https://doi.org/10.22491/2357-9730.111388

Avaliação dos níveis da citocina pró-inflamatória fator de necrose tumoral-α em pacientes com diabetes tipo 2 e sua relação com variações genéticas de enzimas antioxidantes e obesidade

Evaluation of proinflammatory cytokine tumor necrosis factor-α levels in obese vs nonobese patients with type 2 diabetes and their relationship to CAT C-262T polymorphism

Natália Marrane Delucca[1], Mariana Farias Rodrigues[1], Sara de Alvarenga Fontes Quadros[1], Caio Loureiro Salgado[2], Daniel Cláudio de Oliveira Gomes[3], Melissa de Freitas Cordeiro-Silva[1]

Clin Biomed Res. 2022;42(3):210-217

1 Centro Universitário Salesiano. Vitória, ES, Brasil.

2 Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

3 Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, ES, Brasil.

Autor correspondente:
Melissa de Freitas Cordeiro-Silva
mcordeiro@salesiano.br
Centro Universitário Salesiano
Av. Vitória, 950
29017-950, Vitória, ES, Brasil.

RESUMO

Introdução: Diabetes tipo 2 (DM2) é um distúrbio multifatorial caracterizado pelo aumento dos níveis de radicais livres. Tanto o estresse oxidativo quanto a obesidade contribuem para um estado inflamatório da doença, principalmente pelo aumento da citocina TNF-α. Sabendo-se que a genética individual pode contribuir para o estresse oxidativo, o estudo avaliou o impacto das variações genéticas de enzimas antioxidantes *C262T* no gene *CAT* e polimorfismos nulos dos genes *GSTM1* e *GSTT1* nos níveis de TNF-α, assim como, avaliou se as variantes genéticas atuariam sinergicamente com a obesidade aumentando os níveis da citocina em diabéticos da Grande Vitória/ES, Brasil.

Métodos: O polimorfismo no gene *CAT* foi avaliado pela técnica PCR/RFLP e nos genes *GSTM1* e *GSTT1* por PCR multiplex, em 56 pacientes, sendo 28 obesos e 28 não obesos. Níveis de TNF-α foram medidos pela técnica de ELISA sanduíche.

Resultados: Frequências das variantes nulas de *GSTM1* e *GSTT1* foram 44,6% e 17,9%, respectivamente. As frequências genotípicas *C262T-CAT* foram 73,2%, 25% e 1,8% para homozigoto normal, heterozigoto e homozigoto polimórfico, respectivamente. Não houve associação entre genótipos polimórficos e aumento dos níveis de TNF-α, assim como, não foi demonstrado aumento significante da citocina quando avaliado o sinergismo entre obesidade e genética individual do paciente.

Conclusão: Níveis de TNF-α não se elevam em diabéticos tipo 2 na presença dos polimorfismos nos genes *CAT*, *GSTM1* e *GSTT1*, e a obesidade não atua no aumento dessa citocina na população estudada, separadamente ou em conjunto com a genética individual de variantes nos genes *CAT*, *GSTM1* e *GSTT1*.

Palavras-chave: *Diabetes tipo 2; estresse oxidativo; obesidade; catalase; glutationa S-transferase M1; glutationa S-transferase T1; citocina; fator de necrose tumoral alpha*

ABSTRACT

Introduction: Type 2 diabetes is a multifactorial disorder characterized by increased levels of free radicals. Both oxidative stress and obesity contribute to an inflammatory state of the disease, mainly by increasing the levels of the proinflammatory cytokine tumor necrosis factor-α (TNF-α). Considering that personal genetics may contribute to oxidative stress, this study assessed the impact of *CAT C-262T* polymorphism and *GSTM1* and *GSTT1* null polymorphisms on TNF-α levels in patients with type 2

ISSN 2357-9730

CC BY

diabetes. The study also evaluated whether the genetic variants act synergistically with obesity to increase TNF-α levels in patients with diabetes from Grande Vitória, Brazil.

Methods: Fifty-six patients were included, of whom 28 were obese and 28 were nonobese. The *CAT* gene polymorphism was assessed using the polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) method, whereas *GSTM1* and *GSTT1* polymorphisms were assessed using multiplex PCR. TNF-α levels were measured using the sandwich ELISA technique.

Results: Frequencies of *GSTM1* and *GSTT1* null polymorphisms were 44.6% and 17.9%, respectively. The genotype frequencies of *CAT C-262T* polymorphism were 73.2%, 25.0%, and 1.8% for normal homozygote, heterozygote, and polymorphic homozygote, respectively. Polymorphic genotypes were not associated with increased TNF-α levels, and there was no significant increase in TNF-α levels when evaluating the synergism between obesity and personal genetics.

Conclusion: The presence of *CAT*, *GSTM1*, and *GSTT1* gene polymorphisms was not associated with increased TNF-α levels in patients with type 2 diabetes. Obesity alone or combined with personal genetics of *CAT*, *GSTM1*, and *GSTT1* gene polymorphisms did not promote increased TNF-α levels in the study population.

Keywords: *Diabetes; oxidative stress; obesity; catalase; glutathione S-transferase M1; glutathione S-transferase T1; cytokine; tumor necrosis factor alpha*

INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é uma afecção multifatorial relacionada a fatores genéticos e ambientais, caracterizada por uma produção insuficiente de insulina ou resistência a ação desse hormônio, 90 a 95% dos casos de diabetes no mundo corresponde ao tipo 2 da doença[1], sendo que o Brasil ocupa a quarta posição em número de casos no mundo[2], e no Espírito Santo acomete aproximadamente 10% da população[3].

O estresse oxidativo compreende um importante fenômeno para a manifestação e prognóstico da DM2 caracterizado por um estado de desequilíbrio entre a produção de radicais livres e a sua remoção através da defesa antioxidante, seja ela endógena ou exógena[4]. Esse estado disfuncional interfere na homeostase, ativando vias de sinalizações pró-inflamatórias que promovem um quadro de disfunção de células beta-pancreáticas e hiperglicemia, além de elevar o risco vascular[5].

O Fator de Necrose Tumoral alpha (TNF-α) é uma das principais citocinas que promovem a inflamação no corpo humano, e está fortemente envolvida no desenvolvimento da resistência insulínica e patogênese da DM2. Essa citocina tem uma relação direta com a obesidade, já que TNF-α assim como outras adipocinas são liberadas pelo tecido adiposo caracterizando a obesidade como uma doença inflamatória[6]. A elevação do nível de massa gorda e, consequentemente de TNF-α, pode acarretar o estado de resistência insulínica mediada por inflamação levando a hiperglicemia[7].

Com isso torna-se evidente que a obesidade associada ao estresse oxidativo acentua o desenvolvimento do quadro inflamatório[8], contribuindo para o surgimento da DM2 e de suas complicações, principalmente os problemas cardiovasculares, que são responsáveis por 75% de óbitos dos pacientes portadores do DM2[9].

Polimorfismos em genes antioxidantes podem contribuir para a patogênese e avanço da DM2 através do estresse oxidativo, uma vez que essas variações podem afetar as atividades catalíticas dessas enzimas que atuariam bloqueando o efeito danoso dos radicais livres[10]. As *Glutationas S-transferases* (*GSTs*) são enzimas metabólicas responsáveis pela detoxificação de produtos endógenos e exógenos. Dois genes pertencentes à família das GSTs, o *GSTM1* e o *GSTT1*, apresentam polimorfismos de deleção sendo que pessoas homozigotas para o polimorfismo (genótipo nulo) tanto no gene *GSTM1* quanto no gene *GSTT1* não possuem a respectiva enzima funcional[11,12]. A catalase também é uma enzima antioxidante que atua catalisando a decomposição de peróxido de hidrogênio em água e oxigênio e também na oxidação de compostos hidrogenados[13]. O polimorfismo *C262T* no gene *Catalase* (*CAT*) tem sido associado com baixa atividade enzimática e aumento nos níveis de radicais livres[14]. A disfunção, ausência ou diminuição de enzimas antioxidantes podem ser responsáveis pelo estresse oxidativo, sendo assim, mutações nos genes codificadores poderiam atuar como fator prognóstico da DM2 por contribuir com o estresse oxidativo e, consequentemente, com a ação inflamatória e risco vascular[10].

O presente estudo teve o propósito de avaliar se polimorfismos em genes antioxidantes (*GSTM1*, *GSTT1* e *CAT*) influenciam no aumento dos níveis de TNF-α em diabéticos tipo 2 residentes na Grande Vitória/ES. Também investigou se a obesidade

associada a genótipos polimórficos atua sinergicamente aumentando os níveis de TNF-α plasmáticos na DM2.

MÉTODOS

Grupo Amostral

Trata-se de um estudo Caso-Controle, no qual foram incluídos indivíduos diagnosticados com Diabetes tipo 2 obesos e não obesos, atendidos entre março de 2017 a setembro de 2019, na Associação de Diabéticos de Vila Velha/ES, no Centro Integrado de Atenção à Saúde da Católica (CIASC) e na Unidade de Saúde Dr Bolivar de Abreu, Forte São João, Vitória/ES, Brasil.

O grupo foi composto por 56 pacientes, sendo 28 obesos e 28 não obesos, classificados de acordo com o Índice de Massa Corporal (Kg/m^2). Esse trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Salesiano – UniSales, sob o número do parecer: 2.353.462. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Análise Molecular

Após a coleta de sangue periférico, o plasma foi removido do tubo contendo ativador de coágulo, transferido para tubo criogênico e armazenado em freezer -80°C para análise imunológica. A extração de DNA, para a análise genética, foi realizada a partir de 1ml do sangue coletado em tubo EDTA. O DNA foi extraído de leucócitos do sangue periférico. A extração do DNA foi realizada pelo método orgânico utilizando-se Fenol/Clorofórmio. Os polimorfismos dos genes *GSTM1* e *GSTT1* foram investigados através da técnica de PCR multiplex como descrito por Bid et al.[15], utilizando um fragmento de 340pb do gene *CYP1A1* como controle interno de amplificação. O polimorfismo no gene *CAT* foi detectado pela técnica de PCR-RFLP como descrito por Suzen et al.[16]. As sequências dos oligonucleotídeos iniciadores (*primers* 5'–3') para a amplificação da região de interesse do gene *GSTM1*, *GSTT1* e *CYP1A1*, respectivamente, foram: F: GAACTCCCTGAAAAGCTAAAGC e R: GTTGGGCTCAAATATACGGTGG, F:TTCCTTACTGGTCCTCCTCACATCTC e R: TCACCGGATCATGGCCAGCA, F:TAGGAGTCTTGTCTCATGCCT e R: CAGTGAAGAGTGTAGCCGCT. Os *primers* para detecção da variante no gene *CAT* foram: F: AGAGCCTCGCCCCGCCGGACCG; R: TAAGAGCTGAGAAAGCATAGCT, e a enzima de restrição utilizada na técnica PCR-RFLP foi a *SmaI*. Os tamanhos dos fragmentos de DNA obtidos foram: *GSTM1* 215 pares de base (pb), *GSTT1* 480 pb, *CYP1A1* 340 pb, *CAT* – alelo normal: 155 pb e 30 pb; alelo variante: 185 pb.

Os fragmentos obtidos foram submetidos à eletroforese horizontal em gel de agarose 2%.

Análise dos Níveis de TNF-α

A análise imunológica foi realizada em parceria com o departamento de Imunologia e Patologia da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES). As dosagens de TNF-α foram realizadas pela técnica de ELISA sanduíche, utilizando pares de anticorpos monoclonais de captura e de revelação biotinilados da eBioscience®, seguindo a recomendação do fabricante. Em síntese, placas de 96 poços de alta absorção (Costar®) foram sensibilizadas com o anticorpo de captura (18 horas/25°C). Posteriormente, as placas foram lavadas com PBS/Tween 20 (0,05%) e as amostras de plasma foram adicionadas a elas e incubadas por 2 horas/25°C. As placas foram lavadas novamente e incubadas com o anticorpo biotinilado por 1 hora/25°C. As placas foram lavadas, seguido de adição e incubação com estreptoavidina marcada com peroxidase (eBioscience®) por 30 min/25°C. As amostras se revelaram com adição de solução tampão citrato de fosfato com 5% de ABTS e 0,005% de peróxido de hidrogênio (H_2O_2) 30 vol e a reação interrompida com dodecil sulfato de sódio (Gibco®) 1%. A absorbância foi determinada sob comprimento de onda de 405 nm (SpectraMax, Molecular Devices).

Análise Estatística

As comparações das variáveis contínuas entre os grupos foram realizadas por meio do teste de Wilcoxon-Mann-Whitney. As comparações entre os grupos em variáveis categóricas foram realizadas utilizando o teste exato de Fisher ou o teste do qui-quadrado. Foi considerado significante P-valor < 0,05.

RESULTADOS

Análise Genética

As análises imunológicas e genéticas foram realizadas em amostras de 56 indivíduos diabéticos tipo 2 da população da Grande Vitória/ES, sendo 28 obesos e 28 não obesos. Os grupos não foram diferentes (p > 0,05) em relação ao gênero e idades.

Em relação ao polimorfismo do gene *GSTM1* as frequências do genótipo selvagem (*GSTM1+*) e genótipo nulo (*GSTM1-*) no grupo amostral foram de 55,4 e 44,6%, respectivamente. Já as frequências do genótipo selvagem (*GSTT1+*) e genótipo nulo (*GSTT1-*) para o gene *GSTT1* foram de 82,1 e 17,9%, respectivamente. Em relação ao polimorfismo *C262T* no gene *CAT* a frequência do genótipo homozigoto normal (*CC*) foi de 73,2%, o heterozigoto (*CT*) foi de 25% e o homozigoto polimórfico (*TT*) de 1,8%. As frequências alélicas do polimorfismo *C262T-CAT* no grupo amostral foram de 85,7% para o alelo normal

(*C*) e 14,3% para o alelo variante (*T*). Não houve diferenças significativas das frequências genotípicas e alélicas no grupo

Análise dos Níveis de TNF-α

Não se observou diferenças estatisticamente significantes entre os níveis de TNF-α plasmático dos pacientes de acordo com seus genótipos, tanto quando analisados separadamente ou analisados em combinado, como mostrado nas figuras 1 e 2 (genótipos combinados que não constam na Figura 2 não foram avaliados por não apresentarmos quantidade mínima para análise estatística).

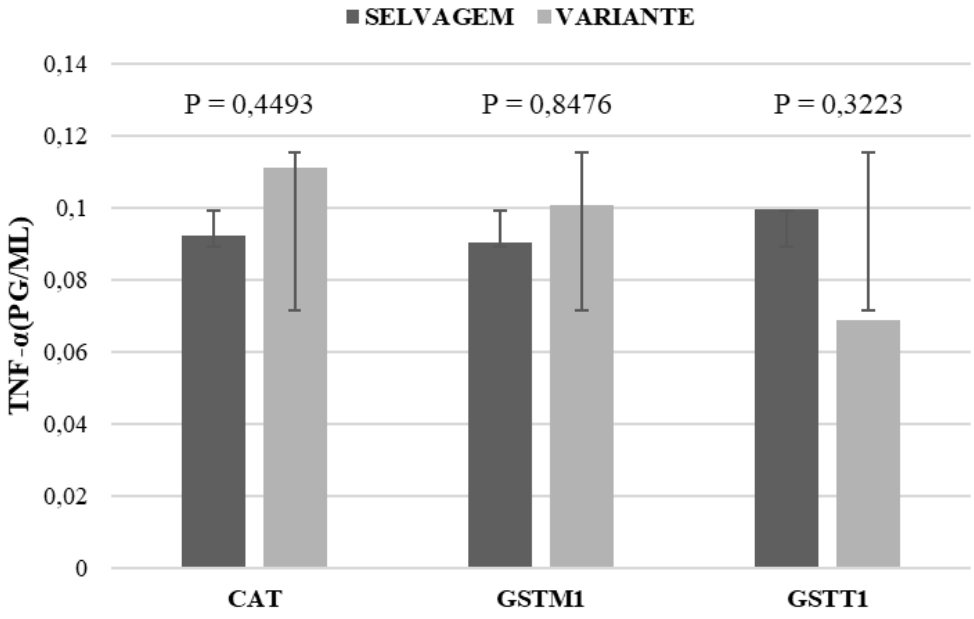


Figura 1: Níveis de TNF-α (apresentados como médias em unidades pg/mL) de acordo com os genótipos, separadamente.
Genótipo variante CAT = CT + TT.

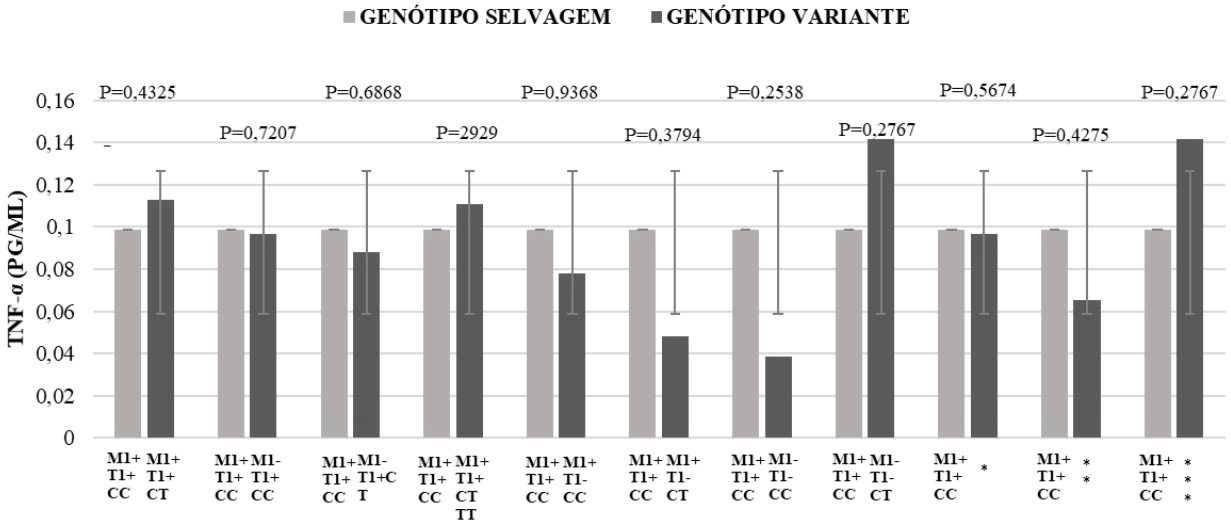


Figura 2: Níveis de TNF-α (apresentados como médias em unidades pg/mL) de acordo com os genótipos combinados.

Na avaliação da influência da obesidade nos níveis da citocina, não se observou diferença entre os níveis de TNF-α nos grupos de pacientes obesos e não obesos tanto na análise separada quanto na análise incluindo a mesma constituição genética entre os grupos (Figura 3). Quando comparado os níveis de TNF-α em indivíduos obesos (TNF-α = 0,08309) e não obesos (TNF-α = 0,1192), independente dos seus genótipos, não se encontrou diferença significativa (P = 0,4712).

A Figura 4 mostra a avaliação do papel dos polimorfismos juntamente com a obesidade nos níveis de TNF-α em diabéticos tipo 2, demonstrando que não houve relação entre esses parâmetros (p > 0,05).

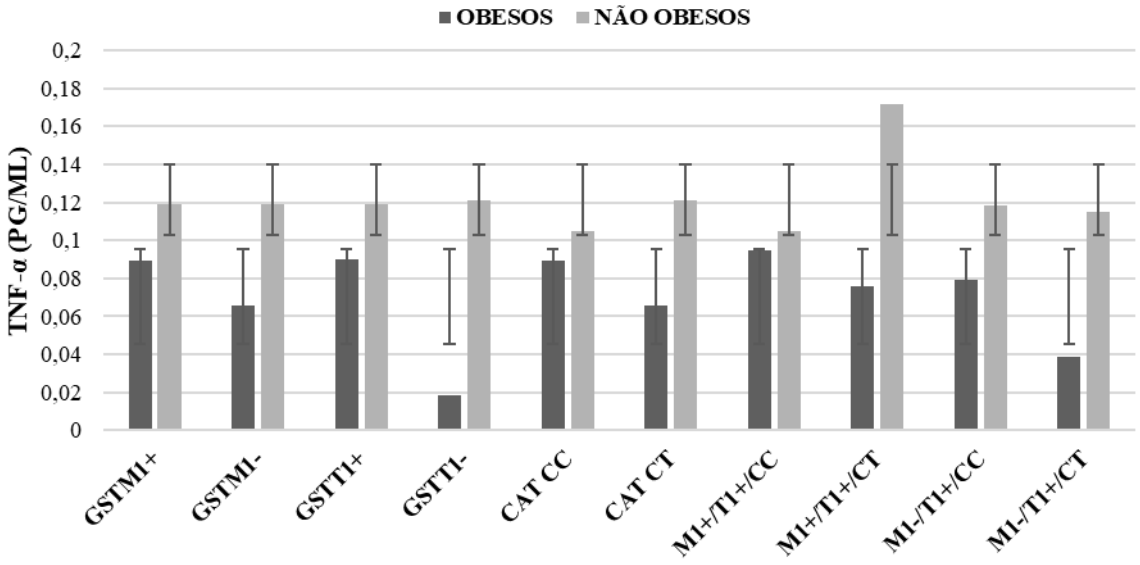


Figura 3: Níveis de TNF-α em pacientes obesos e não obesos de acordo com seus genótipos.

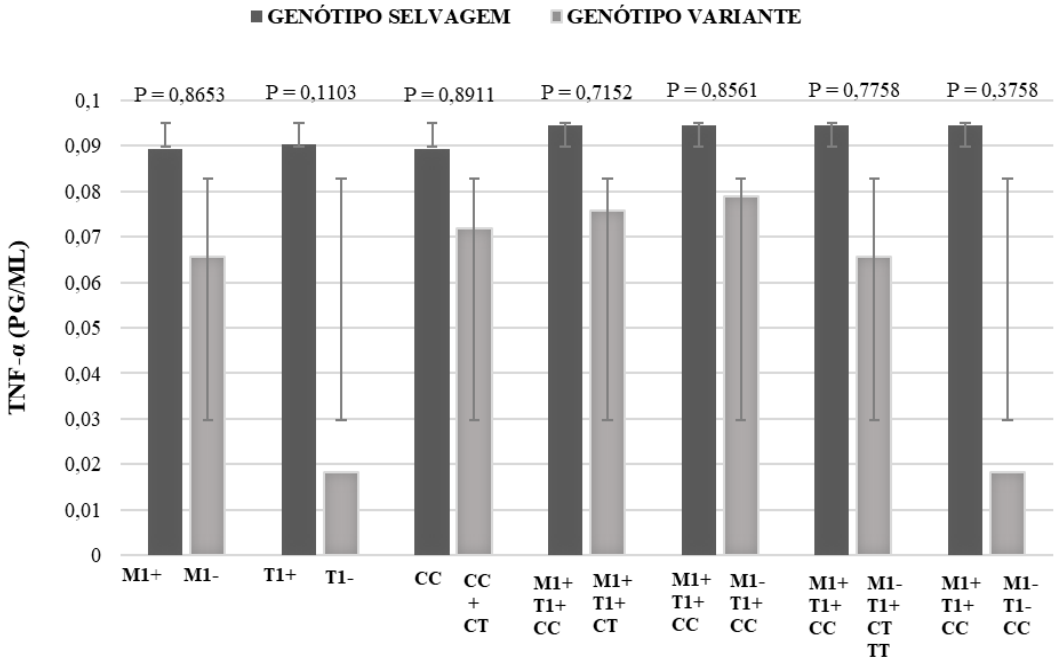


Figura 4: Níveis de TNF-α em pacientes obesos de acordo com seus genótipos.

DISCUSSÃO

A doença DM2 é acompanhada do estresse oxidativo, que é considerado um mecanismo subjacente para inflamação e disfunção endotelial[17]. Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) induzem a ativação de algumas vias moleculares importantes como a de produção de produtos finais da glicação avançada (AGEs [do inglês, *Advanced Glycation End-Products*]). Um dos mecanismos de ação dos AGEs é a modificação de proteínas ou lipídeos sanguíneos que se ligam a receptores específicos levando a produção de citocinas inflamatórias que contribuem com as complicações vasculares da doença[18].

Um dos fatores responsáveis pelo estresse oxidativo é a genética individual. Variações em genes codificadores de enzimas antioxidantes podem acarretar em defesa antioxidante prejudicada conduzindo ao estresse oxidativo. Estudos mostram que os níveis de atividade de enzimas antioxidantes estão diminuídos em diabéticos tipo 2 comparados a indivíduos saudáveis[19].

O presente estudo investigou se o polimorfismo *C262T* no gene *CAT* e os polimorfismos de deleção dos genes *GSTM1* e *GSTT1* poderiam estar relacionados com o aumento de TNF-α, uma vez que a deficiência das atividades enzimáticas causadas pelas variações genéticas poderia contribuir para o estresse oxidativo induzindo a produção de citocinas inflamatórias crônica nos pacientes. Entretanto, nosso estudo não observou tal relação (figura 1 e 2). Esse foi o primeiro estudo que avaliou variações genéticas antioxidantes e níveis de citocinas TNF-α em diabéticos tipo 2.

Assim como o aumento nos níveis de TNF-α já foi observado na DM2[20], também já foram relatados em indivíduos obesos[21,22]. O presente estudo avaliou o papel da obesidade na quantidade de TNF-α em diabéticos. A análise ocorreu de forma geral (sem ponderar o genótipo do paciente) e também considerando a genética individual, excluindo a possibilidade de variações nos níveis devido ao genótipo do indivíduo e não somente pela obesidade, entretanto não observamos diferença entre os grupos (Figura 3). Rajkovic et al.[23] observaram altos níveis de TNF-α em diabéticos obesos, sobrepesos e também em magros embora tenha observado que os níveis nos obesos e sobrepesos eram mais altos em comparação com os pacientes magros. O mesmo estudo também mostrou que diabéticos magros possuíam níveis mais elevados em relação aos magros sem diabetes, corroborando a relação entre diabetes e citocina TNF-α, independente de obesidade. Li et al.[24] também relataram altas concentrações de TNF-α em diabéticos tipo 2. Em 2012, Olson et al.[25]confirmaram que o aumento de TNF-α na DM2 foi associado à resistência insulínica independentemente da adiposidade. Entretanto alguns estudos apontam um aumento significante dos níveis TNF-α em pacientes obesos, mas não em magros[26].

Polimorfismos em genes codificadores de enzimas antioxidantes podem levar a um aumento dos níveis de radicais livres uma vez que as variações genéticas podem diminuir a atividade da enzima ou até mesmo impedir a sua produção. A enzima catalase catalisa a decomposição do peróxido de Hidrogênio em água e oxigênio e a deficiência dessa enzima já foi associada à DM2[27,28]. O polimorfismo funcional *262C/T* no éxon 9 do gene *CAT* já foi associado ao desenvolvimento de DM2 e suas complicações[29,30]. A *Gluationa S-transferase* (*GST*) é uma família de genes responsáveis pela remoção de produtos reativos ao oxigênio e de xenobióticos capazes de trazer toxidade ao organismo. Os genes *GSTM1* e *GSTT1* fazem parte dessa família e quando encontrados sobre polimorfismo de deleção, são associados a disfunção das células B-pancreáticas e deficiência na produção de insulina[31].

O estresse oxidativo está envolvido nos processos patológicos de doenças como a obesidade e DM2[32], estudos mostram que a obesidade, assim como alterações genéticas de enzimas antioxidantes podem aumentar os níveis de radicais livres[33], contribuindo para um aumento dos níveis inflamatórios[34] que poderiam aumentar o risco de eventos vasculares, entretanto, o presente estudo não revelou associação sinérgica entre as variantes dos genes *CAT*, *GSTM1* e *GSTT1* e obesidade nos níveis da citocina pró-inflamatória no grupo estudado (Figura 4).

Embora o pequeno tamanho amostral possa ter contribuído para a falta de sinergia entre as variantes dos genes analisados, obesidade e o TNF-α, o presente trabalho mostrou que os polimorfismos *C262T* no gene *Catalase* e as variantes nulas dos genes *GSTM1* e *GSTT1* não influenciam no aumento dos níveis da citocina pró inflamatória TNF-α em diabéticos tipo 2 residentes na Grande Vitória, e que a obesidade não atua sinergicamente com a genética antioxidante individual no aumento dos níveis da citocina pró-inflamatória em diabéticos tipo 2 do grupo amostral avaliado. Entretanto, estudos adicionais são necessários.

Agradecimentos

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

REFÊRENCIAS

1. Sociedade Brasileira de Diabetes. *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes* [Internet]. São Paulo: SBD; 2019 [citado em 12 dez 2022]. Disponível em: http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2020/02/Diretrizes-Sociedade-Brasileira-de-Diabetes-2019-2020.pdf

2. Pereira PF, Santos JC, Cortez DN, Reis IA, Torres HC. Avaliação das estratégias de educação em grupo e intervenção telefônica para o diabetes tipo 2. *Rev Esc Enferm USP*. 2021;55:e03746.

3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. *Vigitel Brasil 2015*: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2015. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2016.

4. Rosa ECC, Santos RRC, Gris EF, Ferreira EA, Neves FAR, Coelho MS, et al. Avaliação do estresse oxidativo e lipoperoxidação (LPO) em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) tratados no Hospital Universitário de Brasília (HUB). *Brazilian Journal of Health Review*. 2019;2(5):4236-56.

5. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res*. 2010;107(9):1058-70.

6. Guedes JM, Pieri BLS, Luciano TF, Marques SO, Guglielmo LGA, Souza CT. Exercícios físicos de resistência, hipertrofia e força muscular reduzem igualmente adiposidade, inflamação e resistência à insulina em camundongos obesos por dieta hiperlipídica. *Einstein (Sao Paulo)*. 2019;18:eAO4784.

7. Silveira MGG. *Prevenção da obesidade e de doenças do adulto na infância*. Petrópolis: Vozes; 2017.

8. Duncan BB, Duncan MS, Schmidt MI. Inflamação subclínica, obesidade, diabetes e doenças relacionadas. *Rev HCPA & Fac Med Univ Fed Rio Gd do Sul*. 2005;25(3):5-16.

9. Azevedo S, Victor EG, Oliveira DC. Diabetes mellitus e aterosclerose: noções básicas da fisiopatologia para o clínico geral. *Rev Soc Bras Clin Med*. 2010;8(6):520-6.

10. Garcia YDO. *Associação de polimorfismos nos genes GSTM1 e GSTT1 com a susceptibilidade ao diabetes mellitus tipo 2* [dissertação]. Teresina: Universidade Federal do Piauí; 2017.

11. Mo Z, Gao Y, Cao Y, Gao F, Jian L. An updating meta-analysis of the GSTM1, GSTT1, and GSTP1 polymorphisms and prostate cancer: a HuGE review Prostate. *Prostate*. 2009;69(6):662-88.

12. Rafiee L, Saadat I, Saadat M. Glutathione S-transferase genetic polymorphisms (GSTM1, GSTT1 and GSTO2) in three Iranian populations. *Mol Biol Rep*. 2010;37(1):155-8.

13. Glorieux C, Calderon PB. Catalase, a remarkable enzyme: targeting the oldest antioxidant enzyme to find a new cancer treatment approach. *Biol Chem*. 2017;398(10):1095-108.

14. Minghua J, Tang J, Zhao J, Xu B, Qin J, Lu J. Polymorphisms in genes involved in drug detoxification and clinical outcomes of anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy in Chinese Han breast cancer patients. *Cancer Biol Ther*. 2012;13(5):264-71.

15. Bid HK, Konwar R, Saxena M, Chaudhari P, Agrawal CG, Banerjee M. Association of glutathione S-transferase (GSTM1, T1 and P1) gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus in north Indian population. *J Postgrad Med*. 2010;56(3):176-81.

16. Suzen S, Gucyener E, Sakalli O, Uckun Z, Kose G, Ustel D, et al. CAT C-262T and GPX1 Pro198Leu polymorphisms in a Turkish population. *Mol Biol Rep*. 2010;37(1):87-92.

17. Golbidi S, Ebadi SA, Laher I. Antioxidants in the treatment of diabetes. *Curr Diabetes Rev*. 2011;7(2):106-25.

18. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005;54(6):1615-25.

19. Verma S, Sagar N, Vats P, Shukla KN, Abbas M, Banerjee M. Antioxidant enzyme levels as markers for type 2 diabetes mellitus. *Int J Bioassays*. 2013;2(4):685-90.

20. Calles-Escandon J, Cipolla M. Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspective. *Endocr Rev*. 2001;22(1):36-52.

21. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest*. 2005;115(5):1111-9.

22. Dandona P, Weinstock R, Thusu K, Abdel-Rahman E, Aljada A, Wadden T. Tumor necrosis factor-alpha in sera of obese patients: fall with weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(8):2907-10.

23. Rajkovic N, Zamaklar M, Lalic K, Jotic A, Lukic L, Milicic T, et al. Relationship between obesity, adipocytokines and inflammatory markers in type 2 diabetes: relevance for cardiovascular risk prevention. *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11(4):4049-65.

24. Li J, Zhao Q, Zhang D. Clinical significance of determination of the levels of serum IL-6, TNF-α and hs-CRP in patients with DM2 complicated with coronary heart disease (CHD). *Journal of Radioimmunology*. 2007;20(6):538-40.

25. Olson CN, Callas PW, Hanley AJG, Festa A, Haffner SM, Wagenknecht LE, et al. Circulating levels of TNF-α are associated with impaired glucose tolerance, increased insulin resistance, and ethnicity: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(3):1032-40.

26. Katsuki A, Sumida Y, Murashima S, Murata K, Takarada Y, Ito K, et al. Serum levels of tumor necrosis factor-alpha are increased in obese patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(3):859-62.

27. Góth L, Lenkey A, Bigler WN. Blood catalase deficiency and diabetes in Hungary. *Diabetes Care*. 2001;24(10):1839-40.

28. Góth L. Catalase deficiency and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31(12):e93.

29. Santos KG, Canani LH, Gross JL, Tschiedel B, Souto KE, Roisenberg I. The catalase −262C/T promoter polymorphism and diabetic complications in Caucasians with type 2 diabetes. *Dis Markers*. 2006;22(5-6):355-9.

30. Tarnai I, Csordás M, Sükei E, Shemirani AH, Káplár M, Góth L. Effect of C111T polymorphism in exon 9 of the catalase gene on blood catalase activity in different types of diabetes mellitus. *Free Radic Res*. 2007;41(7):806-11.

31. Pinheiro DS, Rocha Filho CR, Mundim CA, Ulhoa CJ, Ghendini PC, Reis AAS. Avaliação do polimorfismo de deleção de GSTM1 na susceptibilidade ao diabetes mellitus tipo 2. *Estudos Vida e Saúde*. 2012;39(3):331-6.

32. Rodrigues MS, Pieri BLS, Silveira GB, Zaccaron RP, Venturini LM, Comin VH, et al. Redução do estresse oxidativo melhora a sinalização da insulina em tecido cardíaco de camundongos obesos. *Einstein (Sao Paulo)*. 2020;18:eAO5022.

33. Chielle EO, Fortuna PC, Maziero JS. Association between the glutathione S-transferase P1 (GSTP1) Ile105Val gene polymorphism in obese and overweight patients over 60 years. *J Bras Patol Med Lab*. 2016;52(4):211-6.

34. Gaspar DIM. *Caracterização de fatores de risco para a doença cardiovascular, em pré-diabéticos e diabéticos, numa amostra populacional da Cova da Beira* [dissertação]. Covilhã: Universidade da Beira Interior; 2013.

Recebido: 05 fev, 2021
Aceito: 02 mai, 2022

https://doi.org/10.22491/2357-9730.114246

Standardization of an organic DNA extraction method from dried blood spots and its downstream molecular applications in neonatal screening and diagnostic confirmation of lysosomal disorders

Alice Brinckmann Oliveira Netto[1], Diana Rojas Málaga[2], Francyne Kubaski[3,4], Ana Carolina Brusius-Facchin[2,4], Roberto Giugliani[2-4]

Clin Biomed Res. 2022;42(3):218-225

1 Instituto de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

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

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

4 Instituto Nacional de Genética Médica Populacional. Porto Alegre, RS, Brasil.

Corresponding author:
Ana Carolina Brusius-Facchin
afacchin@hcpa.edu.br
Serviço de Genética Médica,
Hospital de Clínicas de Porto
Rua Ramiro Barcelos, 2350
90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.

ABSTRACT

Introduction: Dried blood spot (DBS) samples have been used for diagnostic purposes since their introduction in the neonatal screening of phenylketonuria almost 50 years ago. The range of its application has been extended to modern approaches, such as next-generation sequencing (NGS) for molecular genetic testing. This study aimed to evaluate the use of a standardized organic method for DNA extraction from DBS samples in the diagnostic setting.

Methods: The clinical applicability of the method was tested using 3 samples collected from a newborn screening project for lysosomal storage diseases, allowing the determination of the genotype of the individuals. DNA was extracted from 3 3-mm diameter DBS punches. Quality, purity, and concentration were determined, and method performance was assessed by standard polymerase chain reaction, restriction length polymorphism, Sanger sequencing, and targeted NGS.

Results: Results were compared with the ones obtained from DNA samples extracted following the internally validated in-house extraction protocol that used 6 3-mm punches of DBS and samples extracted from whole blood.

Conclusion: This organic method proved to be effective in obtaining high-quality DNA from DBS, being compatible with several downstream molecular applications, in addition to having a lower cost per sample.

Keywords: *DNA extraction; dried blood spots; molecular genetic testing; newborn screening; targeted next-generation sequencing*

INTRODUCTION

The collection of dried blood spots (DBS) on filter paper is a useful approach for large scale analysis, such as screening programs. DBS was first introduced in 1963 as an alternative to blood sampling and screening of phenylketonuria in a large population of newborn infants[1]. DBS sampling has since emerged as an appropriate method for the collection, transportation, analysis, and storage of biological fluids due to its simplicity, reduced invasiveness, and low cost[2-4]. It is also the best option when venipuncture, transportation, and storage conditions are not favorable[5], which is why DBS are still used as samples for newborn screening (NBS)[6].

The use of DBS for diagnosis has increased throughout the years[7] and, despite some limitations (small amount of available material and risk of DNA degradation, among others), its performance in downstream molecular processes is similar or only slightly inferior to gold-standard sample types[2]. To date, DNA obtained from DBS has been used for diagnostic purposes using different molecular biology techniques, such as standard polymerase chain reaction (PCR)[5], real-time PCR[8], multiplex ligation-dependent probe

ISSN 2357-9730

CC BY

amplification[9], high-resolution melting analysis[10], and different next-generation sequencing (NGS) approaches such as targeted NGS (TNGS), whole-exome sequencing, and whole-genome sequencing[11-15].

The performance and reliability of different molecular downstream processes are highly influenced by both the quantity and quality of DNA[16]. Therefore, an efficient methodology for DNA extraction that maximizes DNA yield and quality with minimal co-extraction of inhibitors should be established[17]. To achieve these parameters, there is a wide range of commercial and noncommercial methods for purifying DNA from DBS[5,18-20]. Organic extraction, a noncommercial method, is well-known for having high extraction efficiency and for removing the majority of PCR inhibitors in comparison with other methods[21].

The Medical Genetics Service of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) is a reference center in the diagnosis of lysosomal storage diseases (LSD) in Brazil and Latin America[22] that receives a large number of samples from different services in this region. Thus, an effective collection method that allows for convenient worldwide transportation and requires only a minimal amount of blood, such as DBS, should be established. We have recently started using genomic DNA (gDNA) extracted from DBS by an organic extraction method[23] that was internally validated using 6 3-mm punches. For the potential inclusion of LSD, a group of rare diseases[24,25], in Brazil's neonatal screening program, the minimum amount of sampling needed to obtain a good gDNA yield to perform different molecular assays should be determined, since sample availability is limited and it is not always possible to obtain new DBS samples from babies.

The aim of the present study was to standardize the organic extraction method previously used for isolating gDNA from DBS, using 3 3-mm punches instead of 6, to make it suitable to be used in NBS. Method performance was tested in different molecular biology processes, including NGS, to verify sampling quality and efficiency.

METHODS

Sample collection

Twenty control samples provided by the manufacturer of the NBS kit (Perkin Elmer®, USA) that also served as biochemical controls were used for method standardization. Additionally, to validate the method's clinical applicability, 3 newborns with a previous biochemical diagnosis of Fabry disease, Pompe disease, and Mucopolysaccharidosis type I were evaluated. The newborns were part of a project evaluating a potential NBS program for LSD, and their DBS samples were stored at HCPA's Medical Genetics Service. Control samples were collected in a sterile environment using venipuncture. Blood was spotted on PerkinElmer® 226 Paper Grade and dried for 3 hours at room temperature before storage. The samples were stored at 4°C until analysis.

DNA Extraction

The organic extraction (GE Healthcare, Reliable extraction of DNA from Whatman™ FTA™ cards) was performed using three punches (3-mm). Three discs were punched out from a full dried blood spot into a 1.5 mL microcentrifuge tube using a metal hole puncher and six blank discs were punched between each sample to avoid cross-contamination. DBS punches were incubated at 56°C overnight in constant agitation of 650 RPM with 500 µL of Extraction Buffer (10 mM Tris-HCl, pH 8.0; 10 mM EDTA, disodium salt, pH 8.0; 100 mM NaCl; and 2% w/v SDS) and 6 µL of proteinase K (10 mg/mL) (Promega, USA). The lysate was treated with the same volume of buffered phenol (pH 8.0) (Sigma®, Germany) followed by vortexing and centrifugation at 14,000 rpm for 10 minutes at room temperature. The aqueous phase was transferred to a fresh 1.5 mL microcentrifuge tube with 500 µL of chloroform (Sigma®) for subsequent vortexing and centrifugation at 14,000 rpm for 10 minutes at room temperature. The upper aqueous phase was transferred to a new 1.5 mL microcentrifuge tube and precipitated with 45 µL of 3 M sodium acetate (pH 5.2) and 100% absolute ethanol (Merck, Germany) and incubated at −20°C overnight. On the next day, the solution was centrifuged at 14,000 rpm for 30 minutes at 4°C to recover the DNA. The supernatant was removed, and the pellet was washed with 70% ethanol and centrifuged again at 14,000 rpm for 30 minutes at 4°C. The supernatant was removed again, and the pellet was dried out at 60°C for 30 minutes. DNA was resuspended in 13 µL of water.

DNA yield and quality

DNA integrity (5 µL) was assessed by 0.8% agarose gel electrophoresis. Concentration was measured using Qubit® double-stranded DNA (dsDNA) High Sensitivity (HS) Assay kit (Invitrogen – Thermo Fisher Scientific, USA), which calculates concentration based on the fluorescence of a dye that binds to double-stranded DNA. Concentration values provided by Qubit® dsDNA HS were used as reference for TNGS analysis. Additionally, the concentration was measured using NanoDrop™ 2000 Spectrophotometer (Thermo Fisher Scientific, USA), which also provides DNA purity (A260/A280 nm ratio).

As calculated by Saavedra-Matiz et al.[20], a 100% efficient DNA extraction is expected to yield

3.47 ng/μL of DNA per 3-mm DBS. Accordingly, a yield of approximately 10.41 ng/μL is expected for 3 3-mm punches; this will be our reference to calculate extraction efficiency.

Molecular biology techniques

To evaluate the quality of the DNA extracted by this standardized method and to determine whether any inhibitory material was interfering with the reaction, PCR was performed using Veriti 96-Well Thermal Cycler (Applied Biosystems®, USA) of different-sized fragments using primers flanking exonic and intronic regions of the following genes: 297 bp (*TPP1*, exon 8), 367 bp (*GAPDH*, exon 4), and 1315 bp (*IDS*, intron 7). The products were assessed by 1.5% agarose gel to demonstrate amplification. PCR of the *TPP1* gene was followed by BigDye sequencing using the Applied Biosystems® 3500xL 96-capillary DNA analyzer (Thermo Fisher Scientific), and the sequence was analyzed on the BioEdit Sequence Alignment Editor. Restriction fragment length polymorphism (RFLP) was performed using *Hinf*1 following the amplification of intron 7 of the *IDS* gene. The reaction was incubated at 37°C overnight, and the product was assessed by 3.0% agarose gel to demonstrate digestion.

Targeted next-generation sequencing (TNGS)

Briefly, 10 ng of DNA samples were used to prepare target enrichment with the specifically customized panels, consisting of 2 different PCR primer pools (Thermo Fisher Scientific). Amplification was achieved by multiplex PCR using the Ion AmpliSeq™ Library Kit (Thermo Fisher Scientific), followed by the connection to Ion Xpress™ barcodes (Thermo Fisher Scientific). These unamplified libraries were purified with magnetic beads (Agencourt™ AMPure™ XP Reagent, Beckman Coulter, USA) and quantified (Qubit® dsDNA HS kit, Thermo Fisher Scientific). The quantified libraries were prepared and pooled in equimolar concentrations of 100 pM each. Barcoded libraries underwent template preparation in the Ion Chef™ Instrument (Thermo Fisher Scientific), where the Ion 510™ chip (Thermo Fisher Scientific) is loaded. The chip was transferred to the Ion S5™ Sequencer (Thermo Fisher Scientific), where the libraries are sequenced. Raw sequencing data were processed and analyzed using the Torrent Suite Software (Thermo Fisher Scientific). A list of detected sequence variants, including single nucleotide polymorphisms and small insertions/deletions, were subsequently imported into the Ion Reporter™ Software (Thermo Fisher Scientific) for interpretation. Alignments were visually verified with the Integrative Genomics Viewer (IGV, USA) v2.3. Run metrics and coverage analyses were performed to identify technical deficiencies.

We used two different customized gene panels[26]: Panel I (26.75 Kb) – with 8 targets and 138 amplicons to analyze sample 1 (Mucopolysaccharidosis type 1); and Panel II (13.1 Kb) – with 4 targets and 72 amplicons to analyze samples 2 (Pompe disease) and 3 (Fabry disease). Because of internal planning and budgeting, sample 1 was analyzed in 2 separate runs. It was first sequenced with DNA extracted from 6 3-mm punches and then with DNA extracted from 3 3-mm punches. Samples 2 and 3 were sequenced in the same run using both 6 and 3 punches.

Ethical approval

This study was approved in 2019 by HCPA's Ethics Committee (Project: 19-0754).

RESULTS: EXTRACTED DNA EVALUATION

DNA yield and quality

An extraction efficiency of 63.6% was achieved – mean 6.62 ng/μL with the DNA extracted from 3 3-mm punches, provided by Qubit® dsDNA HS (Invitrogen, Thermo Fisher Scientific). A mean concentration of 16.6 ng/μL was provided by NanoDrop™ 2000 Spectrophotometer (Thermo Fisher Scientific). Purity was approximately 1.8 (A260/A280 nm ratio), indicating good quality of the extracted DNA (Figure 1). The quality of the DNA was also verified by its ability to be amplified by different molecular assays, as reported below.

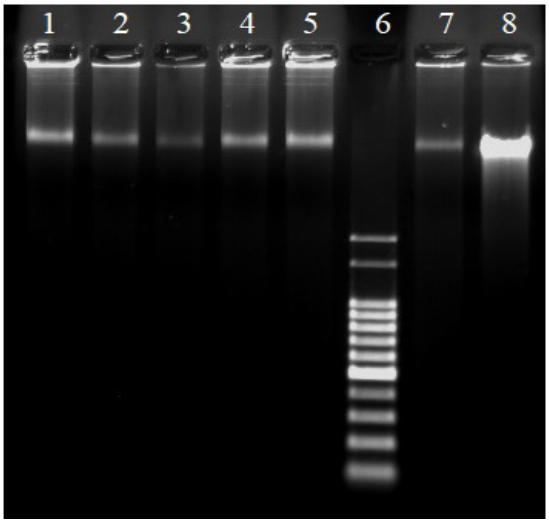


Figure 1: Quality of genomic DNA assessed by 0.8% agarose gel.

Lane 1-5: DNA extraction using the standardized organic method (3 3-mm punches); Lane 7: DNA extraction using the previous internally validated organic method (6 3-mm punches); Lane 8: DNA extraction from whole blood. Lane 1: 34.4 ng; Lane 2: 22.6 ng; Lane 3: 18.05 ng; Lane 4: 34.4 ng; Lane 5: 34.2 ng; Lane 6: 100 bp mass ladder (Invitrogen™, USA); Lane 7: 24.5 ng; Lane 8: 35.0 ng.

Molecular biology techniques performed

All samples had amplified PCR products, with recognizable bands of the different targeted genomic regions. Figure 2 shows the amplification of different PCR products from 1315 bp to 297 bp in the *IDS* and *TPP1* genes, respectively, comparing the amplification of a PCR product obtained by amplification of DNA extracted from DBS using 6 punches and DNA extracted from whole blood (WB), which is the gold standard. Figure 3 shows the *Hinf1* digestion of the intron 7 of the *IDS* gene by RFLP. Figure 4 shows BigDye sequence analysis for the beginning of exon 8 of the *TPP1* gene, which is a homopolymeric region of difficult amplification.

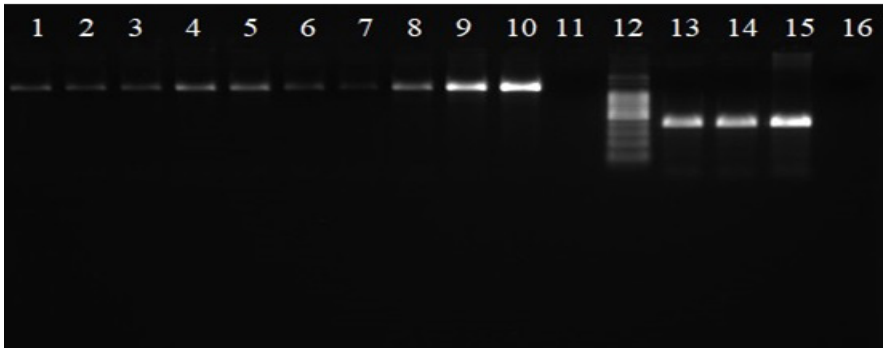


Figure 2: Quality of DNA extracted from 3 punches of dried blood spots (DBS) compared with 6 punches and whole blood (WB), assessed by 1.5% agarose gel.

Lane 1-7: *IDS*, intron 7 (1315 bp), with DNA from 3 punches; Lane 8: *IDS*, intron 7 (1315 bp), with DNA from 6 DBS punches; Lane 9-10: *IDS*, intron 7 (1315 bp), with DNA from WB; Lane 12: 100 bp ladder (Invitrogen™); Lane 13: *TPP1*, exon 8 (297 bp), with DNA from 3 punches; Lane 14: *TPP1*, exon 8 (297 bp), with DNA from 6 punches; Lane 15: *TPP1*, exon 8 (297 bp), with DNA from WB; Lanes 11 and 16: no DNA template control.

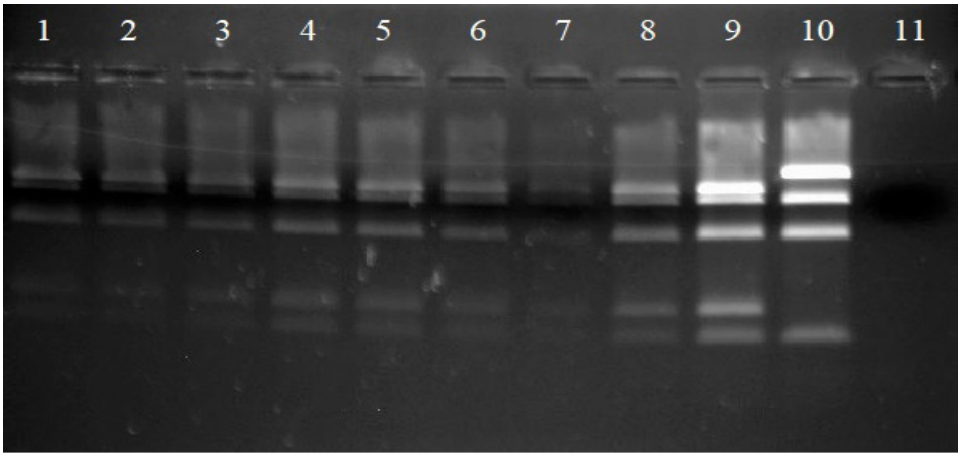


Figure 3: Restriction fragment length polymorphism products of the *IDS* gene assessed by 3.0% agarose gel.

Lane 1-7: DNA from dried blood spots (DBS) using 3 3-mm punches; Lane 8: DNA from DBS using 6 3-mm punches; Lane 9: DNA from whole blood (WB); Lane 10: DNA from WB showing a control; Lane 11: no DNA template control.

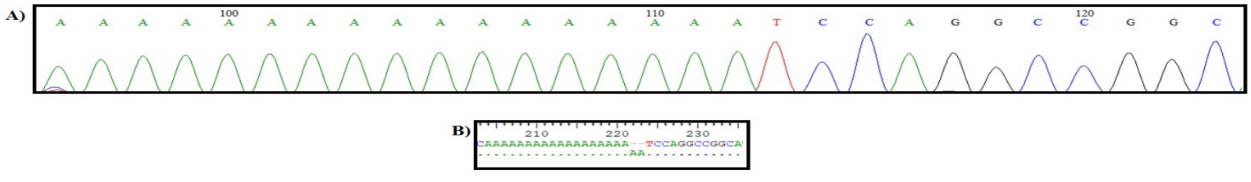


Figure 4: Sanger sequencing of exon 8 of *TPP1* gene using genomic DNA extracted from 3 dried blood spot punches.

A: BigDye sequence analysis showing the chromatogram peaks of the homopolymeric region in exon 8 of the *TPP1* gene (amplicon size = 297 bp); B: BigDye sequence analysis showing alignment with the reference sequence. Polymerase chain reaction products were purified with ExoSAP-IT™ (Thermo Fisher Scientific) and cycle sequenced according to standard manufacturer recommendations.

Targeted next generation sequencing (TNGS)

Results from TNGS have shown good sequencing data, adequate depth coverage for variant calling, and acceptable concordance between the extractions from the same DBS sample using 6 and 3 3-mm punches (Table 1). Furthermore, TNGS using DNA obtained from DBS has shown high similarity with results obtained from TNGS using DNA extracted from WB. The mean coverage of DBS samples was 195.88; likewise, the mean coverage of WB samples was 200.71. These values were obtained using a 100× coverage of the amplicons.

Table 1: Targeted next-generation sequencing results from the Ion Torrent Reporter™.

	Sample 1		Sample 2		Sample 3	
	6 punches	3 punches	6 punches	3 punches	6 punches	3 punches
Number of mapped reads	56,312	118,058	29,904	21,481	66,679	35,520
On-target reads, %	36.41%	27.73%	98.57%	98.96%	97.00%	95.51%
Average base cover depth	150.7	233.3	401.3	290.2	895.6	451.1
Uniformity of base coverage, %	94.24%	95.42%	91.41%	91.92%	98.99%	98.88%

DISCUSSION

Extraction of pure, intact, and double-stranded DNA is necessary for successful and reliable downstream molecular applications[27]. Peripheral blood is the preferred material for DNA extraction regarding the type of collection matrix; however, when collection is not feasible, blood can be collected as dried spots on filter paper[28], as in NBS, in which DBS sampling by heel prick is the gold standard.

Several methods for DNA isolation from DBS have been described[5,19-20,28-30], overcoming the limitations presented by this type of sampling. Some of the limitations include the low amount of DNA available in the sample, which may hamper quantification of extracted DNA, making it difficult to standardize the amount of DNA per reaction[5]. Additionally, the chemicals included in some protocols, such as phenol and salt, can be a source of contamination and cause problems if not removed properly, since they are considered PCR assay inhibitors[19,28]. When considering blood amount or viscosity, cold or dehydrated patients may lead to unequal saturation of the filter paper, which in turn may lead to an imprecise estimation of starting volume from a DBS punch[31]. Open-air drying before storage may also be a source of contamination, and drying may be impacted by surrounding temperature and humidity conditions. Open-air drying also precludes the retention of volatile organic compounds, which are often lost during drying; besides, even though most of the pathogens are inactivated by drying, some pathogens remain active for a few days, such as dengue, hepatitis B, and group A streptococci[31]. Additionally, the general recommendation is to store samples at −20°C to prevent DNA degradation[32]. However, when the budget is considered, which is the case of our laboratory, storing DBS at room temperature provides economic benefits like reduced cost and space requirements[30]. Despite these limitations, DBS sampling allows for convenient transportation, without the need for refrigeration, which facilitates transportation compared with WB, which requires refrigeration and biological material safety conditions.

To this extent, the implementation of an efficient and cost-effective standardized DNA extraction method is crucial for the molecular diagnosis of genetic diseases in routine laboratories like ours. Considering the dynamics of our center, in which enzymatic assays are performed first and samples are received from several places, including very distant places (making it more difficult to collect more DBS samples), a DNA extraction method that could be adapted to the minimum volume of sample available and provide suitable DNA to perform molecular assays should be developed. Several commercial kits are available[28], and some of them have been tested in comparison with the organic extraction method, indicating that the Chelex-100 kit would be the optimal choice for DNA extraction[33]. However, considering the reality of our laboratory, buying commercial kits is expensive, given that our demand does not support a large-scale purchase of these kits.

Some studies have shown that different modified phenol-chloroform methods yielded suitable amounts of DNA from several sample types[19,34-37]. In this study, standardization of a phenol-chloroform extraction method was evaluated for effectiveness and efficiency in extracting and purifying DNA from DBS using a minimum sample amount, equivalent to 3 3-mm punches.

The DNA concentration obtained from most DBS samples was 6.62 ng/µL. We observed a good quality of DNA, which was not degraded after undergoing vortexing, repeated pipetting, and other forms of mechanical stress (Figure 1). The housekeeping gene *GAPDH* was used as an internal control for normalization of the gDNA obtained by the standardized organic extraction method, which obtained amplified PCR products, indicating that the DNA is amplifiable for specific short regions (data not shown). Neduvat et al.[38] used the coagulation factor XIII (*F13*) gene as an internal control for normalization of gDNA and cited some of the housekeeping genes that are frequently used as internal control in mammalian cells: *GAPDH*, β-actin, *β2-microglobulin*, *cyclooxygenase 1*, *hypoxanthine phosphoribosyltransferase 1*, *glucose-6-phosphate dehydrogenase*, *cyclophilin A*, *tubulin*, *transferrin receptor*, and *18S ribosomal RNA*.

Different studies have demonstrated the possibility of obtaining DNA with sufficient quality and quantity from DBS for use in different molecular techniques[11,12,14,20,39]. The molecular processes assessed in this study (conventional PCR followed by RFLP, conventional PCR followed by Sanger sequencing, and TNGS) produced similar results to those obtained from DNA isolated from WB (Figures 2-4).

Regarding TNGS, which was used to prove the clinical applicability of the standardized extraction method, although the data obtained from the sequencing performed using 3 punches of DBS appeared to be inferior to the data obtained from the sequencing performed using 6 punches of DBS (Table 1), the same variants were identified in all samples. This indicates that the DNA extracted by the standardized method can be used for TNGS and provide molecular diagnosis. Clearly, sample 1 demonstrated low run metrics values; this is because it is a fragmented, poor-quality sample. However, it was still possible to amplify the sample, conduct TNGS, and identify the molecular variants related to the disease according to the biochemical pattern previously obtained.

Our laboratory has employed this method for more than 3 years to extract DNA using 6 3-mm punches as internal validation, mainly for TNGS for LSD, allowing molecular diagnosis. The opportunity to standardize this method using a minimum amount of sample and still reach a molecular diagnosis is an important achievement, given that these molecular assays are currently used as second-tier tests.

NBS programs based on biochemical methods are progressively adding molecular tests as second-tier tests, generating the need for a reliable, inexpensive, and practical method for DNA extraction from DBS[20]. In addition, the possibility of including lysosomal diseases in Brazil's NBS program emphasizes the demand for an optimal DNA extraction method that requires small sample amounts. As previously stated, the application of a DBS-based TNGS assay for the precise and rapid diagnosis of inborn errors of metabolism, which include LSD, is viable, efficient, and beneficial[12,40,41].

In summary, this study has shown that the organic method of DNA extraction from DBS using only 3 3-mm punches provides an acceptable yield of DNA concentration and purity, allowing its use for TNGS analysis. This method combines simplicity and cost effectiveness and is a suitable alternative for reference laboratories in low- and middle-income countries.

Funding

This work was funded by the FIPE/HCPA (Project number 19-0754). DRM received a scholarship from Innovate Peru (N°073-FINCYT-BDE-2014). FK received a scholarship from CAPES, Brazil. We also acknowledge the support from INAGEMP (grants CNPq 465549/2014-4, CAPES 88887.136366/2017-00, FAPERGS 17/2551-0000521-0).

REFERENCES

1. Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics*. 1963;32:338-43.
2. Smit PW, Elliott I, Peeling RW, Mabey D, Newton PN. An overview of the clinical use of filter paper in the diagnosis of tropical diseases. *Am J Trop Med Hyg*. 2014;90(2):195-210.
3. Knudsen RC, Slazyk WE, Richmond JY, Hannon WH. Guidelines for the shipment of dried blood spot specimens. *Infant Screen*. 1993;16(1):1-3.
4. Lakshmy R. Analysis of the use of dried blood spot measurements in disease screening. *J Diabetes Sci Technol*. 2008;2(2):242-3.
5. Karthipan SN, George E, Jameela S, Lim WF, Teh LK, Lee TY, et al. An assessment of three noncommercial DNA extraction methods from dried blood spots for beta-thalassaemia mutation identification. *Int J Lab Hematol*. 2011;33(5):540-4.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Blood collection on filter*

paper for newborn screening programs; approved standard. 6th ed. Wayne: CLSI; 2013.

7. Pollard L, Huang R, Wood T. Increased utility of dried blood spots in clinical diagnostic testing. *Mol Genet Metab*. 2018;123(2):S120.

8. Boppana SB, Ross SA, Novak Z, Shimamura M, Tolan RW Jr, Palmer AL, et al. Dried blood spot real-time polymerase chain reaction assays to screen newborns for congenital cytomegalovirus infection. *JAMA*. 2010;303(14):1375-82.

9. Sørensen KM, Agergaard P, Olesen C, Andersen PS, Larsen LA, Østergaard JR, et al. Detecting 22q11.2 deletions by use of multiplex ligation-dependent probe amplification on DNA from neonatal dried blood spot samples. *J Mol Diagn*. 2010;12(2):147-51.

10. Er TK, Kan TM, Su YF, Liu TC, Chang JG, Hung SY, et al. High-resolution melting (HRM) analysis as a feasible method for detecting spinal muscular atrophy via dried blood spots. *Clin Chim Acta*. 2012;413(21-22):1781-5.

11. Lefterova MI, Shen P, Odegaard JI, Fung E, Chiang T, Peng G, et al. Next-generation molecular testing of newborn dried blood spots for cystic fibrosis. *J Mol Diagnostics*. 2016;18(2):267-82.

12. Qian J, Wang X, Liu J, Zhong J, Le Y, Tellier LCAM, et al. Applying targeted next generation sequencing to dried blood spot specimens from suspicious cases identified by tandem mass spectrometry-based newborn screening. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;30(9):979-88.

13. Hollegaard MV, Grauholm J, Børglum A, Nyegaard M, Nørgaard-Pedersen B, Ørntoft T, et al. Genome-wide scans using archived neonatal dried blood spot samples. *BMC Genomics*. 2009;10:297.

14. Boemer F, Fasquelle C, d'Otreppe S, Josse C, Dideberg V, Segers K, et al. A next-generation newborn screening pilot study: NGS on dried blood spots detects causal mutations in patients with inherited metabolic diseases. *Sci Rep*. 2017;7(1):17641.

15. Bassaganyas L, Freedman G, Vaka D, Wan E, Lao R, Chen F, et al. Whole exome and whole genome sequencing with dried blood spot DNA without whole genome amplification. *Hum Mutat*. 2018;39(1):167-71.

16. Wang TY, Wang L, Zhang JH, Dong WH. A simplified universal genomic DNA extraction protocol suitable for PCR. *Genet Mol Res*. 2011;10(1):519-25.

17. Shams SS, Vahed SZ, Soltanzad F, Kafil V, Barzegari A, Atashpaz S, et al. Highly effective DNA extraction method from fresh, frozen, dried and clotted blood samples. *BioImpacts*. 2011;1(3):183-7.

18. Chaisomchit S, Wichajarn R, Chowpreecha S, Chareonsiriwatana W. A simple method for extraction and purification of genomic DNA from dried blood spots on filter paper. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2003;34(3):641-5.

19. Hue NT, Chan NDH, Phong PT, Linh NTT, Giang ND. Extraction of human genomic DNA from dried blood spots and hair roots. *Int J Biosci Biochem Bioinform*. 2012;2(1):21-6.

20. Saavedra-Matiz CA, Isabelle JT, Biski CK, Duva SJ, Sweeney ML, Parker AL, et al. Cost-effective and scalable DNA extraction method from dried blood spots. *Clin Chem*. 2013;59(7):1045-51.

21. Thompson J, Kibler J, Kupferschmid T. *Comparing five forensic DNA extraction methods* [Internet]. Salt Lake City: Sorenson Forensics; 2009 [cited 2022 Dec 13]. Available from: http://www.uniscience.co.kr/ZyGEM/Comparing%20Five%20Forensic%20DNA%20Extraction%20Methods.pdf

22. Giugliani R, Federhen A, Michelin-Tirelli K, Riegel M, Burin M. Relative frequency and estimated minimal frequency of lysosomal storage diseases in Brazil: report from a reference laboratory. *Genet Mol Biol*. 2017;40(1):31-9.

23. GE Healthcare. *Reliable extraction of DNA from Whatman™ FTA™ cards (28-9822-22 AA)* [Internet]. Chicago: GE Healthcare; 2010 [cited 2022 Dec 13]. Available from: https://beta-static.fishersci.com/content/dam/fishersci/en_EU/promotions/GEHealthcareLifeSciences/Whatman_Extraction_FTA.pdf

24. Futerman AH, van Meer G. The cell biology of lysosomal storage disorders. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2004;5(7):554-65.

25. Ballabio A. The awesome lysosome. *EMBO Mol Med*. 2016;8:73-76.

26. Málaga DR, Brusius-Facchin AC, Siebert M, Pasqualim G, Saraiva-Pereira ML, Souza CFM, et al. Sensitivity, advantages, limitations, and clinical utility of targeted next-generation sequencing panels for the diagnosis of selected lysosomal storage disorders. *Genet Mol Biol*. 2019;42(1 Suppl 1):197-206.

27. Psifidi A, Dovas CI, Bramis G, Lazou T, Russel CL, Arsenos G, et al. Comparison of eleven methods for genomic DNA extraction suitable for large-scale whole-genome genotyping and long-term DNA banking using blood samples. *PLoS One*. 2015;10(1):e0115960.

28. Hue NT, Phong PT, Chan NDH, Hoan NKH, Thuy HTT. An efficiency human genomic DNA extraction from dried blood spots. *Procedia Environ Sci*. 2011;8:179-85.

29. Fischer A, Lejczak C, Lambert C, Servais J, Makombe N, Rusine J, et al. Simple DNA extraction method for dried blood spots and comparison of two PCR assays for diagnosis of vertical human immunodeficiency virus type 1 transmission in Rwanda. *J Clin Microbiol*. 2004;42(1):16-20.

30. Choi EH, Lee SK, Ihm C, Sohn YH. Rapid DNA extraction from dried blood spots on filter paper: potential applications in biobanking. *Osong Public Heal Res Perspect*. 2014;5(6):351-7.

31. Freeman JD, Rosman LM, Ratcliff JD, Stricklan PT, Graham DR, Silbergeld EK. State of the science in dried blood spots. *Clin Chem*. 2018;64(4):659-79.

32. Sjöholm MIL, Dillner J, Carlson J. Assessing quality and functionality of DNA from fresh and archival dried blood spots and recommendations for quality control guidelines. *Clin Chem*. 2007;53(8):1401-7.

33. Panda BB, Meher AS, Hazra RK. Comparison between different methods of DNA isolation from dried blood spots for determination of malaria to determine specificity and cost effectiveness. *J Parasit Dis*. 2019;43(3):337-42.

34. Zhang BW, Li M, Ma LC, Wei FW. A widely applicable protocol for DNA isolation from fecal samples. *Biochem Genet*. 2006;44(11-12):503-12.

35. Ghatak S, Muthukumaran RB, Nachimuthu SK. A simple method of genomic DNA extraction from human samples for PCR-RFLP analysis. *J Biomol Tech*. 2013;24(4):224-31.

36. Barnett R, Larson G. A phenol-chloroform protocol for extracting DNA from ancient samples. *Methods Mol Biol*. 2012;840:13-9.

37. Siembieda S, Pocernich C, Chittur S, Knudtson K. Comparison of genomic DNA extraction methods. *J Biomol Tech*. 2020;31(Suppl):S11.

38. Neduvat AC, Murthy PM, Sundarrajan S, Padmanabhan S. Use of coagulation factor XIII (F13) gene as an internal control for normalization of genomic DNA's for HLA typing. *MethodsX*. 2018;5:881-9.

39. Bhattacharjee A, Sokolsky T, Wyman SK, Reese MG, Puffenberger E, Strauss K, et al. Development of DNA confirmatory and high-risk diagnostic testing for newborns using targeted next-generation DNA sequencing. *Genet Med*. 2015;17(5):337-47.

40. Park KJ, Park S, Lee E, Park JH, Park JH, Park HD, et al. A population-based genomic study of inherited metabolic diseases detected through newborn screening. *Ann Lab Med*. 2016;36(6):561-72.

41. van Campen JC, Sollars ESA, Thomas RC, Bartlett CM, Milano A, Parker MD, et al. Next generation sequencing in newborn screening in the United Kingdom National Health Service. *Int J Neonatal Screen*. 2019;5(4):40.

Received: Jun 24th, 2021
Accepted: May 16th, 2022

https://doi.org/10.22491/2357-9730.116736

Percepção de cuidados desproporcionais entre médicos seniores, médicos residentes, enfermeiros e técnicos de enfermagem em um centro de terapia intensiva

Perception of disproportionate care among staff physicians, training physicians, nurses, and practical nurses in an intensive care unit

Daniel Gustavo Barg[1], Ana Carolina Peçanha Antonio[2]

Clin Biomed Res. 2022;42(3):226-233

1 Serviço de Medicina Intensiva, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil.

2 Serviço de Medicina Intensiva Adulto, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil.

Autor correspondente:
Daniel Gustavo Barg
danielgbarg@gmail.com
Serviço de Medicina Intensiva,
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Avenida Protásio Alves,
208, apto. 703, 90410-004,
Porto Alegre, RS, Brasil.

RESUMO

Introdução: O aumento progressivo de medidas avançadas para manutenção da vida em pacientes com pouca expectativa de sobrevida gera percepção de cuidado desproporcional. Objetivamos averiguar a prevalência de cuidado desproporcional em equipe médica e enfermagem que atuam na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) em um hospital público do Brasil.

Métodos: Estudo transversal envolvendo equipe médica e enfermagem em uma UTI multidisciplinar de 34 leitos de um hospital terciário no sul do Brasil de janeiro a julho de 2019. Ao total 151 profissionais responderam a um questionário eletrônico anônimo.

Resultados: A taxa de resposta foi de 49,5%. Cento e dezoito (78,1%) profissionais identificaram cuidado desproporcional no ambiente de trabalho. Enfermeiros e técnicos de enfermagem receberam menos treinamento formal em comunicação de fim de vida do que médicos (10,6% versus 57,6%, p < 0,001). Vinte e nove (28,1%) enfermeiros e técnicos de enfermagem e 4 (0,08%) médicos responderam que não havia discussão sobre terminalidade na UTI (p = 0,006). Quarenta e três (89,5%) médicos afirmaram que havia colaboração entre equipe médica e equipe de enfermagem, ao passo que 58 (56,3%) enfermeiros e técnicos de enfermagem discordaram da assertiva (p < 0,001).

Conclusão: Este é o primeiro estudo sobre percepção de cuidado desproporcional conduzido na América Latina, envolvendo residentes e técnicos de enfermagem e um centro de alta complexidade do sistema público de saúde. A vasta maioria dos profissionais percebe a existência de cuidado desproporcional em sua prática diária, independentemente da classe profissional.

Palavras-chave: *Unidades de terapia intensiva; percepção; cuidados críticos; futilidade médica; práticas interdisciplinares; estresse ocupacional*

ABSTRACT

Introduction: The increased use of life-sustaining measures in patients with poor long- and middle-term expected survival concerns health care providers regarding disproportionate care. The objective of this study was to report the prevalence of perceived inappropriate care among intensive care unit (ICU) staff physicians, training physicians, nurses, and practical nurses in a Brazilian public hospital.

Methods: We conducted a cross-sectional study with the medical and nursing team of a 34-bed multidisciplinary ICU of a tertiary teaching hospital in Southern Brazil from January to July 2019. A total of 151 professionals completed an anonymous electronic survey.

ISSN 2357-9730

CC BY

Results: The response rate was 49.5%. One hundred and eighteen (78.1%) respondents reported disproportionate care in the work environment. Nurses and practical nurses were less likely to receive formal training on end-of-life communication compared to physicians (10.6% vs. 57.6%, p < 0.001). Twenty-nine (28.1%) nurses and practical nurses vs. 4 (0.08%) physicians claimed that there were no palliative care deliberations in the ICU (p = 0.006). Of 48 senior and junior physicians, 43 (89.5%) believed that collaboration between physicians and nurses was good, whereas 58 out of 103 (56.3%) nurses and practical nurses disagreed (p < 0.001).

Conclusion: This is the first survey on the perception of inappropriate care conducted in Latin America. The study included junior physicians and practical nurses working in a high-complexity medical center associated with the Brazilian public health system. Most health care providers perceived disproportionate care in their daily practice, regardless of their professional class.

Keywords: *Intensive care units; perception; critical care; medical futility; interdisciplinary placement; occupational stress*

INTRODUÇÃO

O aumento progressivo do uso de medidas avançadas para manutenção da vida, mesmo em casos de disfunções orgânicas crônicas, condições progressivas e incuráveis e qualidade de vida comprometida, tornaram-se uma tendência preocupante na última década[1]. Um inquérito conduzido em UTIs da América do Sul[2] evidenciou que 90% dos intensivistas já haviam participado de decisões relacionadas à terminalidade, e apontou aspectos legais e éticos e falta de treinamento como as principais barreiras à adequada condução desses casos. Embora o conceito de futilidade terapêutica não apresente consenso entre médicos, enfermeiros e pacientes[3], 86% dos intensivistas italianos assumiram que pacientes eram admitidos em suas UTIs sem perspectivas realistas de melhora[4].

Cuidados desproporcionais são definidos como o conjunto de terapêuticas inapropriadamente agressivas frente ao quadro clínico e prognóstico de um paciente, e são percebidos por um a cada quatro enfermeiros e um a cada três médicos em estudos de países em desenvolvimento[2,5-7]. Esta percepção subjetiva pode levar a estresse moral, burn out e desejo de deixar o emprego atual, condições essas com potencial de comprometer a assistência final ao paciente[5,8]. Enfermeiros relatam maior percepção de cuidados desproporcionais do que médicos, alegando que má comunicação e falta de iniciativa dos profissionais envolvidos no cuidado são suas causas principais. Médicos, por sua vez, comumente creditam à incerteza prognóstica o principal motivo de perpetuação de terapêuticas inapropriadas[6]. Sessenta e um por cento de intensivistas atuantes no sul do Brasil apresentam algum grau de burn out, a maioria de intensividade moderada[9].

Até o presente momento, nenhum estudo avaliou a percepção de cuidados desproporcionais de profissionais de saúde em UTIs brasileiras, onde o sistema de saúde público e privado coexistem e no qual a figura do técnico em enfermagem predomina. Assim sendo, o presente estudo tem o intuito de averiguar a percepção da equipe médica e da enfermagem que atuam na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) em relação à existência de cuidado desproporcional, comparando as diferentes visões de médicos seniores, médicos residentes, enfermeiros e técnicos de enfermagem. Nossa hipótese é de que as opiniões relativas aos cuidados inapropriados divergem entre as categorias de profissionais de saúde.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional transversal em um hospital universitário com 34 leitos de UTI, localizado na região sul do Brasil, conduzido no primeiro semestre de 2019. A população-alvo total consistiu em 305 indivíduos, sendo 59 enfermeiros, 157 técnicos de enfermagem, 57 médicos seniores, 12 médicos residentes do Serviço de Medicina Intensiva e 20 médicos residentes de outras especialidades que realizaram estágio na UTI ao longo de 2019.

O questionário foi elaborado pelos autores com base em estudos prévios[5], considerando ausência de questionário padrão validado. O questionário foi fornecido aos profissionais através de e-mail institucional com link para questionário através do Formulários Google® (Quadro 1). Os participantes responderam a questões dirigidas às suas características profissionais, a aspectos relativos a terapêuticas desproporcionais e suas razões e à alocação de recursos. O preenchimento voluntário do questionário foi encarado como ciência e consentimento de participação no estudo. O comitê de ética da instituição de origem aprovou todas as etapas do projeto de pesquisa.

Quadro 1: Questionário fornecido aos profissionais.

Questionário:

1) Sexo:
a) Masculino
b) Feminino

2) Idade (anos)
a) Menor ou igual 20 anos
b) 20 a 35 anos
c) 35 a 50 anos
d) 50 a 65 anos
e) Acima de 65 anos

3) Qual sua função:
a) Médico contratado (rotineiro ou plantonista)
b) Residente MIT
c) Residente de outra especialidade
d) Enfermeiro
e) Técnico de enfermagem

4) Qual seu tempo de serviço em terapia intensiva?
a) Menos de 1 ano
b) 1 a 5 anos
c) 5 a 10 anos
d) Acima de 10 anos

5) Não há colaboração entre médicos e enfermeiros/técnicos de enfermagem
a) Concordo totalmente
b) Concordo parcialmente
c) Não sei
d) Discordo parcialmente
e) Discordo totalmente

6) Tenho liberdade para decidir como realizar meu trabalho
a) Concordo totalmente
b) Concordo parcialmente
c) Não sei
d) Discordo parcialmente
e) Discordo totalmente

7) Penso em trocar de profissão ou especialidade (trabalhar fora da UTI ou outro setor do hospital) / Penso em não realizar especialização em medicina intensiva
a) Concordo totalmente
b) Concordo parcialmente
c) Não sei
d) Discordo parcialmente
e) Discordo totalmente

8) Tenho responsabilidade sobre os gastos hospitalares
a) Concordo totalmente
b) Concordo parcialmente
c) Não sei
d) Discordo parcialmente
e) Discordo totalmente

9) Já realizou treinamento para conversar com familiares e paciente sobre terminalidade
a) Sim
b) Não

Continua

Quadro 1: Continuação

10) Considero o óbito na UTI como fracasso do tratamento
a) Concordo totalmente
b) Concordo parcialmente
c) Não sei
d) Discordo parcialmente
e) Discordo totalmente

11) Considero a UTI como melhor lugar para morrer
a) Concordo totalmente
b) Concordo parcialmente
c) Não sei
d) Discordo parcialmente
e) Discordo totalmente

12) Na UTI existe discussão sobre terminalidade
a) Concordo totalmente
b) Concordo parcialmente
c) Não sei
d) Discordo parcialmente
e) Discordo totalmente

13) Todos os tratamentos e intervenções devem ser realizados, mesmo que ofereçam o mínimo de chance de sobrevivência
a) Concordo totalmente
b) Concordo parcialmente
c) Não sei
d) Discordo parcialmente
e) Discordo totalmente

14) Existem outros pacientes que se beneficiariam mais da UTI dos que os que são geralmente internados
a) Concordo totalmente
b) Concordo parcialmente
c) Não sei
d) Discordo parcialmente
e) Discordo totalmente

15) No caso de terminalidade, os pacientes e as famílias no geral estão cientes da decisão
a) Concordo totalmente
b) Concordo parcialmente
c) Não sei
d) Discordo parcialmente
e) Discordo totalmente

16) O desejo de limitação terapêutica dos pacientes é respeitado
a) Concordo totalmente
b) Concordo parcialmente
c) Não sei
d) Discordo parcialmente
e) Discordo totalmente

17) Existe consenso na equipe sobre limitação de cuidados
a) Concordo totalmente
b) Concordo parcialmente
c) Não sei
d) Discordo parcialmente
e) Discordo totalmente

Continua

Quadro 1: Continuação

18) Na sua opinião, qual item a seguir é o mais utilizado para justificar manutenção de tratamentos potencialmente fúteis
a) Cobrança do paciente ou família
b) Cobrança da equipe assistente
c) Incerteza sobre a evolução do paciente
d) Falha de comunicação entre equipes

19) No cenário de terminalidade, tenho medo de ser acionado judicialmente
a) Sim
b) Não

20) Existe cuidado desproporcional em meu local de trabalho
a) Concordo totalmente
b) Concordo parcialmente
c) Não sei
d) Discordo parcialmente
e) Discordo totalmente

Os dados foram expostos na forma de média e desvio-padrão, ou mediana e intervalo interquartil ou percentual, conforme apropriado. O teste exato de Fisher foi utilizado para comparação das respostas entre as diferentes categorias profissionais. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado como estatisticamente significativo. Todas as análises estatísticas foram executadas no software STATA versão 15.

RESULTADOS

Foram obtidas 151 respostas ao questionário, correspondendo a 49,5% de toda a população estimada, sendo 37 enfermeiros, 66 técnicos de enfermagem, 25 médicos seniores, 12 médicos residentes do Serviço de Medicina Intensiva e 11 médicos residentes de outras especialidades. A maioria dos participantes era do sexo feminino (75%), com idade entre 36 e 50 anos (58%) e com mais de 10 anos de experiência em UTI (66%). Na Tabela 1 estão expostas as características dos profissionais por categoria.

Quanto à percepção de cuidado desproporcional, 118 (78,1%) dos profissionais concordaram completa ou parcialmente de que havia cuidado desproporcional na UTI, sem diferença entre as categorias profissionais (p = 0,20).

Tabela 1: Taxa de resposta e características dos profissionais participantes (n = 151).

	Todos (n = 151)	**Médicos seniores (n = 25)**	**Médicos residentes Medicina Intensiva (n = 12)**	**Médicos residentes outras especialidades (n = 11)**	**Enfermeiros (n = 37)**	**Técnicos de enfermagem (n = 66)**	**Valor de p**
Taxa de resposta	151/305 (49,5%)	25/57 (43,8%)	12/12 (100%)	11/20 (55%)	37/59 (62,7%)	66/157 (42%)	< 0,001
Sexo feminino	114 (75%)	11 (44%)	7 (58,3%)	7 (63,6%)	35 (94,6%)	54 (81,8%)	< 0,001
Idade							
21 a 35 anos	43 (28,5%)	0	12 (100%)	11 (100%)	11 (29,7%)	9 (13,6%)	
36 a 50 anos	88 (58,3%)	16 (64%)	0	0	22 (59,5%)	50 (75,8%)	< 0,001
51 a 65 anos	20 (13,2%)	9 (36%)	0	0	4 (10,8%)	7 (10,6%)	

Continua

Tabela 1: Continuação

	Todos (n = 151)	Médicos seniores (n = 25)	Médicos residentes Medicina Intensiva (n = 12)	Médicos residentes outras especialidades (n = 11)	Enfermeiros (n = 37)	Técnicos de enfermagem (n = 66)	Valor de p
Tempo de atuação em UTI							
Menos de 1 ano	14	0	3 (25%)	10 (90,9%)	0	1 (1,5%)	
1 a 5 anos	15	0	9 (75%)	1 (9%)	2 (5,4%)	3 (4,5%)	< 0,001
6 a 10 anos	22	2 (8%)	0	0	8 (21,6%)	12 (18,1%)	
Acima de 10 anos	100	23 (92%)	0	0	27 (72,9%)	50 (75,7%)	

Quarenta e três (89,5%) médicos referiram que havia colaboração entre equipe médica e equipe de enfermagem, enquanto que 58 (56,3%) membros da equipe de enfermagem discordaram completa ou parcialmente de tal afirmação (p < 0,001). Oitenta (77,7%) enfermeiros e técnicos de enfermagem alegaram não terem recebido treinamento formal em comunicação no final de vida versus 15 (31,2%) médicos seniores e residentes (p < 0,001). Vinte e nove (28,1%) enfermeiros e técnicos de enfermagem e 4 (0,08%) médicos responderam que não havia discussão sobre terminalidade na UTI (p = 0,006). Trinta e dois (48,5%) técnicos de enfermagem, 8 (21,6%) enfermeiros e 6 (12,5%) médicos acreditavam que todos os tratamentos deveriam ser oferecidos independente da chance de sobrevivência (p < 0,001). Dez (27,3%) enfermeiros, 26 (54%) médicos e 30 (48%) técnicos de enfermagem consideraram que existia consenso entre as equipes assistenciais sobre limitação de cuidados terapêuticos (p = 0,001). Sessenta e sete (44,3%) profissionais afirmaram que o desejo de limitação terapêutica por parte dos pacientes geralmente não era respeitado, sem diferença entre as classes profissionais (p = 0,49). Todavia, 114 (75%) entrevistados concordaram que os familiares estavam cientes das decisões relativas a descontinuação ou não acréscimo de tratamentos, novamente sem diferença entre as categorias (p = 0,55).

Trinta e seis (23,8%) participantes cogitaram trocar de especialidade ou profissão, não havendo variação de opinião entre as categorias profissionais (p = 0,96). O desejo de abandonar o emprego ou função atual também não apresentou correlação com a percepção de cuidados desproporcionais na UTI (p = 0,49).

Oito (72%) médicos residentes de outras especialidades relataram medo de serem acionados judicialmente em cenários de terminalidade, comparativamente a 5 (41,6%) médicos residentes de Medicina Intensiva, 7 (28%) médicos seniores, 5 (13,5%) enfermeiros e 15 (22,7%) técnicos de enfermagem (p = 0,003).

Em relação à justificativa de manutenção de cuidado desproporcional, as respostas mais prevalentes entre os profissionais foram: para médicos seniores, incerteza sobre a evolução do paciente (48%); para médicos residentes, cobrança da equipe assistente (39%); e, para enfermeiros e técnicos de enfermagem, falha de comunicação entre equipes (respectivamente, 43% e 40%) (p = 0,005).

Houve concordância completa ou parcialmente, sem variação estatisticamente significativa entre as categorias profissionais, nas seguintes nas assertivas: “tenho liberdade para decidir como realizar meu trabalho” (98 participantes ou 64,9%; p = 0,23); “sou responsável pelos gastos hospitalares” (143 participantes ou 94,7%; p = 0,21); “considero a UTI como o melhor lugar para morrer” (21 participantes ou 13,9%; p = 0,55); “considero o óbito como fracasso do tratamento” (10 participantes ou 0,06%; p = 0,47); e “outros pacientes se beneficiariam mais da UTI do que os que são geralmente internados” (96 participantes ou 63%; p = 1,0).

DISCUSSÃO

O presente estudo é o primeiro inquérito conduzido na América Latina que avaliou a percepção de cuidados desproporcionais envolvendo, além de médicos seniores e enfermeiros, médicos residentes e técnicos de enfermagem. Uma importante maioria de profissionais concorda que há cuidado desproporcional na UTI em que atuam, sem diferença de opiniões entre as categorias.

Nosso estudo revelou maior percepção de cuidados inapropriados do que estudos prévios[2,3,5-8], nos quais um a cada quatro enfermeiros e um a cada três médicos alegavam estar proporcionando terapêuticas desproporcionais. O fato de o nosso questionário englobar todo o contexto de trabalho do profissional de saúde, sem levar em conta um dia específico, pode justificar tamanha discrepância. A maioria dos entrevistados concordou que outros pacientes se beneficiariam mais da internação na UTI do que os que são geralmente internados, de maneira semelhante a estudo prévio[10] no qual 73% dos pacientes admitidos na UTI foram considerados sem chance de sobrevivência por parte dos profissionais e apenas 33% dos mesmos alegaram que estes pacientes deveriam ter sido internados.

A percepção de cuidado desproporcional também está relacionada com fatores como perda de autonomia e excesso de trabalho[5]. Em nossa população, um menor número de participantes considerou troca de especialidade ou profissão comparativamente a estudo prévio[5]. Não observamos relação entre intenção de abandonar o emprego e percepção de cuidado desproporcional.

A maioria dos entrevistados reportou sentir-se livre para realizar seu trabalho e concordou que tem responsabilidade sobre gastos hospitalares. Parece haver o entendimento de que tratamentos fúteis são responsáveis por parcela importante dos recursos financeiros[11], com impacto particularmente negativo em países em desenvolvimento.

Constatamos divergência na avaliação do quesito colaboração entre as classes médicas e de enfermagem. É sabido que a equipe de enfermagem pode considerar sua participação insuficiente na tomada de decisões e dessa forma interpretar como uma falta de colaboração, sobretudo porque são constantemente procurados por familiares de doentes críticos[12]. Em estudo prévio[6], a maior percepção de cuidados desproporcionais por parte de enfermeiros comparativamente a médicos foi explicada pela maior permanência dos primeiros à beira-do-leito, refletindo a organização específica de trabalho no continente em que o estudo foi realizado.

As diferentes classes profissionais apontaram justificativas variadas para a manutenção de terapias desproporcionais, possivelmente relacionado com as funções específicas desempenhadas por cada profissional e a hierarquia na organização de trabalho[13]. Frequentemente, a instalação de cuidados paliativos ocorre de forma tardia e incorreta[14]. Semelhante a estudo anterior[6], a incerteza sobre o prognóstico apareceu como fator mais prevalente para manutenção de terapias desproporcionais entre médicos seniores, muitas vezes baseado na dificuldade de predição de mortalidade na UTI[6,15]. Em nosso estudo, médicos residentes apontaram a cobrança da equipe assistente como o fator mais relevante para a tomada de decisão, divergindo de dados anteriores onde os médicos mais novos também levantavam a incerteza prognóstica[6]. Receio de judicialização se restringiu a médicos residentes de outras especialidades, possivelmente devido à pouca experiência e treinamento na área[12,14].

Dentre as limitações presentes nesse estudo está incluído o fato de ser um estudo unicêntrico e, portanto, refletir a organização do cuidado nesta instituição específica. No entanto, considerando tratar-se de um hospital universitário, público e de alta complexidade, acreditamos que abrange uma vasta quantidade de diferentes indivíduos dentro do Sistema de Saúde. A organização do formato de estudo na forma de um formulário com participação voluntária pode ter selecionado uma amostra mais participativa dentro da população, especialmente em função da baixa taxa de resposta deste estudo em comparação com estudos prévios[2,3,5-8]. Ainda sobre a taxa de resposta, não foi realizada avaliação do perfil dos profissionais que não responderam ao questionário, o que pode limitar a generalização dos resultados. Não foi incluído questionário específico para avaliação de burnout para que o inquérito não ficasse demasiadamente extenso e inviável de ser respondido pelos profissionais. Por não ser um instrumento previamente validado, existe incerteza sobre até que ponto reflete apropriadamente a percepção de cuidados desproporcionais, o que é uma limitação comum aos estudos prévios[2,3,5-8] nesse sentido. Também visando um questionário menos extenso, as perguntas foram mais curtas e as respostas mais restritas, limitando sua interpretabilidade.

CONCLUSÕES

A percepção de cuidado desproporcional dentro de uma UTI brasileira, abrangendo também a opinião de médicos em treinamento e de técnicos de enfermagem, assemelhou-se grandemente a dados prévios de outros países e continentes. Considerando a prevalência da percepção de cuidado desproporcional encontrado, é fundamental buscar um entendimento de por que isso ocorre e de que forma pode ser modificado. Pesquisas futuras podem auxiliar a compreender melhor as relações entre os profissionais e buscar ações que possam melhorar o dia a dia das equipes no cuidado do paciente crítico.

Financiamento

Não houve nenhuma espécie de financiamento para a realização do presente estudo.

Conflitos de Interesse

Os autores declaram ausência de conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Kompanje EJ, Piers RD, Benoit DD. Causes and consequences of disproportionate care in intensive care medicine. Curr Opin Crit Care. 2013;19(6):630-5.
2. Moritz RD, Deicas A, Rossini JP, Silva NB, Lago PM, Machado FO. Perceptions about end of life treatment in Argentina, Brazil and Uruguay intensive care units. Rev Bras Ter Intensiva. 2010;22(2):125-32.
3. Palda VA, Bowman KW, McLean RF, Chapman MG. "Futile" care: do we provide it? Why? A semistructured, Canada-wide survey of intensive care unit doctors and nurses. J Crit Care. 2005;20(3):207-13.
4. Giannini A, Consonni D. Physicians' perceptions and attitudes regarding inappropriate admissions and resource allocation in the intensive care setting. Br J Anaesth. 2006;96(1):57-62.
5. Piers RD, Azoulay E, Ricou B, Dekeyser Ganz F, Decruyenaere J, Max A, et al. Perceptions of appropriateness of care among European and Israeli intensive care unit nurses and physicians. JAMA. 2011;306(24):2694-703.
6. Piers RD, Azoulay E, Ricou B, DeKeyser Ganz F, Max A, Michalsen A, et al. Inappropriate care in European ICUs: confronting views from nurses and junior and senior physicians. Chest. 2014;146(2):267-75.
7. Anstey MH, Adams JL, McGlynn EA. Perceptions of the appropriateness of care in California adult intensive care units. Crit Care. 2015;19(1):51.
8. Schwarzkopf D, Rüddel H, Thomas-Rüddel DO, Felfe J, Poidinger B, Matthäus-Krämer CT, et al. Perceived nonbeneficial treatment of patients, burnout, and intention to leave the job among ICU nurses and junior and senior physicians. Crit Care Med. 2017;45(3):e265-73.
9. Hoppen CMS, Kissmann N, Chinelato JR, Coelho VP, Wenczenovicz C, Nunes FCL, et al. Alta prevalência de síndrome de burnout em médicos intensivistas da cidade de Porto Alegre. Rev Bras Ter Intensiva. 2017;29(1):115-20.
10. Vincent JL. Forgoing life support in western European intensive care units: the results of an ethical questionnaire. Crit Care Med. 1999;27(8):1626-33.
11. Huynh TN, Kleerup EC, Wiley JF, Savitsky TD, Guse D, Garber BJ, et al. The frequency and cost of treatment perceived to be futile in critical care. JAMA Intern Med. 2013;173(20):1887-94.
12. Puntillo KA, McAdam JL. Communication between physicians and nurses as a target for improving end-of-life care in the intensive care unit: challenges and opportunities for moving forward. Crit Care Med. 2006;34(11 Suppl):S332-40.
13. Oberle K, Hughes D. Doctors' and nurses' perceptions of ethical problems in end-of-life decisions. J Adv Nurs. 2001;33(6):707-15.
14. Hillman K, Athari F, Forero R. States worse than death. Curr Opin Crit Care. 2018;24(5):415-20.
15. Castro R, Nin N, Ríos F, Alegría L, Estenssoro E, Murias G, et al. The practice of intensive care in Latin America: a survey of academic intensivists. Crit Care. 2018;22(1):39.

Recebido: 12 jul, 2021
Aceito: 09 mai, 2022

https://doi.org/10.22491/2357-9730.118524

Caracterização epidemiológica das neoplasias do sistema nervoso central em pacientes da região Norte do Brasil

Epidemiological characterization of central nervous system tumors in patients from Northern Brazil

Joziane Costa Ferreira Pereira de Oliveira[1], Jonas Michel Wolf[2], Ivana Grivicich[1]

Clin Biomed Res. 2022;42(3):234-242

1 Laboratório de Biologia do Câncer, Universidade Luterana do Brasil. Canoas, RS, Brasil.

2 Laboratório de Diagnóstico Molecular, Universidade Luterana do Brasil. Canoas, RS, Brasil.

Autor correspondente:
Jonas Michel Wolf
jonasmwolf@gmail.com
Laboratório de Diagnóstico Molecular, Universidade Luterana do Brasil
Avenida Farroupilha, 8001, Prédio 22, 3º andar
92425-900, Canoas, RS, Brasil.

RESUMO

Introdução: A incidência de neoplasias que acometem o Sistema Nervoso Central (SNC) tem aumentado gradativamente no mundo. No Brasil, as neoplasias encefálicas primárias são classificadas como a sétima causa de morte entre as neoplasias malignas. O objetivo do presente estudo foi caracterizar o perfil epidemiológico dos pacientes acometidos por neoplasias do SNC em um estado do Norte do Brasil.

Métodos: Estudo retrospectivo, onde 196 prontuários, entre 2012 e 2016, de dois hospitais na região Norte do Brasil foram analisados.

Resultados: O glioblastoma multiforme foi predominante (30,6%) entre as neoplasias primárias, seguido pelo astrocitoma (12,2%). As neoplasias secundárias, identificadas como metástases encefálicas, corresponderam a 29,9% da amostra, principalmente derivadas de neoplasias do pulmão e mama. A gravidade histológica das lesões neoplásicas foi mais frequente nos homens (p = 0,01). Foi observado que as neoplasias ocorreram com maior frequência a partir da 4º década de vida, exceto nos casos de astrocitoma e meduloblastoma, que foram detectadas principalmente em crianças e adultos jovens.

Conclusão: A caracterização dos casos de neoplasias do SNC é de importante para a compreensão da situação atual deste problema de saúde pública na região norte do Brasil.

Palavras-chave: *Epidemiologia; câncer; sistema nervoso central; Norte do Brasil*

ABSTRACT

Introduction: The incidence of central nervous system (CNS) cancer has gradually increased worldwide. In Brazil, primary brain tumors are the seventh leading cause of death among malignant tumors. The objective of the present study was to characterize the epidemiological profile of patients with CNS cancer from a state in northern Brazil.

Methods: This retrospective study analyzed 196 medical records between 2012 and 2016 from two hospitals in northern Brazil.

Results: Glioblastoma multiforme was predominant (30.6%) among primary tumors, followed by astrocytoma (12.2%). Secondary cancer, defined as brain metastases, accounted for 29.9% of the sample and was mostly associated with lung and breast cancer. The histological severity of neoplastic lesions was more frequent in men (p = 0.01). Cancer occurred more frequently after the fourth decade of life, except in cases of astrocytoma and medulloblastoma, which mostly affected children and young adults.

Conclusion: The characterization of CNS tumors is important for understanding the current situation of this public health problem in northern Brazil.

Keywords: *Epidemiology; cancer; central nervous system; northern Brazil*

ISSN 2357-9730

CC BY

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos a incidência de neoplasias que acometem o Sistema Nervoso Central (SNC) tem aumentado gradativamente e isso está relacionado de forma importante com a melhoria nas técnicas de diagnóstico de imagem como: ressonância magnética e tomografia computadorizada[1]. Em geral, a probabilidade de que uma pessoa venha a desenvolver uma neoplasia cerebral maligna ou da medula espinhal no seu tempo de vida é inferior a 1% (aproximadamente 1 em cada 140 homens; e 1 em cada 180 mulheres)[2].

As estimativas para o ano de 2020, nos Estados Unidos da América, mostram que as neoplasias malignas cerebrais e de medula espinhal, incluindo pacientes adultos e crianças, devem totalizar cerca de 23.890 novos casos e 18.020 mortes. Estes números seriam ainda maiores se as neoplasias benignas também fossem contabilizadas[3]. De acordo com o Ministério da Saúde, no Brasil, as neoplasias encefálicas primárias são classificadas como a sétima causa de morte entre as neoplasias malignas, correspondendo a 4% das mortes por câncer[4]. Nesse sentido, no Brasil, as estimativas de novos casos para o ano de 2020, são de 11.090, sendo 5.870 homens e 5.220 mulheres[4,5].

São conhecidos mais de 100 tipos histologicamente distintos de neoplasias primárias do SNC, cada um com seu próprio espectro de manifestações clínicas, tratamentos e resultados a terapia[6]. A classificação das neoplasias do SNC de 2007 está fundamentada na semelhança histopatológica das células do SNC, e no seu comportamento biológico que apresentam diferenças entre elas, o que resulta no grau de malignidade da neoplasia. Os gliomas são classificados como de Grau I (crescimento lento) até Grau IV (crescimento rápido). Os gliomas de Grau III e IV são chamados de gliomas de alto grau. Os gliomas de Grau III incluem: astrocitoma, ependimona, oligodendroglioma, oligoastrocitoma anaplásico. Os gliomas de Grau IV geralmente são os Glioblastomas Multiforme (GBM), um tumor associado a um prognóstico irreversível[7].

No ano de 2016, a Organização Mundial da Saúde (OMS) alterou a classificação das neoplasias do SNC de 2007, utilizando para o diagnóstico, além de bases histológicas, os parâmetros moleculares. Com isso é esperado um alcance mais preciso em termos diagnósticos, além de um melhor gerenciamento do paciente e determinações mais precisas do prognóstico e da resposta aos tratamentos[8].

Ainda existe uma escassez de estudos científicos sobre a caracterização do perfil das neoplasias do SNC na região Norte do Brasil. Desta forma, o levantamento de dados sobre estas neoplasias é de extrema importância, visto a gravidade e o prognóstico não favorável. Nesse sentido, o objetivo deste estudo foi de caracterizar o perfil clínico e sociodemográfico dos pacientes acometidos por neoplasias do SNC, determinar a prevalência das diferentes neoplasias e correlacionar o estadiamento desta patologia com variáveis sociodemográficas em uma amostra de pacientes da região Norte do Brasil.

MÉTODO

Delineamento e amostragem

Trata-se de um estudo com delineamento retrospectivo transversal analítico descritivo com abordagem quantitativa. A classificação da OMS para neoplasias do SNC foi empregada[9]. Para o levantamento dos dados foi utilizada uma amostra de conveniência, sendo selecionados todos os pacientes portadores de neoplasias do SNC (196 prontuários), atendidos no período de 2012 a 2016, no Instituto de Oncologia e Radioterapia São Pellegrino (Iorsp) e no Centro de Oncologia e Hematologia São Daniel Comboni (COHSDC) no estado de Rondônia localizado na região Norte do Brasil. Estes hospitais eram os únicos responsáveis pelo tratamento de quimioterapia e radioterapia em neoplasias do SNC no estado de Rondônia durante o período vigente. Ambos são habilitados pela Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (Unacon) sendo classificados com hospitais de alta complexidade. O Instituto São Pelegrino é vinculado ao Hospital de Base Doutor Ary Pinheiro e o Centro de Oncologia e Hematologia São Daniel Comboni vinculado ao Hospital de Emergência e Urgência Regional de Cacoal (Heuro)[10]. Foram excluídos da pesquisa os prontuários de pacientes atendidos nos referidos institutos oncológicos não portadores de neoplasias do SNC e aqueles atendidos fora do período proposto. As variáveis analisadas foram gênero, idade, etnia, presença de comorbidades, tipo de neoplasia, tratamento realizado (tipo e duração), desfecho, tempo de sobrevida.

Aspectos éticos

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Luterana do Brasil – Ulbra/RS (Parecer nº 1.871.688/2015).

Análises estatísticas

Os dados coletados dos prontuários foram compilados e analisados através do *software* SPSS® (versão 23.0, Chicago, IL, Statistical Package for the Social Sciences). As frequências em percentuais foram calculadas para todas as variáveis qualitativas. Análises bivariadas foram conduzidas pelo teste do qui-quadrado de Pearson com nível de significância

de 5% com o objetivo de avaliar a associação entre o estadiamento da neoplasia, idade e sexo. Todas as estimativas foram bilaterais com nível de significância pré-estabelecido para o erro alfa de 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

As neoplasias foram descritas de acordo com os registros dos devidos institutos. Entre os 30 tipos de neoplasias descritas no estudo, o glioblastoma demonstrou uma maior frequência, com 30,6% dos casos. A segunda neoplasia mais frequente foi o adenocarcinoma pulmonar, com 14,8%, que leva ao surgimento de lesões secundárias no encéfalo. Dentre as lesões primárias, o astrocitoma foi o segundo tipo mais frequente, com 12,2% dos casos (Tabela 1). Muitas neoplasias primárias não apresentaram classificação quanto ao tipo, pois em alguns prontuários não constava o exame anatomopatológico. Além disso, em alguns casos, os pacientes não realizaram biópsia, somente exame de ressonância magnética. Este fato pode ser explicado pela localização da lesão, que não indica tratamento cirúrgico, o que dificulta a classificação. As neoplasias descritas nos prontuários onde não constavam o resultado do exame anatomopatológico ou não tinham indicação de cirurgia foram: glioma de tronco inoperável, neoplasia maligna não especificada, lesão expansiva talâmica do terceiro ventrículo, tumor da pineal, glioma de ponte, gliomas de baixo e alto grau, neoplasia de seio cavernoso esquerdo e neoplasia ependimária do III ventrículo, que corresponderam a 21 casos (10,7%). Foi observado um elevado número de casos no decorrer dos cinco anos do estudo, nos dois centros oncológicos, a partir de 2012, sendo que os números de casos foram praticamente constantes no período de 2013 a 2015 (2012 (9,7%), 2013 (22,4%), 2014 (21,4%), 2015 (19,9%)). Entretanto, ocorreu uma elevação significativa no número de casos no ano de 2016 (26,5%; $p < 0,01$).

Tabela 1: Frequências de neoplasias nos dois centros oncológicos de Rondônia no período de 2012 a 2016.

Neoplasias	n	%
Glioblastoma	60	30,6
Adenocarcinoma pulmonar	29	14,8
Astrocitoma	24	12,2
Carcinoma ductal de mama infiltrante	14	7,1
Meduloblastoma	9	4,6
Glioma de tronco inoperável	6	3,1
Neoplasia maligna não especificado	5	2,6
Oligodendroglioma	5	2,6

Continua...

Tabela 1: Continuação.

Neoplasias	n	%
Ependimona	5	2,6
Adenoma de hipófise	5	2,6
Melanoma maligno	4	2,0
Glioma de alto grau	3	1,5
Oligoastrocitoma	3	1,5
Meningioma	3	1,5
Neoplasia ependimária do III ventrículo	2	1,0
Carcinoma epidermóide	2	1,0
Câncer de próstata	2	1,0
Carcinoma renal	2	1,0
Gliossarcoma	2	1,0
Lesão expansiva talâmica III ventrículo	1	0,5
Tumor pineal inoperável	1	0,5
Glioma contínuo	1	0,5
Glioma de baixo grau	1	0,5
Tumor do seio cavernoso esquerdo	1	0,5
Câncer de estômago	1	0,5
Carcinoma de bexiga	1	0,5
Carcinoma primário oculto	1	0,5
Carcinoma parótida inoperável	1	0,5
Carcinoma neuro endócrino	1	0,5
Carcinoma da tireóide	1	0,5

A Tabela 2 demonstra a caracterização dos pacientes atendidos nos dois centros de oncologia estratificados pelo estadiamento. Foi observado que em homens as neoplasias apresentaram maior grau de malignidade ($p = 0,01$). Não foi verificado associação entre o grau de malignidade e a idade dos indivíduos ($p > 0,05$), porém dentre os cinco grupos, a faixa etária de 41 a 60 anos correspondeu a 46,5% do total da amostra. A variável etnia também não apresentou diferença significativo com relação ao grau da neoplasia. Para a presença de comorbidades, os pacientes sem histórico de doenças corresponderam a 66,1%. O tratamento mais utilizado foi a cirurgia associada com radioterapia e quimioterapia, correspondendo a 57,9% dos pacientes nos prontuários avaliados. Não houve diferença significativa entre os regimes terapêuticos utilizados ($p > 0,05$). O tempo de tratamento (≥ 1 ano) foi o mais frequente na amostra avaliada (87,7%). Foi verificada uma diferença significativa entre o grau histológico avançado e o desfecho de morte ($p = 0,01$). Além disso, as neoplasias mais frequentes foram as de grau IV (16,7%), conforme esperado. O tempo de sobrevida correspondeu a 63,2% para ≥ 6 meses, 15,8% para 6 meses a 1 ano, 15,8% para 1 a 2 anos e 5,3% para ≥ 2 anos (Tabela 2).

Tabela 2: Caracterização dos pacientes diagnosticados com neoplasias do Sistema Nervoso Central no estado de Rondônia entre 2012 e 2016.

Variáveis*	Graus histológicos das neoplasias								Total		Valor de *p***
	I		II		III		IV				
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Gênero											
Masculino	0	0,0	14	11,0	6	4,7	46	36,2	66	52,0	**0,01**
Feminino	3	2,4	20	15,7	11	8,7	27	21,3	61	48,0	
Idade em anos											
0-20	1	0,8	6	4,7	1	0,8	6	4,7	14	11,0	
21-40	0	0,0	8	6,3	4	3,1	12	9,4	24	18,9	
41-60	1	0,8	15	11,8	6	4,7	37	29,1	59	46,5	0,70
61-80	1	0,8	5	3,9	6	4,7	17	13,4	29	22,8	
≥ 80	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,8	1	0,8	
Etnia											
Branco	1	0,8	13	10,5	7	5,6	27	21,8	48	38,7	0,99
Não brancos	2	1,6	20	16,1	10	8,1	44	35,5	76	61,3	
Comorbidades											
Não	2	1,6	25	19,7	10	7,9	47	37,0	84	66,1	0,72
Sim	1	0,8	9	7,1	7	5,5	26	20,5	43	33,9	
Tratamento											
Sem tratamento	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
Cirurgia	0	0,0	1	0,8	0	0,0	1	0,8	2	1,6	
Radioterapia	2	1,6	2	1,6	1	0,8	0	0,0	5	4,0	
Quimioterapia	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	-
Cirurgia e radioterapia	0	0,0	17	13,5	3	2,4	12	9,5	32	25,4	
Cirurgia, quimio e radioterapia	1	0,8	9	7,1	6	4,8	57	45,2	73	57,9	
Quimioterapia e radioterapia	0	0,0	5	4,0	7	5,6	2	1,6	14	11,1	
Tempo de tratamento											
≥ 1 ano	3	2,5	28	23,0	15	12,3	61	50,0	107	87,7	
≥ 2 anos	0	0,0	2	1,6	0	0,0	3	2,5	5	4,1	0,96
≥ 3 anos	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	1,6	2	1,6	
Em tratamento	0	0,0	2	1,6	1	0,8	5	4,1	8	6,6	
Desfecho											
Não óbito	3	2,4	32	25,4	16	12,7	51	40,5	102	81,0	**0,01**
Óbito	0	0,0	2	1,6	1	0,8	21	16,7	24	19,0	
Tempo de sobrevida											
≥ 6 meses	0	0,0	1	5,3	0	0,0	11	57,9	12	63,2	
6 meses-1 ano	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	15,8	3	15,8	-
1 ano-2 anos	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	15,8	3	15,8	
≥ 2 anos	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	5,3	1	5,3	

* As frequências não coincidem com o total devido à existência de dados não informados.

** Em negrito valores de p estatisticamente significativos, as comparações foram realizadas entre os graus histológicos.

A Tabela 3 demonstra o perfil dos agentes quimioterápicos utilizados pelos pacientes avaliados no presente estudo. O quimioterápico mais utilizado foi a temozolamida em 32,7% dos casos. Adicionalmente, 30,6% dos pacientes não receberam tratamento quimioterápico, possivelmente estavam sendo tratados somente com radioterapia.

Na comparação das frequências dos gêneros em relação as neoplasias de origem primária (Tabela 4), o sexo masculino foi o que apresentou maior frequência (59,9%). Todavia, no que se refere as neoplasias de origem secundária o gênero feminino foi o mais prevalente com 69,5%. Com relação a etnia, a predominância de casos foi identificada em pardos (69,9%) em todos os tipos de neoplasias de origem encefálica. No entanto, nas neoplasias de origem secundária a frequência foi maior na etnia branca em todas as lesões sistêmicas correspondendo a 66,7% dos casos (Tabela 5). É importante destacar que o glioblastoma multiforme foi o mais detectado a partir da faixa etária de 41 a 60 anos (23,2%), o astrocitoma foi detectado mais frequentemente entre as faixas etárias de 0 a 20 anos (5,8%) e de 21 a 30 anos (7,2%), já o meduloblastoma apresentou maior prevalência entre as idades de 0 a 20 anos (5,1%).

Tabela 3: Tipos de quimioterapias utilizadas nos tratamentos de neoplasias do Sistema Nervoso Central no estado de Rondônia entre 2012 e 2016.

Quimioterapia	n	%
Temozolamida	64	32,7
Sem quimioterapia	60	30,6
Sem informações	22	11,2
Becenum/vincristina/Cisplatina	11	5,6
Aguarda Temozolamida	6	3,1
Não conseguiu Temozolamida	5	2,6
Cisplatina	5	2,6
Carboplatina	3	1,5
Irinotecano	3	1,5
Docetaxol	2	1,0
Dacarbazina	2	1,0
Vinorelbina	2	1,0
Ciclofosfamida	2	1,0
Xeloda	2	1,0
Taxol	1	0,5
Pazopanibe	1	0,5
Irinotecano/Temozolamida	1	0,5
Procarbazina/vincristina/Lomustina	1	0,5
Carboplatina/Taxol	1	0,5
Bicalutamida	1	0,5
Temozolamida/Irinotecano e Avastin	1	0,5

Tabela 4: Neoplasias do Sistema Nervoso Central de origem primária e secundária estratificada por gêneros em pacientes do estado de Rondônia entre 2012 e 2016.

Neoplasias	Masculino		Feminino		Total	
	n	%	n	%	n	%
Primários de origem encefálica						
Glioblastoma mutiforme	39	28,5	21	15,3	60	43,8
Astrocitoma	13	9,5	11	8	24	17,5
Oligodendroglioma	2	1,5	3	2,2	5	3,6
Oligoastrocitoma	2	1,5	1	0,7	3	2,2
Ependimona	3	2,2	2	1,5	5	3,6
Meduloblastoma	8	5,8	1	0,7	9	6,6
Meningioma	0	0	3	2,2	3	2,2
Gliossarcoma	1	0,7	1	0,7	2	1,5
Adenoma de hipófise	4	2,9	1	0,7	5	3,6
Glioma de tronco inoperável	2	1,5	4	2,9	6	4,4
Neoplasia maligna não especificado	1	0,7	4	2,9	5	3,6
Lesão expansiva talâmica III ventrículo	0	0	1	0,7	1	0,7
Tumor pineal inoperável	1	0,7	0	0	1	0,7
Glioma contínuo	0	0	1	0,7	1	0,7
Glioma de alto grau	2	1,5	1	0,7	3	2,2
Glioma de baixo grau	1	0,7	0	0	1	0,7
Tumor do seio cavernoso esquerdo	1	0,7	0	0	1	0,7
Neoplasia ependimária do III ventrículo	2	1,5	0	0	2	1,5
Total	**82**	**59,9**	**55**	**40,1**	**137**	**100**

Continua...

Tabela 4: Continuação.

Neoplasias	Masculino		Feminino		Total	
	n	%	n	%	n	%
Secundários de origem sistêmica com metástase craniana						
Adenocarcinoma pulmonar	8	13,6	21	35,6	29	49,2
Carcinoma ductal de mama infiltrante	1	1,7	13	22	14	23,7
Melanoma maligno	2	3,4	2	3,4	4	6,8
Câncer de estômago	1	1,7	0	0	1	1,7
Carcinoma de bexiga	0	0	1	1,7	1	1,7
Carcinoma primário oculto	0	0	1	1,7	1	1,7
Carcinoma epidermóide	1	1,7	1	1,7	2	3,4
Câncer de próstata	2	3,4	0	0	2	3,4
Carcinoma parótida inoperável	1	1,7	0	0	1	1,7
Carcinoma neuro endócrino	1	1,7	0	0	1	1,7
Carcinoma renal	1	1,7	1	1,7	2	3,4
Carcinoma da tireóide	0	0	1	1,7	1	1,7
Total	**18**	**30,5**	**41**	**69,5**	**59**	**100**

Tabela 5: Neoplasias do Sistema Nervoso Central de origem primária e secundária estratificada por etnias em pacientes do estado de Rondônia entre 2012 e 2016.

Neoplasias	Branco		Negro		Pardo		Indígena		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Primários de origem encefálica										
Glioblastoma mutiforme	20	14,7	0	0	38	27,9	1	0,7	59	43,4
Astrocitoma	4	2,9	2	1,5	18	13,2	0	0	24	17,6
Oligodendroglioma	2	1,5	1	0,7	2	1,5	0	0	5	3,7
Oligoastrocitoma	1	0,7	0	0	2	1,5	0	0	3	2,2
Ependimona	1	0,7	0	0	4	2,9	0	0	5	3,7
Meduloblastoma	1	0,7	0	0	8	5,9	0	0	9	6,6
Meningioma	1	0,7	0	0	2	1,5	0	0	3	2,2
Gliossarcoma	2	1,5	0	0	0	0	0	0	2	1,5
Adenoma de hipófise	0	0	1	0,7	4	2,9	0	0	5	3,7
Glioma de tronco inoperável	2	1,5	0	0	4	2,9	0	0	6	4,4
Neoplasia maligna não especificado	0	0	0	0	5	3,7	0	0	5	3,7
Lesão expansiva talâmica III ventrículo	0	0	0	0	1	0,7	0	0	1	0,7
Tumor pineal inoperável	0	0	0	0	1	0,7	0	0	1	0,7
Glioma contínuo	0	0	0	0	1	0,7	0	0	1	0,7
Glioma de alto grau	1	0,7	0	0	2	1,5	0	0	3	2,2
Glioma de baixo grau	0	0	0	0	1	0,7	0	0	1	0,7
Tumor do seio cavernoso esquerdo	0	0	0	0	1	0,7	0	0	1	0,7
Neoplasia ependimária do III ventrículo	1	0,7	0	0	1	0,7	0	0	2	1,5
Total	**36**	**26,5**	**4**	**2,9**	**95**	**69,9**	**1**	**0,7**	**136**	**100**
Secundários de origem sistêmica com metástase craniana										
Adenocarcinoma pulmonar	14	24,6	1	1,8	12	21,1	0	0	27	47,4
Carcinoma ductal de mama infiltrante	12	21,1	0	0	1	1,8	0	0	13	22,8
Melanoma maligno	3	5,3	1	1,8	0	0	1	1,8	5	8,8
Câncer de estômago	1	1,8	0	0	0	0	0	0	1	1,8
Carcinoma de bexiga	1	1,8	0	0	0	0	0	0	1	1,8
Carcinoma primário oculto	1	1,8	0	0	0	0	0	0	1	1,8
Carcinoma epidermóide	1	1,8	1	1,8	0	0	0	0	2	3,5
Câncer de próstata	1	1,8	0	0	1	1,8	0	0	2	3,5
Carcinoma parótida inoperável	1	1,8	0	0	0	0	0	0	1	1,8
Carcinoma neuro endócrino	1	1,8	0	0	0	0	0	0	1	1,8
Carcinoma renal	2	3,5	0	0	0	0	0	0	2	3,5
Carcinoma da tireóide	0	0	0	0	1	1,8	0	0	1	1,8
Total	**38**	**66,7**	**3**	**5,3**	**15**	**26,3**	**1**	**1,8**	**57**	**100**

DISCUSSÃO

No presente estudo, a neoplasia maligna do SNC mais frequente foi o glioblastoma. Além disso, a mais comum de todas as neoplasias benignas foi o meningioma. De acordo com o *The Central Brain Tumor Registry of the United States* (CBTRUS), no período de 2008 a 2012, foram registradas nos EUA 356.858 neoplasias, sendo 32,8% classificadas como malignas. Foram observadas frequências de 5,1% para glioblastoma, 11,3% para todos os gliomas malignos, 5,9% para neoplasias não especificadas e 0,5% para meningioma maligno[2,11]. Desse modo, nossos achados estão de acordo com os dados do CBTRUS. Todavia, ao contrário deste mesmo estudo, nós detectamos uma baixa prevalência de meningioma. Este fato pode ser explicado pela diferença de amostra, uma vez que o estudo do CBTRUS envolveu todas as neoplasias benignas e malignas, e o presente estudo avaliou apenas neoplasias malignas que necessitam de terapia adjuvante como radioterapia e quimioterapia.

Adicionalmente, evidências reportam que em 742 pacientes, o glioblastoma foi o mais frequente entre os tumores astrocíticos, correspondendo a 52,4% e com uma maior prevalência no gênero masculino (57,4%). Entre as neoplasias embrionárias, o meduloblastoma foi identificado em 71,9% dos casos[12]. Dados da literatura, oriundos da avaliação de pacientes submetidos a cirurgia, reportam que o meningioma correspondeu a 48% dos casos, seguido do glioblastoma com 18%[13]. Estes resultados, provavelmente apresentam um contexto de seleção amostral semelhante ao estudo conduzido pelo CBTRUS, visto que todas as neoplasias benignas e malignas foram consideradas para análise[13]. Uma hipótese para a alta prevalência dos glioblastomas observada em diferentes estudos, pode ser devido a sua origem, a qual pode ser tanto primária quanto secundária. Na primária, o glioblastoma é apresentado como alto grau (IV) e os secundários são originados a partir de gliomas de baixo grau, como é o caso do astrocitoma, dessa forma aumentando sua frequência a partir de gliomas de baixo grau[14].

A segunda neoplasia mais frequentemente observada em nosso estudo está entre os tumores de origem secundária, o adenocarcinoma pulmonar. Essa neoplasia primária levou a ocorrência, nestes pacientes, de uma neoplasia secundária por metástases encefálicas. Porém, as mais recorrentes foram câncer de pulmão e mama, apresentando-se em 14,8% e 7,1% dos casos, respectivamente. Estudos anteriores indicam que as metástases mais recorrentes são oriundas de carcinoma de pulmão seguidas de neoplasias de mama, sendo também mais prevalente no gênero feminino[15].

Dados semelhantes aos detectados no presente estudo. Alguns estudos apontam o gênero masculino como o mais prevalente quando se refere a neoplasias primárias encefálicas[5]. A *American Cancer Society* categorizou a incidência dessas lesões nos Estados Unidos, onde o sexo masculino correspondeu a 56,1% da amostra avaliada[15]. No Brasil, o Instituto Oncoguia, estimou em 2018 o percentual por gêneros e relatou que a frequência foi levemente maior nos homens (53,4%)[5]. Neste estudo, nós identificamos uma maior prevalência nos homens em neoplasias primárias, porém nas neoplasias secundárias, o percentual foi maior para as mulheres. Nesse aspecto, o Instituto Nacional de Câncer relata que 25% das neoplasias de origem sistêmica provocam metástase e pode acometer o encéfalo, e atribui ainda uma maior recorrência ao sexo feminino, principalmente pela origem do câncer de mama ser mais comumente encontrado nas mulheres e também devido à grande incidência de câncer de pulmão[16,17]. A literatura aponta alguns direcionamentos quanto aos indicadores epidemiológicos dos tumores do SNC serem mais frequentes nos homens, porém ainda não se sabe exatamente o motivo. No presente estudo, a associação entre gênero e estadiamento do tumor demonstrou que os homens tinham tumores com grau histológico estatisticamente mais grave. Além disso, as neoplasias identificadas nos homens foram clinicamente consideradas de pior prognóstico em comparação com as identificadas no sexo feminino. Resultados semelhantes aos da literatura[18].

Como esperado, nós identificamos que o desfecho de morte apresentou maior frequências no grau histológico IV em comparação com os demais graus. Fato este já demonstrado anteriormente[19]. Contudo este achado não representa a totalidade da amostra, pois muitos dos prontuários analisados não apresentavam a informação de desfecho dos pacientes. Os pacientes que não tinham as informações referentes a óbito, estavam registrados como vivos. Portanto o número de mortes poderia ser maior. O mesmo contexto pode ser aplicado a variável tempo de sobrevida.

A temozolamida foi o quimioterápico mais utilizado neste estudo. Porém, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec), não recomenda a temozolamida para o tratamento de tumores do SNC de alto grau, por ser um medicamento de alto custo e que estudos científicos apresentados não demonstraram provas de superioridade em relação a outros quimioterápicos combinados com radioterapia[20]. Entretanto, evidências demonstraram que o uso da temozolamida aumentou a taxa de sobrevida livre da doença[21]. Mais ainda, desde meados dos anos 2000, a adição da TMZ como tratamento adjuvante a radioterapia pós-operatória em pacientes com glioblasmtoma multiforme, vem mostrando sinais de que a sobrevida média dos pacientes aumentava de forma significativa, devido a sua eficiência e baixa toxicidade[22-25].

No presente estudo, a prevalência de neoplasias de origens encefálicas foi maior em indivíduos pardos, entretanto, nas neoplasias de origem secundária a

representatividade foi maior na população branca, em todas as lesões sistêmicas. Dados prévios demonstraram que os gliomas são duas vezes mais frequentes em brancos do que em negros, esse estudo envolveu uma análise étnica de 8.947 pacientes[25]. Outro trabalho mais recente demonstrou que a taxa de incidência de glioblastomas é aproximadamente duas vezes maior em brancos do que em negros[26]. O fato de termos uma frequência de tumores maiores em indivíduos pardos, pode estar relacionada com uma limitação do estudo, visto que a comprovação da etnia não é comprovada por documentos ou exames genéticos. O registro no prontuário é realizado por autodeclaração do paciente ou por contato visual, que pode não corresponder a realidade. Outro fator a ser levado em consideração é a grande prevalência de indivíduos pardos na região norte do Brasil (72,2 % da população) em comparação com as outras etnias[27]. A questão da definição étnica é de extrema complexidade, visto que muitas vezes as características fenotípicas não correspondem às genotípicas, e nesse sentido apenas a autodeclaração pode ser substancialmente enviesada. Nesse sentido, o ideal seria a realização de avaliações genéticas para a definição das origens étnicas dos pacientes avaliados, aspecto que não foi avaliado no presente estudo e que limita nossas conclusões quanto à análise dessa variável.

Em relação a idade, o glioblastoma multiforme foi mais recorrente a partir da faixa etária de 41 a 60 anos, já o astrocitoma foi identificado de forma semelhante entre as faixas etárias de 0 a 20 anos e de 21 a 30 anos. Em estudo prévio, foi demonstrado que o astrocitoma foi classificado como o subtipo de glioma mais comum em crianças e adultos jovens[28]. O glioblastoma é predominante em pacientes idosos, e demonstra uma alta incidência a partir da 5º década de vida sendo caracterizado por rápida progressão e, consequentemente, o tempo de sobrevida é reduzido[29]. As neoplasias secundárias também foram prevalentes a partir da 4º década de vida. O meduloblastoma teve sua representatividade elevada entre as idades de 0 a 20 anos, caracterizando-se por ser uma neoplasia de alta incidência na infância e rara na fase adulta[30,31]. No que diz respeito a malignidade do glioblastoma, alguns fatores são apontados para sua alta frequência em idosos, principalmente a partir da 5º década de vida. Uma hipótese para este fato é de que com o avanço da idade ocorre também o acúmulo de mutações, principalmente em genes supressores tumorais (por exemplo: *p16, p21, TP53* e *pRb*), mutações frequentes encontradas no glioblastoma. Os genes *TP53* e *p16* são muito importantes com relação à predisposição às neoplasias, pois o *TP53* está envolvido em uma via de sinalização que provoca a morte das células e o *p16* induz ao envelhecimento, e sem a ação inibidora de ambos, as células com mutações genômicas se dividem descontroladamente. Foi descrito que os glioblastomas ocorrem por vias de sinalização que atuam permitindo a adaptação funcional da neoplasia em resposta a tratamentos com alvos moleculares específicos, onde a grande maioria dos glioblastomas apresenta pelo menos uma mutação conhecida na via *phosphatidylinositide 3-kinases* (*PI3K*) e quase metade exibem duas ou mais variações genéticas, dessa forma demostrando seu pior prognóstico[32,33].

Neste estudo uma caracterização epidemiológica de pacientes diagnosticados com neoplasias do SNC da Região Norte do Brasil foi realizada e demonstramos que os achados são, em grande parte, semelhantes aos relatados para outras populações. Nesse aspecto, o conhecimento do perfil destes pacientes poderá ser útil para a implementação de políticas públicas que visem a prevenção e o manejo mais adequado de neoplasias do SNC.

Conflitos de Interesse

Não há conflito de interesse.

Agradecimentos

Agradecemos a Universidade Luterana do Brasil pelo apoio a este estudo.

REFERÊNCIAS

1. Fisher JL, Schwartzbaum JA, Wrensch M, Wiemels JL. Epidemiology of brain tumors. *Neurol Clin*. 2007;25(4):867-90.
2. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Rouse C, Chen Y, Dowling J, et al. CBTRUS Statistical Report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2004-2007. *Neuro Oncol*. 2014;16(Suppl 4):iv1-63.
3. American Cancer Society. *Cancer facts & figures 2020*. Atlanta: ACS; 2020 [citado em 13 dez 2022]. Disponível em: https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2020/cancer-facts-and-figures-2020.pdf/.
4. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (BR). *Estimativa 2020*: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Inca; 2019 [citado em 13 dez 2022]. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf.
5. Instituto Oncoguia. Tipos de tumores cerebrais/SNC. *Instituto Oncoguia*. 26 mar 2015 [citado em 10 set 2021]. Disponível em: http://www.oncoguia.org.br/conteudo/tipos-de-tumores-cerebrais-snc/894/293.
6. United States, U. S. Department of Health & Human Services, Centers for Disease Control and Prevention.

United States Cancer Statistics, 1999-2012 Incidence Archive Request [Internet]. Atlanta: CDC; 2015 [citado em 15 ago 2020]. Disponível em: http://wonder.cdc.gov/cancer-v2012.html.

7. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*. 2007;114(2):97-109.

8. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016;131(6):803-20.

9. Thurnher MM. 2007 World Health Organization classification of tumours of the central nervous system. *Cancer Imaging*. 2009;9(Special issue A):S1-3.

10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 458, de 24 de fevereiro de 2017: mantém as habilitações de estabelecimentos de saúde na Alta Complexidade e exclui prazo estabelecido na Portaria nº 140/SAS, MS, de 27 de fevereiro de 2014. *Diário Oficial da União*. 7 mar 2017 [citado em 10 set 2021];1:80-4. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2017/prt0458_07_03_2017.html.

11. Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, Liu M, Blanda R, Kromer C, et al. CBTRUS Statistical Report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro Oncol*. 2015;17(Suppl 4):iv1-62.

12. Mendes GA, Ongaratti BR, Lima JFSP. Epidemiologia de uma série de tumores primários do sistema nervoso central. *Arq Bras Neurocir*. 2014;33(4):279-83.

13. Rich JN, Bigner DD. Development of novel targeted therapies in the treatment of malignant glioma. *Nat Rev Drug Discov*. 2004;3(5):430-46.

14. Rodrigues DB, Lima LO, Pereira ELR, Souza UO, Oliveira MF, Lima AM, et al. Epidemiologia das neoplasias intracranianas no Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo: 2010-2012. *Arq Bras Neurocir*. 2014;33(1):6-12.

15. American Cancer Society. *Types of brain and spinal cord tumors in adults* [Internet]. Kennesaw: ACS; 2020 [citado em 13 dez 2022]. Disponível em: https://www.cancer.org/cancer/brain-spinal-cord-tumors-adults/about/types-of-brain-tumors.html.

16. Carvalho HA. Câncer de pulmão: epidemiologia, etiopatogenia, diagnóstico e estadiamento clínico. In: Ministério da Saúde (BR); Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (BR). *1º Seminário em Radioterapia*. Rio de Janeiro: Inca; 2020 [citado em 10 set 2021]. p. 149-56. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/seminario-radioterapia-capitulo-quatro-cancer-de-pulmao.pdf

17. Sun T, Plutynski A, Ward S, Rubin JB. An integrative view on sex differences in brain tumors. *Cell Mol Life Sci*. 2015;72(17):3323-42.

18. Nizamutdinov D, Stock EM, Dandashi JA, Vasquez EA, Mao Y, Dayawansa S, et al. Prognostication of survival outcomes in patients diagnosed with glioblastoma. *World Neurosurg*. 2018;109:e67-74.

19. Brasil. Ministério da Saúde. Temozolomida para o tratamento adjuvante de pacientes portadores de Gliomas de Alto Grau. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2014 [citado em 20 set 2021]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/temozolomida_final.pdf

20. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005;352(10):987-96.

21. Hart MG, Grant R, Garside R, Rogers G, Somerville M, Stein K. Temozolomide for high grade glioma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(4):CD007415.

22. Dresemann G. Temozolomide in malignant glioma. *Onco Targets Ther*. 2010;3:139-46.

23. Aizer AA, Arvold ND, Catalano P, Claus EB, Golby AJ, Johnson MD, et al. Adjuvant radiation therapy, local recurrence, and the need for salvage therapy in atypical meningioma. *Neuro Oncol*. 2014;16(11):1547-53.

24. Fan KJ, Pezeshkpour GH. Ethnic distribution of primary central nervous system tumors in Washington, DC, 1971 to 1985. *J Natl Med Assoc*. 1992;84(10):858-63.

25. Ohgaki H, Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2005;64(6):479-89.

26. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa nacional por amostra de domicílios contínua: características gerais dos domicílios e dos moradores 2019 [citado em 15 ago 2020]. Rio de Janeiro: IBGE; 2020. Disponível em: https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101707_informativo.pdf

27. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol*. 2021;23(8):1231-51.

28. Ohgaki H, Kleihues P. Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma. *Am J Pathol*. 2007;170(5):1445-53.

29. National Cancer Institute. *The Cancer Genome Atlas Program*. Rockville: NCI; 2013 [citado em 25 set 2021]. Disponível em: http://tcga-data.nci.nih.gov/tcga

30. Atalar B, Ozsahin M, Call J, Napieralska A, Kamer S, Villa S, et al. Treatment outcome and prognostic factors for adult patients with medulloblastoma: the Rare Cancer Network (RCN) experience. *Radiother Oncol*. 2018;127(1):96-102.

31. Nordfors K, Haapasalo J, Korja M, Niemelä A, Laine J, Parkkila AK, et al. The tumour-associated carbonic anhydrases CA II, CA IX and CA XII in a group of medulloblastomas and supratentorial primitive neuroectodermal tumours: an association of CA IX with poor prognosis. *BMC Cancer*. 2010;10:148.

32. Crespo I, Vital AL, Gonzalez-Tablas M, Patino MC, Otero A, Lopes MC, et al. Molecular and genomic alterations in glioblastoma multiforme. *Am J Pathol*. 2015;185(7):1820-33.

Recebido: 17 set, 2021
Aceito: 14 abr, 2022

https://doi.org/10.22491/2357-9730.119634

Original Article

KNOWLEDGE ABOUT THE DISEASE AND ADHERENCE TO TREATMENT IN PATIENTS WITH DIABETES

André Luiz Loeser Corazza[1], Patrícia Faggion Schramm[1], Amanda Zapola da Silva[1], Thiago Correa Cardoso[1], Rodrigo Matos de Castro[1], Rafael Vaz Machry[2]

ABSTRACT

Introduction: Glycemic decompensation in diabetes is one of the major factors for the development of chronic disease complications. Factors involved in the adequate control of diabetes include adherence to pharmacological treatment and knowledge about the disease.

Methods: Cross-sectional study on the factors associated with adherence to drug treatment and knowledge about diabetes in diabetic patients treated at Hospital Universitário de Santa Maria between 2018 and 2019, based on the validated Morisky-Green test and on the Diabetes Knowledge Questionnaire.

Results: A total of 201 patients diagnosed with diabetes were included, the majority (85.6%) of which had type 2 diabetes and were white (75.6%), with a mean age of 59.4 years. An association between insufficient knowledge about diabetes and patients with type 2 diabetes was observed. An association was found between patients with type 2 diabetes using insulin and non-adherence to drug treatment compared with patients with type 2 diabetes who did use insulin. The research also showed that non-adherence to drug treatment was associated with higher occurrence of hypoglycemia compared with patients who adhered to drug treatment.

Conclusion: The data obtained in our study allows us to conclude that non-adherence to pharmacological treatment makes diabetes therapy more complicated and worsens the prognosis.

Keywords: *Diabetes mellitus*; treatment adherence and compliance; glycemic control; diabetes complications

Clin Biomed Res. 2022;42(3):243-250

1 Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Santa Maria. Santa Maria, RS, Brasil.

2 Departamento de Clínica Médica, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Maria. Santa Maria, RS, Brasil.

Corresponding author:
André Luiz Loeser Corazza
andre_corazza2010@hotmail.com
Departamento de Clínica Médica,
Centro de Ciências da Saúde,
Universidade Federal de Santa Maria
Av. Roraima, 1000, Prédio 26,
sala 1337
97105900, Santa Maria, RS, Brasil.

INTRODUCTION

Diabetes is considered one of the major global epidemics of the 21st century and a public health issue[1,2]. According to the Brazilian Diabetes Society (Sociedade Brasileira de Diabetes, SBD), more than 13 million people live with the disease in Brazil, which corresponds to 6.9% of the population[3]. Worldwide, an estimated 463 million people live with diabetes, and the estimated number for 2030 is 578 million, according to the International Diabetes Federation[4]. Type 2 diabetes is an asymptomatic disease, but with major long-term complications[5]. Chronic complications from type 2 diabetes can be divided into microvascular ones – retinopathy, nephropathy, and neuropathy – and macrovascular ones – stroke, coronary artery disease, and peripheral vascular disease[5]. The goal of diabetes treatment is to keep blood glucose levels as near normal as possible while avoiding acute and chronic complications[6].

The silent nature of type 2 diabetes, with its unpredictable symptoms, is a major barrier to motivating behavioral changes by patients and has a great impact on treatment adherence as well[4]. Multidisciplinary, patient-centered, and well-

CC BY

coordinated approaches improve self-management, which should be the cornerstone of diabetes care[4,5]. Systematic reviews and meta-analyses support the benefits of self-management and team-based care[7,8]. However, patients with diabetes may have complex drug regimens or adverse drug experiences, which may present more barriers to adherence[9].

Self-care of patients with diabetes helps prevent complications and improve quality of life, in addition to increasing patient's longevity[3]. This includes adequate nutrition, physical activity, blood glucose monitoring, and the correct use of medications. Among those self-care aspects mentioned, a study reported that the use of medications taken orally have greater adherence than insulin injection[10]. The aspect with the least adherence reported in the research was practice of physical activities[10].

Dias et al. reported that, among patients with type 2 diabetes who answered a questionnaire about risk factors and disease outcomes, 33.13% have poor knowledge and 18.34% have regular knowledge about their illness[11]. Regarding adherence to the treatment of diabetes, it is influenced by several factors, from specific patient-related factors to the health professionals and the health system[12,13]. Despite the importance of glycemic control, non-adherence to hypoglycemic drugs or non-adherence to treatment is common in this population, which increases the risk of chronic complications of diabetes and mortality.

The proposal of this study is to evaluate the sociodemographic profile of patients with diabetes, to identify factors that may contribute to worsen treatment adherence, and to understand patients' knowledge about their disease as a possible influence on the correct use of medications.

METHODS

Design

This is a quantitative, descriptive, cross-sectional study conducted at Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), state of Rio Grande do Sul, Brazil, from October 2018 to November 2019.

Patients

We included patients with diabetes over 18 years old, of both sexes, who had their medical follow-up in Hospital Universitário de Santa Maria. Patients scheduled for visits at clinical specialties were consecutively invited to participate.

As inclusion criteria, we identified the diagnosis of diabetes in electronic medical records prior to the invitation. Patients were given a questionnaire and decided if they accepted to take part in the study. Patients who had difficulty understanding the instruments due to cultural factors or who did not sign the Informed Consent Term were excluded.

This study was approved by the Ethics Committee at the Universidade Federal de Santa Maria.

Data Collection

A directed interview was conducted, administered individually and in person. Information on disease duration, treatment performed, presence of chronic complications, socio-economic status, and education were collected. Descriptions of chronic complications or comorbidities were collected from electronic medical records or reported by the patient. We also collected information on the frequency of capillary blood glucose testing and the frequency of visits with dentistry, psychology, nutrition, and nursing professionals in the last year.

Laboratory tests collected up to 3 months before the visit were recorded. We assessed the dosage of glycated hemoglobin (HbA1c), creatinine, and albumin.

The Morisky-Green test (MGT)[14] is a validated questionnaire that can be used to observe patients' attitudes during treatment[15,16]. The Diabetes Knowledge Questionnaire (DKN-A)[17] is a self-administered questionnaire that assesses patient's knowledge about their disease. MGT and DKN-A both have already been translated and validated in Portuguese[16,18]. Those questionnaires were applied in Portuguese to patients with diabetes. In addition, data from physical and laboratory exams were collected through medical records.

The DKN-A[17] is composed of 15 items of multiple-answer questions on the different aspects related to the general knowledge of diabetes. This questionnaire consists of five broad categories: basic physiology (including the role of insulin); hypoglycemia; food groups and their substitutions; management of diabetes in the event of another disease; and general principles of disease care. A high score (up to 8 points) indicates greater knowledge and an improvement in psychological attitudes about diabetes.

Specifically, regarding the degree of adherence to pharmacological treatment, the most used questionnaire in Brazil, i.e., the MGT[14], was adopted. It includes four questions that refer to forgetting to take medication or stopping altogether for multiple reasons and is a simple and direct questionnaire with "yes" or "no" questions only. Patients were only considered in the "adherent" group when they obtained the maximum test score. Any wrong answer placed the patient in the "non-adherent" (NA) group.

Statistical Analysis

Regarding the statistical analysis, a database was built using Excel for Windows software and a double entry was made for its validation. Divergent data were corrected. For analysis, the data were transposed to the SPSS 18 software, the frequency of variables was calculated, and Fisher's exact test

was applied, which measures association between two qualitative variables.

Concerning the description of variables, continuous variables with normal distribution were described as mean and standard deviation (SD); those with non-normal distribution as median and interquartile range (P25-75); and categorical ones as number of cases (percentage). In terms of univariate analysis, Student's t test was used to compare two means, and one-way analysis of variance (ANOVA) to compare three or more means. Categorical variables were analyzed using the chi-square test. Variables with non-normal distribution underwent logarithmic transformation. Correlations were analyzed using Pearson and Spearman tests. The analyses for repeated measures were performed by ANOVA for repeated measures with Bonferroni correction. As for multivariate analysis, logistic regression and multiple linear regression were performed for categorical and continuous outcomes, respectively. Independent variables were included in the models as they presented a significant association in the univariate analysis or biological relevance.

RESULTS

The research included 201 patients diagnosed with diabetes, of which 29 (14.4%) had type 1 diabetes and 172 (85.6%) had type 2 diabetes. There was a certain proportionality between genders (45.3% men and 54.7% women), and the majority self-reported as white (75.6%). The mean age of patients was 59.45 ± 13.1 years. Clinical and laboratory characteristics of the patients according to the MGT score and DKN-A are described in Table 1 and Table 2, respectively.

Table 1: Clinical and sociodemographic characteristics in adherent and non-adherent patients.

	Adherent (61)	Non-adherent (140)	p-value
Age (years)	62.25 ± 10.35	58.06 ± 13.85	
Male sex (%)	49.2	43.6	0.538
Race (%)			0.372
Caucasian	80.00	73.57	
African-descendant	13.33	12.86	
Other	6.67	13.57	
Religion (%)			0.738
Catholic	70.00	63.57	
Evangelic	20.00	22.14	
Spiritualist	5.00	2.86	
Other	5.00	10.71	
Family income* (%)			0.158
< 1	38.33	31.42	
1-2	33.33	47.86	
> 2	28.34	20.71	
Years of education (%)			0.963
Up to 1	6.67	6.43	
1 to 3	15.00	12.86	
4 to 8	50.00	49.28	
9 or more	28.33	31.43	
Smoker (%)			0.457
Never smoked	55.00	54.99	
Current	66.67	10.00	
Former	38.33	27.01	
Alcohol (%)			0.095
Never	60.00	50.71	
Social consumer	15.00	31.43	
Alcohol abuser	1.67	2.15	
Former Alcoholic	23.33	15.71	
Presence of diabetic neuropathy£ (%)	21.67	18.57	0.697
Presence of cerebrovascular disease§ (%)	10.00	8.57	0.789
Presence of ischemic cardiopathy€ (%)	30.00	13.57	0.009
Time of diabetes in years	13.71 ± 8.78	14.82 ± 9.85	0.452
Insulin users (%)	46.67	72.86	0.001
Glycated hemoglobin	8.19 ± 1.78	8.52 ± 1.89	0.285
Family history of diabetes (%)	62.71	61.43	1.00

Continua

Tabela 1: Continuação

	Adherent (61)	Non-adherent (140)	p-value
Number of used drugs	6.57 ± 2.35	6.60 ± 3.01	0.931
Number of used tablet	8.90 ± 4.50	8.94 ± 4.99	0.955
Body mass index (kg/m²)	30.66 ± 6.86	31.48 ± 8.70	0.572
Systolic blood pressure in mmHg	135.41 ± 21.90	133.85 ± 18.93	0.623
Diastolic blood pressure in mmHg	84.69 ± 12.17	82.89 ± 9.99	0.641

* Minimum wage equal to $ 220.70 (reference year = August 2015); ᴸ Chart review; ᴱ Chart review: neuropathy to patients with description of positive monofilament test, sensorial changes, or suggestive lesions; ˢ History of transient ischemic attack or stroke; ᴱ History of unstable angina, acute myocardial infarction or diagnosis of ischemic heart disease.

Table 2: Clinical and sociodemographic characteristics in patients with sufficient knowledge (SK) and insufficient knowledge (IK).

	SK (100)	IK (101)	p-value
Age (years)	54.92 ± 13.96	63.93 ± 10.49	
Male sex (%)	57.1	42.9	0.089
Race (%)			0.511
Caucasian	74.0	77.2	
African-descendant	12.0	13.9	
Other	8.9	14.0	
Religion (%)			0.239
Catholic	62.0	69.3	
Evangelic	22.0	20.8	
Spiritualist	6.0	1.0	
Other	10.0	8.9	
Family income* (%)			0.273
< 1	29.0	37.6	
1-2	44.0	43.6	
> 2	27.0	18.8	
Year of education (%)			0.001
Up to 1	1.0	13.6	
1 to 3	9.0	17.8	
4 to 8	45.0	54.5	
9 or more	45.0	8.0	
Smoker (%)			0.771
Never smoked	54.0	56.4	
Current	12.0	8.9	
Former	34.0	34.7	
Alcohol (%)			0.223
Never	58.0	49.5	
Social consumer	26.0	26.7	
Alcohol abuser	3.0	1.0	
Former Alcoholic	13.0	22.8	
Presence of diabetic neuropathy[ᴱ] (%)	20.0	18.8	0.860
Presence of cerebrovascular disease[ˢ] (%)	11.0	6.9	0.335
Presence of ischemic cardiopathy[ᴱ] (%)	17.8	19.0	0.857
Time of diabetes (years)	15.06 ± 9.1	13.8 ± 9.88	0.362
Insulin users (%)	73.0	57.4	0.026
Glycated hemoglobin	8.56 ± 1.80	8.26 ± 1.91	0.294
Family history of diabetes mellitus (%)	58.6	64.4	0.468
Number of used drugs	6.31 ± 2.70	6.87 ± 2.91	0.164
Number of used tablet	7.92 ± 4.06	9.92 ± 5.34	0.003
Body mass index (kg/m²) (mean ± standard deviation)	31.55 ± 7.56	30.89 ± 8.7	0.623
Systolic blood pressure in mmHg	133.90 ± 21.84	134.84 ± 17.68	0.752
Diastolic blood pressure in mmHg	83.56 ± 10.62	83.39 ± 10.93	0.912

* Minimum wage equal to $ 220.70 (reference year = August 2015); ᴸ Chart review; ᴱ Chart review: neuropathy to patients with description of positive monofilament test, sensorial changes, or suggestive lesions; ˢ History of transient ischemic attack or stroke; ᴱ History of unstable angina, acute myocardial infarction or diagnosis of ischemic heart disease.

Among patients with type 1 diabetes, the majority had 9 years of instruction or more (55.2%), 64% had a monthly income of up to 2 minimum wages, 93.1% had glycemic control with capillary tests, and 82.8% had hypoglycemia after their previous visit. Most already had chronic complications of diabetes (58.6%). Almost 80% of patients with type 1 diabetes were NA to drug treatment; however, 69% of them had sufficient knowledge about diabetes according to DKN-A.

Among patients with type 2 diabetes, 60% were insulin users and 68.6% underwent self-monitoring of blood glucose. Approximately half of the patients reported hypoglycemia after their last visit. Most patients with type 2 diabetes had no chronic complications of diabetes (61%), 74.8% had 8 years of education or less, and 79.1% had a monthly income of up to 2 minimum wages.

According to the applied questionnaires, patients with type 2 diabetes had less knowledge about diabetes (53.2%) than patients with type 1 diabetes (31%) ($p < 0.05$) (Figure 1). Most patients with type 2 diabetes (68.4%) were NA to the treatment (MGT).

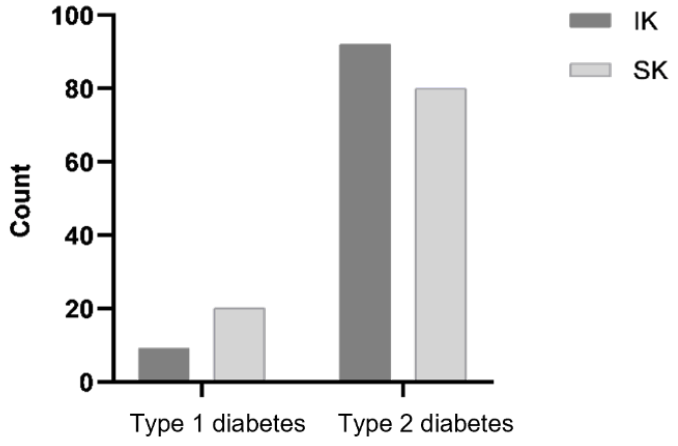


Figure 1: Relationship between type of diabetes and knowledge about the disease according to the DKN-A.
DKN: Diabetes Knowledge Questionnaire; IK: Insufficient knowledge; SK: Sufficient knowledge.

We observed that patients with type 2 diabetes who were insulin users were less adherent to pharmacological treatment (77.5%) ($p < 0.05$) (Figure 2) and presented higher mean HB1Ac levels (8.5 ± 1.69) than patients who did not use insulin (7.7 ± 1.68) ($p <$ E0.05).

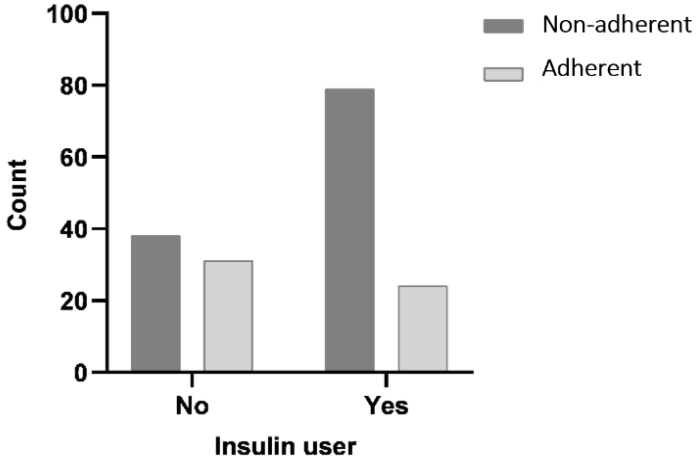


Figure 2: Relationship between insulin use and adherence to medical treatment in patients with type 2 diabetes.

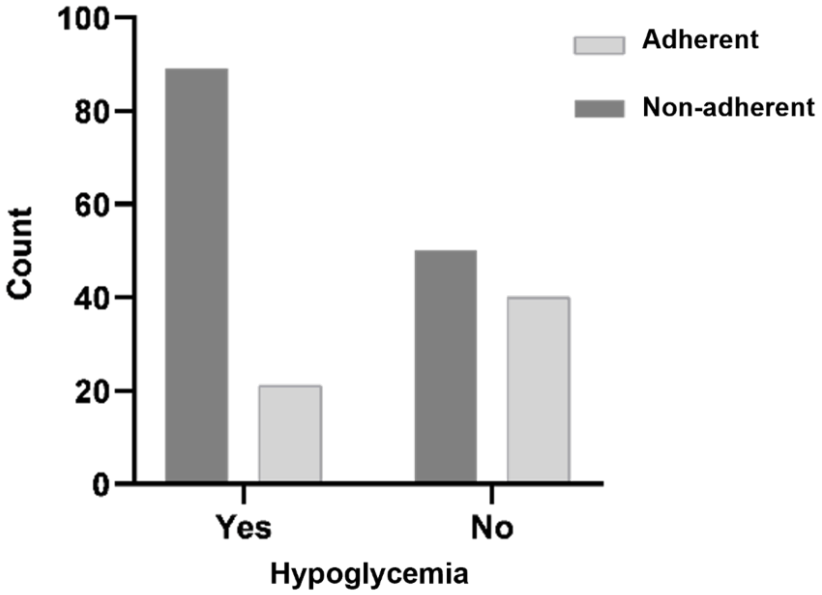


Figure 3: Relationship between adherence to pharmacological treatment according to the Morisky-Green test and occurrence of hypoglycemia.

NA individuals reported higher occurrence of hypoglycemia (64%) in comparison to patients who adhered to drug treatment (33%) ($p < 0.0001$) (Figure 3). There was a higher prevalence of NA patients living in rural areas (86.4%) compared with those living in the urban area (65.4%) ($p < 0.05$).

A binary logistic regression was performed to verify, among patients with type 2 diabetes, whether non-adherence to drug treatment and insulin use predicted the occurrence of hypoglycemic episodes. The model containing NA patients with type 2 diabetes by MGT who used insulin was significant for predicting hypoglycemic episodes. [$X^2(1) = 29.873$; $p < 0.0001$, Nagelkerke R^2 0.215]. This model associating NA patients with type 2 diabetes and use of insulin was a significant predictor of the occurrence of hypoglycemia (odds ratio = 5.830; 95%CI = 3.003-11.318).

DISCUSSION

We assessed the profile of patients with diabetes in a tertiary hospital in southern Brazil. It is important to allocate the Brazilian reality with regards to specialist consultation in the Brazilian public health system. The time between being referred to a specialist and the actual consultation may be very long, as shown in a survey performed by Datafolha that pointed to a waiting time of at least 6 months in 29% of the cases, and among them, 16% may need to wait for over a year[19]. There are reports in the literature of cases in which the waiting time for consultation with a specialist exceeded 2 years[20]. In this scenario, we found that glycemic control is not adequate in most patients. In an attempt to understand the reasons for the difficulty in management, we conducted an investigation of adherence rates and knowledge about the disease, in addition to other variables that could influence this outcome.

Our study brings to light some important clinical implications: high rates of non-adherence to pharmacological treatment of diabetes and the associations with worse clinical outcomes, such as the occurrence of hypoglycemia and worse HB1Ac levels. This is very worrisome, because it impairs the therapeutic goals of diabetes control and decreases patients' quality of life.

Insulin users had the worst adherence to drug treatment, with high rates of recorded hypoglycemia, maybe due to difficulties in adjusting the correct dose of insulin, or even patient's resistance to apply the insulin for fear of hypoglycemia, which is the main adverse effect of the drug.

The higher number of insulin users in the NA group corroborates with the results of another Brazilian study[21] and it is an important finding. Although insulin may be used in different therapeutic stages of type 2 diabetes, in our sample, insulin use in type 2 diabetes was related, with statistical significance, to non-adherence and to higher HbA1C levels, which may reflect a worst disease control in those patients.

Regarding the differentiation between the degree of knowledge in relation to diabetes, patients who had sufficient knowledge were younger and had higher formal education, but there was a higher proportion

of insulin users. It is concluded that patients who use insulin are more careful due to the risk of hypoglycemia. The questionnaire used to assess knowledge has a domain directly related to the use of insulin and management of hypoglycemia. We did not detect any relationship between degree of knowledge and adherence in the instruments used.

Limitations of this study are inherent to its methodology of an observational and cross-sectional study. There is no possibility to conclude causality in certain variables, comprising only correlation. The use of questionnaires is a practical and low-cost tool to measure knowledge and adherence. The MGT questionnaire is simple and direct, the DKN-A is a little longer and needs more interpretation, but both of them have their importance in understanding the individual patient's profile and patient's understanding of the disease and the treatment and how adherent to the treatment the person is. It would have been interesting to apply the questionnaires more times with the same person to compare the results. An important limitation refers to collecting the rest of the data. Most laboratory findings and comorbidities were collected by searching the electronic file, depending on the writing of accurate information and on the right comprehension of the collectors. We could notice this fact in regard to description of the chronic complications on medical records.

A Brazilian meta-analysis of randomized clinical trials shows that self-monitoring capillary glycaemia improves Hb1Ac in 0.31% in 12 weeks and in 0.34% in 24 weeks. This improvement seems to be more efficient in patients with worse glycemic control[22]. This data might be related to the improvement of self-knowledge about glycaemia levels varying with food ingestion, physical exercises, and medication, which brings knowledge about individual effects of each behavior, helping in adherence to diabetes treatment.

There are many factors related to treatment adherence, and they can be associated to the patient, to the health care provider, to the health system, to medication, and to other factors[23]. Those include lack of patient's involvement and education, poor communication, and lack of medication schedule[24]. In order to improve adherence, it is important to share the decision-making process with the patient, establishing a partnership between doctor and patient, explaining risk factors control and treatment, deliberating on choices, and helping in the decision[25]. The poor adherence found in this study is likely related to the lack of those strategies. A Brazilian study[26] related behavioral strategies with promotion of adherence on oral antidiabetic drugs, considering it an effective strategy to improve management of glycemic levels. Therefore, to ensure better therapeutic benefits, it is important to guarantee adherence to the prescribed therapy. Adherence can be improved by keeping in mind the factors that might interfere with this process, overcoming these issues with individualized plans[24].

The data obtained by our study allow us to conclude that there are high rates of diabetic patients who do not adhere to pharmacological therapy, which makes the treatment of the disease very complicated and worsens the prognosis. According to our study, the use of insulin seems to decrease the adherence to drug treatment, among the possible reasons for this may be the fear of adverse effects of the drug, such as hypoglycemia. However, non-adherence to drug treatment in insulin users was shown to be a predictive model for the occurrence of hypoglycemia in these patients.

REFERENCES

1. Ginter E, Simko V. Type 2 diabetes mellitus, pandemic in 21st century. Adv Exp Med Biol. 2012;771:42-50.
2. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care. 2004;27(5):1047-53.
3. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020.São Paulo: Clannad; 2019.
4. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 9th ed. Brussels: IDF; 2019.
5. Amercican Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2017.Diabetes Care. 2017;40(Suppl 1):S1-142.
6. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993;329(14):977-86.
7. Zimbudzi E, Lo C, Misso ML, Ranasinha S, Kerr PG, Teede HJ, et al. Effectiveness of self-management support interventions for people with comorbid diabetes and chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Syst Rev. 2018;7(1):84.
8. Lim LL, Lau ESH, Kong APS, Davies MJ, Levitt NS, Eliasson B, et al. Aspects of multicomponent integrated care promote sustained improvement in surrogate clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Care. 2018;41(6):1312-20.
9. World Health Organization. Chapter X: Diabetes. In: World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: WHO; 2003. p. 71–-82.
10. Wtodarski L, Fernandes DA, Brandalise M. Avaliação do autocuidado na adesão do tratamento em pacientes usuários de insulinas. Aletheia. 2020;53(1):121-32.
11. Dias SM, Gomes HG, Suzana J, Medeiros JSN, Carmo TJAV, Rocha JGOM. Níveis de conhecimento de pacientes diabéticos sobre a Diabetes Mellitus tipo II. Revista Interdisciplinar. 2018;11(3):14-21.

12. Nam S, Chesla C, Stotts NA, Kroon L, Janson SL. Barriers to diabetes management: patient and provider factors. Diabetes Res Clin Pract. 2011;93(1):1-9.

13. Faria HTG, Rodrigues FFL, Zanetti ML, Araújo MFM, Damasceno MMC. Fatores associados à adesão ao tratamento de pacientes com diabetes mellitus. Acta Paul Enferm. 2013;26(3):231-7.

14. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. Med Care. 1986;24(1):67-74.

15. Sewitch MJ, Abrahamowicz M, Barkun A, Bitton A, Wild GE, Cohen A, et al. Patient nonadherence to medication in inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol. 2003;98(7):1535-44.

16. Ben AJ, Neumann CR, Mengue SS. Teste de Morisky-Green e Brief Medication Questionnaire para avaliar adesão a medicamentos. Rev Saude Publica. 2012;46(2):279-89.

17. Dunn SM, Bryson JM, Hoskins PL, Alford JB, Handelsman DJ, Turtle JR. Development of the diabetes knowledge (DKN) scales: forms DKNA, DKNB, and DKNC. Diabetes Care. 1984;7(1):36-41.

18. Torres HC, Hortale VA, Schall VT. Validação dos questionários de conhecimento (DKN-A) e atitude (ATT-19) de diabetes mellitus. Rev Saude Publica. 2005;39(6):906-11.

19. Instituto de Pesquisas Datafolha. Opinião dos brasileiros sobre o atendimento na área de saúde. São Paulo: Datafolha; 2014.

20. Silva THS. Análise de encaminhamentos a especialidades em uma unidade de saúde da família. Anais do Congresso Brasileiro de Medicina da Família e Comunidade. 2013;12:1441.

21. Vicenzi C, Moehlecke M. Prevalence of adherence to pharmacological treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. Clin Biomed Res. 2018;38(4):324-31.

22. Machry RV, Rados DV, Gregório GR, Rodrigues TC. Self-monitoring blood glucose improves glycemic control in type 2 diabetes without intensive treatment: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract. 2018;142:173-87.

23. Yap AF, Thirumoorthy T, Kwan YH. Systematic review of the barriers affecting medication adherence in older adults. Geriatr Gerontol Int. 2016;16(10):1093-101.

24. Yap AF, Thirumoorthy T, Kwan YH. Medication adherence in the elderly. J Clin Gerontol Geriatr. 2016;7(2):647.

25. Swe K, Reddy SSK. Improving adherence in type 2 diabetes. Clin Geriatr Med. 2020;36(3):477-89.

26. Trevisan DD, São-João T, Cornélio M, Jannuzzi F, Sousa MR, Rodrigues R, et al. Effect of an 'implementation intention' intervention on adherence to oral anti-diabetic medication in Brazilians with type 2 diabetes. Patient Educ Couns. 2020;103(3):582-8.

Received: Oct 29th, 2021
Accepted: Apr 27th, 2022

https://doi.org/10.22491/2357-9730.121925

Uso de máquinas 3D e cortadores a laser em simulação aplicada à educação médica

Use of 3D printers and laser cutters for simulation in medical education

Adail Orrith Liborio Neto[1], Larissa Senna Rodrigues[1], Izabel Feitosa da Mata Leite[1], Adelina Mouta Moreira Neto[1], Cintia Reis dos Santos da Silva[1], Francisco Eduardo Silva[1]

RESUMO

Introdução: As impressões tridimensionais (3D) têm obtido relevância em diversas áreas do conhecimento, especialmente na medicina. Com o advento da tecnologia, cada vez mais escolas médicas têm adotado o uso de prototipagem de estruturas humanas para aprimorar o treinamento dos estudantes, uma vez que a simulação produz um ambiente livre de riscos, no qual os alunos podem dominar com sucesso as habilidades relevantes para a prática clínica.

Métodos: O projeto foi estruturado a partir da pesquisa dos softwares de impressão; seleção dos segmentos anatômicos a serem impressos; análise de materiais para a confecção; estudo aprofundado das caixas de simulação usadas no treinamento em videocirurgia e, por fim, realização de um treinamento dos estudantes interessados no desenvolvimento das habilidades cirúrgicas.

Resultados: Por meio da impressão 3D, foram confeccionadas peças anatômicas para o ensino em anatomia, além de peças de silicone para treinamento de suturas manuais e videolaparoscópicas. O cortador a laser foi utilizado para fabricar caixas pretas, principalmente para simulações de cirurgia laparoscópica.

Conclusão: A utilização de materiais 3D no ensino médico tem se mostrado altamente promissora, com aumento da curva de aprendizado dos alunos envolvidos e ótima relação custo-benefício. Contudo, o acesso a essa tecnologia ainda é restrito no Brasil, o que dificulta a expansão do método para todas as escolas médicas nacionais.

Palavras-chave: *Simulação; impressão tridimensional; educação médica; procedimentos cirúrgicos minimamente invasivos*

ABSTRACT

Introduction: Three-dimensional (3D) printing has become relevant in several areas of knowledge, especially Medicine. With the advent of technology, medical schools started using prototypes of human structures to improve student training, given that simulation provides a risk-free environment where students can successfully master relevant skills for clinical practice.

Methods: The present study consisted of research about printing software, selection of anatomical segments for printing, analysis of printing materials, study of simulation boxes used in video-assisted surgery training, and training of students interested in developing surgical skills.

Results: 3D printing was used to fabricate anatomical models for teaching anatomy and silicone models for manual and video-assisted laparoscopic suture training. Laser cutters were used to manufacture black boxes, mainly for laparoscopy simulation.

Clin Biomed Res. 2022;42(3):251-257

1 Universidade Federal do Rio de Janeiro. Macaé, RJ, Brasil.

Autor correspondente:
Adail Orrith Liborio Neto
adail_orrith@ufrj.br
Universidade Federal do Rio de Janeiro
Rua Aloízio da Silva Gomes, 50
27930-560, Macaé, RJ, Brasil.

CC BY

Conclusion: The use of 3D printing in medical education is highly promising, with an improved learning curve among students and an excellent benefit-cost ratio. However, access to this technology is still limited in Brazil, which makes it difficult to expand the method to all national medical schools.

Keywords: *Simulation technique; printing, three-dimensional; education, medical; minimally invasive surgical procedures*

INTRODUÇÃO

Concebido inicialmente na década de 1980 por Charles Hull, o uso de materiais para formar estruturas tridimensionais, por meio de coordenadas cartesianas em software de computador em três dimensões (3D), tem, ao longo dos anos, avançado com a utilização de materiais bioinertes como hidrogéis, cerâmicas, polímeros e, até mesmo, vidros bioabsorvíveis[1]. O interesse por sua aplicação na medicina tem aumentado, incluindo áreas da educação médica, planejamento cirúrgico, produção de instrumentos e confecção de próteses[2].

Existem, atualmente, muitos aplicativos de software disponíveis que funcionam como uma tela tridimensional para a qual um objeto pode ser projetado ou transposto. Esses programas de software podem converter seções transversais de imagens produzidas em tomografia computadorizada ou ressonância magnética nuclear em projetos para um computador tridimensional. As impressoras 3D, por sua vez, funcionam disparando sequencialmente camadas sobre camadas de um determinado material para obter uma estrutura tridimensional. O custo dessas impressões é variável, pois depende do tipo de material utilizado e do tamanho da estrutura. Todavia, avanços no desenvolvimento de materiais têm permitido a redução destes custos e, de igual modo, a curva de aprendizado neste campo tem evoluído, assim como a acessibilidade à tecnologia[2,3].

Nessa perspectiva, a impressão 3D revolucionou a prototipagem e encontrou aplicações em diversas áreas do conhecimento. Na medicina em particular, esta tecnologia tem importância notória em especialidades médicas como ortopedia, cirurgia maxilofacial, neurocirurgia, cirurgia cardíaca, entre muitas outras. Assim, mudanças em antigos padrões do trabalho médico e na cultura de segurança estão exigindo revisão fundamental do ensino médico e levando a maior demanda por treinamento não baseado no paciente[4,5].

Desse modo, algumas escolas médicas têm adotado o uso de prototipagem de estruturas humanas para aprimorar o treinamento dos estudantes. A simulação produz um ambiente livre de riscos, no qual os alunos podem dominar com sucesso as habilidades relevantes para a prática clínica. Além disso, permite que erros de diagnóstico ou gerenciamento sejam desenvolvidos e acompanhados até sua conclusão natural. Portanto, a simulação prática por meio de protótipos tridimensionais permite que os alunos consolidem habilidades práticas e interpessoais básicas, para que possam maximizar as oportunidades de aprendizagem[5].

MÉTODOS

Semanalmente, eram organizadas reuniões de equipe, que ocorriam no Laboratório Inovar e Aprender (LabInovar), situado no Polo Universitário de Macaé, para desenvolvimento das atividades de impressão 3D de segmentos anatômicos mediante o uso de material sintético de variadas características, como consistência e elasticidade, com objetivo de obter peças de elevada similaridade aos segmentos corporais reais.

O projeto foi estruturado de forma a contemplar as seguintes etapas: (1) pesquisa dos softwares de impressão; (2) escolha dos segmentos anatômicos a serem impressos; (3) pesquisa de materiais para confecção visando máxima similaridade com a realidade; (4) estudo aprofundado das caixas de simulação usadas no treinamento em videocirurgia, o que inclui os tipos de pinças utilizadas para o treinamento; (5) treinamento dos estudantes interessados no desenvolvimento das habilidades cirúrgicas.

RESULTADOS

O projeto contou com a fabricação de peças a serem utilizadas na simulação de procedimentos básicos em medicina e saúde, como cricotireoidostomia e traqueostomia. Além disso, foram confeccionadas peças anatômicas para o ensino e aprendizagem em anatomia, tais como vértebras, costelas e coração, pela universidade (Figura 1).

Uma máquina cortadora a laser foi utilizada para a fabricação de caixas pretas de simulação de técnicas cirúrgicas, em especial laparoscópica. Tratam-se de caixas confeccionadas em fibra de média densidade (MDF) com furações específicas para inserção das pinças laparoscópicas (Figura 2). Ainda, uma câmera foi inserida na caixa a fim de facilitar a visualização dos movimentos executados através de um computador portátil.

Ademais, foram desenvolvidas peças de silicone nas impressoras 3D para treinamento de suturas, tanto manuais como suturas laparoscópicas (Figura 3). Para tanto, utilizou-se um molde confeccionado pela impressão 3D e foi adicionado aos sulcos do material impresso uma quantidade de silicone industrial na confecção do protótipo utilizado para simular o tecido humano e auxiliar na aprendizagem de suturas.



Figura 1: Segmento de vértebra anatômica impresso em 3D.

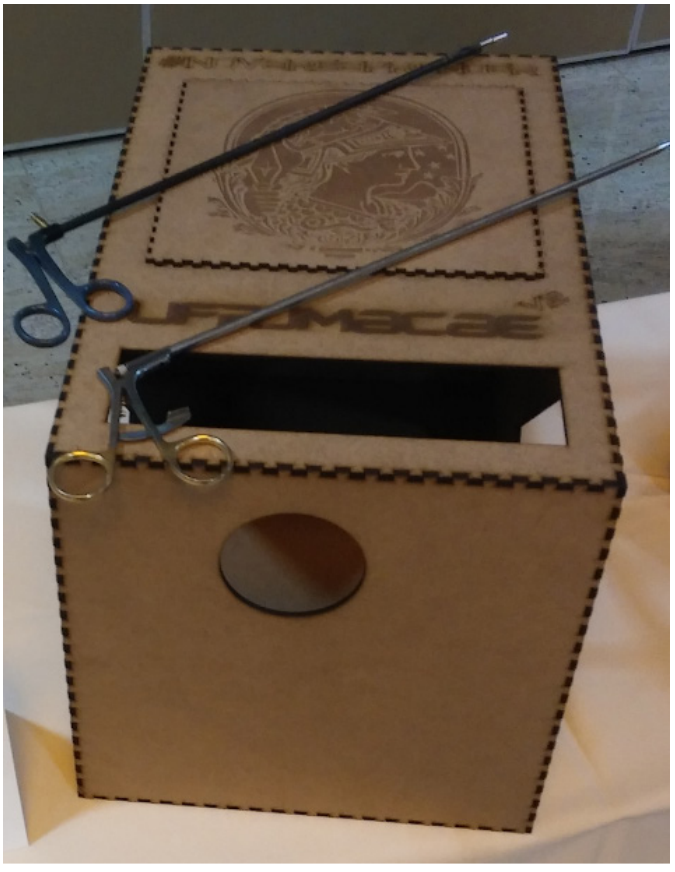


Figura 2: Caixa de fibra de média densidade para simulação de técnicas cirúrgicas.



Figura 3: Protótipos de sutura moldados na impressora 3D e preenchidos com silicone para treinamento de suturas manuais e laparoscópicas.

As caixas pretas de simulação foram produzidas pela cortadora a laser e os protótipos de sutura foram moldados na impressora 3D e preenchidos com silicone. Os materiais cirúrgicos, como pinças laparoscópicas, que seriam descartados em cirurgias laparoscópicas reais foram doados para o projeto. Assim, fizemos uma busca ativa para encontrar tutoriais sobre a técnica cirúrgica laparoscópica, replicando em nosso material esse conhecimento. Com o auxílio de uma câmera inserida em um espaço específico da caixa e com o uso das pinças laparoscópicas doadas foi possível realizar o treinamento e a simulação de procedimentos laparoscópicos, sendo os movimentos visualizados através de laptop (Figuras 4 e 5).

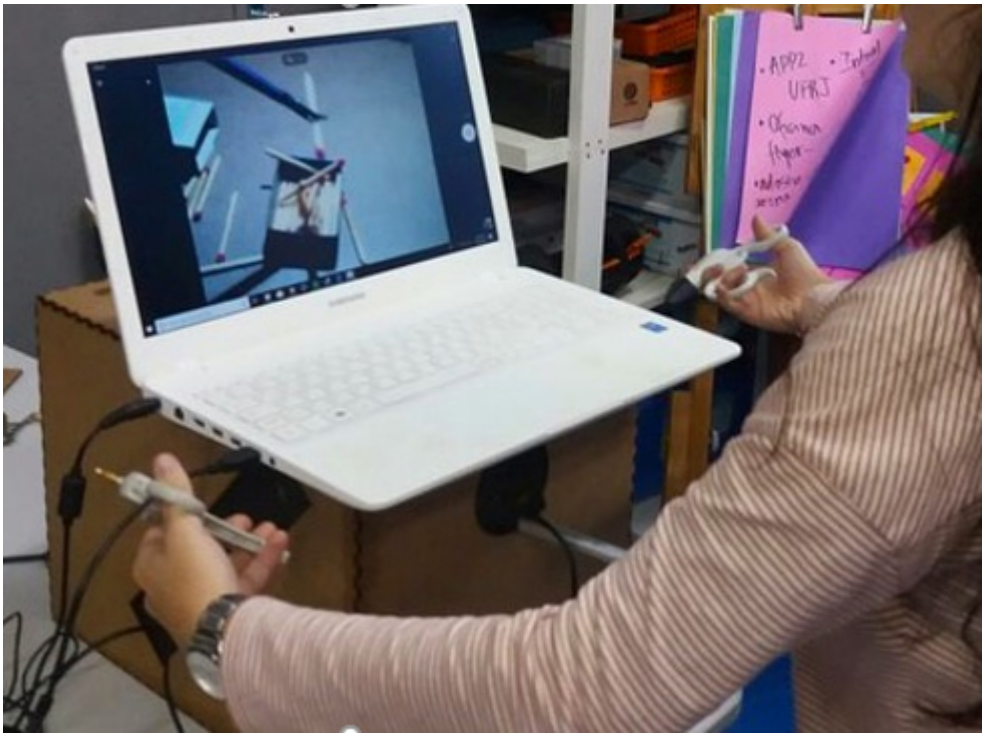


Figura 4: Uso da caixa e pinça com auxílio de câmera para simular técnicas cirúrgicas laparoscópicas.



Figura 5: Treinamento de suturas através de pinças laparoscópicas.

Ao possibilitar a produção de alguns desses materiais, o Laboratório Inovar e Aprender proporcionou a oportunidade de aproximar essa tecnologia na graduação de modo menos dispendioso e replicável. Portanto, espera-se que essa construção de conhecimento seja difundida para outros estudantes do curso de Medicina bem como para outras áreas da saúde do campus Macaé, diminuindo a distância entre a graduação e a videocirurgia, sem que seja necessário aguardar que a residência seja o primeiro contato com essa técnica que, além de enriquecer a vivência dos estudantes em cirurgia, pode despertar tal habilidade ainda na graduação.

Assim, as simulações se tornaram possíveis graças à minuciosa pesquisa sobre materiais cuja relação custo-benefício foi primordial na tentativa de se obter materiais com elevada similaridade com tecidos humanos. Embora o objetivo final da simulação tenha sido alcançado, as peças confeccionadas possuíam algumas divergências de densidade e/ou supressão de especificidades em relação aos órgãos reais haja vista que os materiais utilizados não apresentavam a correlação desejável, especialmente devido à limitação dos recursos financeiros disponíveis para o projeto.

DISCUSSÃO

O estudo da anatomia nas universidades ocorre por meio do uso de cadáveres, do estudo de livros didáticos e de diagramas bidimensionais. No entanto, é sabido que o ensino médico baseado na dissecção de cadáveres tem reduzido, principalmente pelos altos custos de manutenção em laboratórios e depósitos, além da redução nas doações de corpos às universidades[6]. Nesse contexto em que as dissecações cadavéricas são limitadas, os alunos tornam-se mais dependentes de livros didáticos, explicações verbais e representações visuais bidimensionais, o que resulta em um aprendizado menos eficaz e menor retenção de conhecimento[7].

Muitas faculdades de medicina têm buscado alternativas de suporte aos ensinamentos baseados em cadáveres, como o uso de plastinação, imagens formuladas a partir de softwares anatômicos 3D, além da tecnologia de impressão de protótipos 3D. Modelos anatômicos moldados tornaram-se mais facilmente disponíveis, mas, embora muito úteis para o aprendizado, podem agregar elevados custos. Por outro lado, peças plastinadas têm a vantagem de apresentar anatomia mais detalhada, embora dependam de preparo cuidadoso em sua confecção,

de profissionais qualificados e também possuem alto custo. A vantagem das reproduções impressas em 3D é que estão muito próximas à realidade em detalhamento anatômico, além de serem fáceis de reproduzir e, portanto, configuram uma alternativa viável a instituições de ensino cujo acesso a cadáveres é limitado, seja por razões locais, sociais ou mesmo culturais. Além disso, os modelos 3D permitem não só estudar a anatomia detalhada, mas também demonstrar diversas variações anatômicas[6,7].

No que diz respeito ao ensino da técnica operatória, simulações de procedimentos podem ser realizadas utilizando segmentos de órgãos como traqueia e laringe, para o procedimento de cricotireoidostomia e traqueostomia, por exemplo. Instrumentos cirúrgicos, como pinças e trocateres utilizados em videocirurgia, simulação em caixas pretas com órgãos de silicone a serem suturados são outros exemplos que podem ser utilizados pelo público-alvo. Com a tecnologia de impressão 3D personalizada, os modelos podem ser impressos em vários materiais, cujo custo depende principalmente do design do modelo e do tipo de material.

Dentro do ensino de anatomia ou cirurgia, os órgãos podem ser produzidos em softwares específicos e os materiais envolvidos na impressão desses órgãos na impressora 3D podem ser variados, de acordo com sua consistência e textura, proporcionando ao aluno o aprendizado em simulações de estruturas anatômicas com uma textura próxima da realidade, ajudando-o a aprender anatomia. Assim, a impressão 3D tem sido amplamente utilizada no meio educacional por fornecer simulações cada vez mais reais de situações práticas que envolvem gerenciamento adequado e treinamentos devidamente realizados[2,3,8].

É sabido que habilidades técnicas relacionadas à videolaparoscopia são específicas a tal e possui algumas peculiaridades quando comparadas à cirurgia aberta, mas ainda assim são consideradas essenciais para os aspirantes a residentes de cirurgia. É fundamental desenvolver uma boa percepção de profundidade, o que é dificultado pela visualização da imagem em uma tela bidimensional, feedback tátil limitado, além de instrumentos longos de difícil manuseio. Nesse campo, a simulação oferece a oportunidade de aprimoramento de habilidades básicas da técnica laparoscópica em um ambiente estruturado, de baixa pressão e livre de qualquer risco, especialmente quanto à segurança do paciente[9-11].

Nesse sentido, a utilização de caixas-pretas confeccionadas a partir de cortadores a laser para a simulação de técnicas laparoscópicas torna-se uma importante estratégia no âmbito da educação médica, principalmente por possibilitar treinamentos acessíveis e de qualidade. A confecção de segmentos anatômicos pelas impressoras 3D, a fabricação de caixas pretas para videocirurgia e fórceps laparoscópicos podem auxiliar estudantes de medicina, residentes e médicos a desenvolverem a cognição necessária a essas práticas para aplicá-las com mais facilidade em situações reais. A realização e fabricação dessas peças para uso na simulação têm sido de grande interesse para alunos de graduação em medicina, com o auxílio de outras áreas de interesse como a engenharia.

O planejamento pré-operatório é outro importante item a ser explorado de modo mais fidedigno com a tecnologia 3D: uma cirurgia experimental, em modelos feitos de órgãos e tecidos com materiais diversos que simulam o tecido humano, torna o ambiente ainda mais real e permite que a cirurgia possa ser planejada com cautela, o que inclui posicionamento cirúrgico e paramentação pessoal.

Oussi et al.[12] avaliaram a diferença no treinamento laparoscópico para estudantes de medicina utilizando dois tipos de simuladores: um de baixo custo (semelhante ao usado em nosso projeto) e outro simulador de maior custo baseado em simulação de vídeo. Seus resultados indicaram um papel importante para o simulador laparoscópico de baixa tecnologia / baixo custo no aprendizado. Além disso, a experiência dos procedimentos em caixas pretas correlacionou-se com o desempenho dos alunos no simulador de vídeo. Nesse ínterim, o treinamento direcionado no simulador resulta em uma melhora significativa no desempenho das tarefas selecionadas. Isso sugere que a prática em um simulador de cirurgia, por exemplo, traduz-se em melhor desempenho com maior foco na segurança do paciente e permite que os cirurgiões desenvolvam habilidades para realizar uma atividade cirúrgica com segurança[13].

Segundo Nogueira et al.[14], médicos que realizaram treinamento em simuladores clínicos e / ou cirúrgicos apresentaram maior curva de aprendizado, uma vez que conseguiram realizar o mesmo procedimento várias vezes, aprimorando suas habilidades sem gerar risco para si ou para os pacientes. Portanto, a impressão 3D tem sido amplamente utilizada no meio educacional por fornecer simulações cada vez mais reais de situações práticas que envolvem gerenciamento adequado e treinamentos devidamente realizados. No nível de graduação em medicina, a quantidade de treinamento em habilidades clínicas aumentou significativamente, na tentativa de treinar médicos que estão cada vez mais preparados para a prática médica[8,14].

A impressão 3D de peças anatômicas para uso no ensino médico e na prática cirúrgica é promissora e possui excelente relação custo-benefício. Porém, a pouca acessibilidade a essa tecnologia no Brasil dificulta a ampliação do uso desse método nas

faculdades de medicina do país, fragilizando projetos que podem simular com mais precisão procedimentos médicos. Vale ressaltar que a simulação prática com peças produzidas em impressoras 3D não visa substituir a necessidade de aprendizado em um ambiente clínico ou cirúrgico, mas sim, por meio de um ambiente de melhor preparo, ampliar a experiência clínica-cirúrgica do estudante de medicina/médico, além de aprimorar o atendimento e, especialmente, a segurança do paciente.

REFERÊNCIAS

1. Patel A, Cosman P, Desai S. Three-dimensional printing technology in surgery. *Surgery: Current Research*. 2015;6:1000255.
2. Jammalamadaka U, Tappa K. Recent advances in biomaterials for 3D printing and tissue engineering. *J Funct Biomater*. 2018;9(1):22.
3. AlAli AB, Griffin MF, Butler PE. Three-dimensional printing surgical applications. *Eplasty*. 2015;15:e37
4. Tack P, Victor J, Gemmel P, Annemans L. 3D-printing techniques in a medical setting: a systematic literature review. *Biomed Eng Online*. 2016;15(1):115.
5. Maran NJ, Glavin RJ. Low- to high-fidelity simulation – a continuum of medical education? *Med Educ*. 2003;37 Suppl 1:22-8.
6. McMenamin PG, Quayle MR, McHenry CR, Adams JW. The production of anatomical teaching resources using three-dimensional (3D) printing technology. *Anat Sci Educ*. 2014;7(6):479-86.
7. Preece D, Williams SB, Lam R, Weller R. "Let's get physical": advantages of a physical model over 3D computer models and textbooks in learning imaging anatomy. *Anat Sci Educ*. 2013;6(4):216-24.
8. General Medical Council. *Tomorrow's doctors*: recommendations on undergraduate medical education. London: GMC; 1993.
9. Li MM, George J. A systematic review of low-cost laparoscopic simulators. *Surg Endosc*. 2017;31(1):38-48.
10. Aggarwal R, Moorthy K, Darzi A. Laparoscopic skills training and assessment. *Br J Surg*. 2004;91(12):1549-58.
11. Gaba DM. The future vision of simulation in health care. *Qual Saf Health Care*. 2004;13(Suppl 1):i2-10.
12. Oussi N, Enochsson L, Henningsohn L, Castegren M, Georgiou E, Kjellin A. Trainee performance after laparoscopic simulator training using a Blackbox versus LapMentor. *J Surg Res*. 2020;250:1-11.
13. Bric J, Connolly M, Kastenmeier A, Goldblatt M, Gould JC. Proficiency training on a virtual reality robotic surgical skills curriculum. *Surg Endosc*. 2014; 28(12):3343-8.
14. Nogueira JF Jr, Cruz DN. Modelos reais e simuladores virtuais em otorrinolaringologia: revisão da literatura. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2010;76(1):129-35.

Recebido: 30 jan, 2022
Aceito: 14 abr, 2022

https://doi.org/10.22491/2357-9730.120446

Processo de educação em saúde a pacientes e familiares na perspectiva do cuidado seguro

Health education process for patients and family members safe care setting

Elisabeth de Fátima da Silva Lopes[1], Giovana Ely Flores[2], Juliana da Silva Winter[1], Célia Mariana Barbosa de Souza[3], Amália de Fátima Lucena[4]

Clin Biomed Res. 2022;42(3):258-267

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

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

3 Universidade do Vale do Rio do Sinos. São Leopoldo, RS, Brasil.

4 Universidade de Caxias do Sul. Caxias do Sul, RS, Brasil.

Autor correspondente:
Célia Mariana Barbosa de Souza
cmmartins@hcpa.edu.br
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350,
90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.

RESUMO

Introdução: Este artigo resulta de uma pesquisa de avaliação sobre o processo educativo de pacientes e familiares realizado por equipe multiprofissional de saúde do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Métodos: Pesquisa de avaliação desenvolvida em unidades de internação clínicas, cirúrgicas e pediátricas, tendo como amostra 149 sujeitos de pesquisa entre pacientes, ou familiares ou acompanhantes. A coleta de dados utilizou um questionário impresso semiestruturado, contendo nove questões sobre o processo educativo, a atuação multiprofissional e a compreensão da educação recebida.

Resultados: Dentre os 149 participantes, 75 (50,3%) composto por pacientes e 74 (49,7%) por familiares/acompanhantes. Entre os respondentes, 94,6% recebeu orientações realizadas por médicos e enfermeiros; 91,2% referiu que compreendeu a orientação educativa. Um percentual de 90,6% dos participantes conhecia o seu problema de saúde ou o do seu familiar e 81,9% sentiam-se seguros para assumir o cuidado.

Conclusão: A educação ocorre em diferentes cenários do hospital. Entretanto, há necessidade de incrementar a participação de diferentes profissionais na educação, potencializando o planejamento terapêutico multiprofissional na perspectiva da segurança no cuidado.

***Palavras-chave**: Educação em saúde; qualidade da assistência à saúde; segurança do paciente*

ABSTRACT

Introduction: This study resulted from an evaluation survey on the educational process of patients and their family members/caregivers conducted by a multidisciplinary health team at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.

Methods: This was an evaluation study conducted at clinical, surgical, and pediatric inpatient units. The sample included 149 participants, consisting of patients and family members/caregivers. Data was collected using a semi-structured printed questionnaire with 9 questions about the educational process, multidisciplinary work, and whether participants understood the educational guidance.

Results: Of 149 participants, 75 (50.3%) were patients and 74 (49.7%) were family members/caregivers. Among the respondents, 94.6% received guidance by a doctor or nurse and 91.2% reported that they understood the educational guidance. Most participants (90.6%) were aware of their health problem or that of their family member, and 81.9% felt confident to assume care.

ISSN 2357-9730

CC BY

Conclusion: Education takes place in different hospital settings. However, the inclusion of different professionals in the educational process should be increased to promote multidisciplinary therapeutic planning in a safe care setting.

Keywords: *Health education; quality of health care; patient safety*

INTRODUÇÃO

O cuidado seguro e de qualidade pressupõe que o paciente seja incluído como protagonista[1] em seu tratamento no processo saúde/doença. Em razão dos avanços na área da educação em saúde, torna-se imprescindível repensar as práticas, tendo o cuidado centrado no paciente como princípio orientador das ações educativas desenvolvidas junto aos pacientes, familiares e ou acompanhantes. Neste sentido, as instituições de saúde, com base nos apontamentos da Organização Mundial da Saúde (OMS)[2,3] no que diz respeito à qualidade e segurança da assistência e de acordo com as tendências mundiais para atingir melhores resultados, buscam processos de certificação de excelência e se lançam ao desafio de qualificar a assistência[1,3,4]. A Joint Commission International (JCI)[5] elege padrões de qualidade e segurança para definir suas políticas e planos estratégicos, sendo o cuidado centrado na educação de paciente e familiar um dos padrões citados.

Em 2009, o Hospital, cenário desta pesquisa, iniciou um processo de preparo para a Acreditação Internacional pela JCI[5] tendo sido certificado em 2013. Conceitualmente, a acreditação é um método de estímulo, avaliação e certificação externa da qualidade de serviços de saúde, que deve ser entendida em duas grandes dimensões: Como um processo educacional, que introduz a cultura da qualidade para o desenvolvimento institucional e como ferramenta que analisa e atesta o grau de qualidade alcançado pela instituição. Ocorre a partir de padrões de qualidade previamente definidos. Entre os padrões estabelecidos pela JCI, centrados no paciente, encontra-se o de *Patient and Family Education* (PFE), que descreve propósitos e elementos de mensuração relacionados a educação de pacientes e familiares[5].

Em 2011, o hospital criou o Grupo de Trabalho de Educação de Pacientes e Familiares reconhecido pela sigla PFE, conservando a nomenclatura do padrão da JCI. Este grupo é composto de profissionais da saúde atuantes nas diversas áreas assistenciais, por um pedagogo e uma enfermeira que fazem parte do Serviço de Educação em Enfermagem da Instituição. Desde então, sistematizou de modo multidisciplinar as questões relativas à educação de pacientes e familiares seguindo a escuta e percepções das equipes como um todo[6,7]. O PFE constitui, portanto, um espaço estratégico e permanente de análise, avaliação, elaboração, cooperação e consultoria do processo de educação realizado pelos profissionais destinados ao paciente, familiares e ou acompanhantes[7].

Num primeiro momento, houve o levantamento de grupos de educação já existentes, tanto na internação, quanto no segmento ambulatorial. Também foram analisados os indicadores assistenciais, pertinentes ao perfil de público que é atendido na instituição. A partir destes dados, foram propostas linhas de cuidado em consonância com o Programa de Gestão da Qualidade e da Informação em Saúde do Hospital de Clínicas (Qualis)[6-8]. As linhas instituídas orientam as práticas educativas e promovem o cuidado integral centrado no paciente, tais como: Pacientes em uso dos medicamentos anticoagulantes, insulina e quimioterápicos; em situação de transplante; portadores de doenças crônico-evolutivas; em uso de oxigênio domiciliar, ventilação não invasiva e invasiva, próteses, sondas, cateteres e equipamentos biomédicos; com doenças infectocontagiosas; e crianças e idosos com risco de abuso e ou negligência[6].

Cabe destacar que o processo educativo, nesse cenário, é entendido como todo o movimento de ensino e aprendizado necessário às situações de saúde que requeiram uma mudança de comportamento do paciente que ocorre a partir da avaliação inicial das necessidades do mesmo, seguido pela implementação, acompanhamento e registro das ações[6-9]. Portanto, os profissionais educam pacientes e seus familiares, na medida em que prestam assistência, quando os preparam para a alta e/ou continuidade do cuidado. Na instituição, campo da pesquisa, as ações educativas se estendem aos familiares ou aos acompanhantes dos pacientes, considerando que, além de limitações físicas impostas pelo processo de doença, também podem existir limitações como as barreiras linguísticas, emocionais, culturais, cognitivas e as relacionadas às crenças e valores, que podem interferir no processo educativo[10]. Para sanar essas barreiras, a instituição disponibiliza apoio linguístico aos profissionais da equipe, com ramal específico para consulta e acionamento de auxílio. Também conta com cadastro de instituições religiosas e de atendimento espiritual, oportunizando o acompanhamento de pacientes e/ou familiares em suas diversas crenças[10,11].

Todavia, apesar dos avanços já obtidos na instituição, bem como em diferentes cenários da assistência em saúde, há espaço para discussões e proposições de melhorias no desenvolvimento de estratégias e materiais educativos utilizados, bem como no registro destas ações no prontuário do paciente[9,10]. Salienta-se, que estes registros são acompanhados permanentemente,

no intuito de qualificar seus conteúdos, considerando as especificidades do cuidado e, a partir desta análise, são elaboradas proposições de melhorias, entre estas, a prática educativa realizada pelos profissionais ao paciente, família e ou o responsável pelo cuidado. Sabe-se da importância do desenvolvimento de práticas educativas em saúde numa perspectiva ampliada, inclusiva porém, ainda se identificam lacunas quanto a estudos que se proponham a avaliar resultados da forma como este processo acontece do ponto de vista de pacientes e familiares[6-10].

Estudo recente aponta fragilidades na compreensão do paciente/familiares sobre a educação recebida e indica a necessidade de desenvolvimento permanente em capacitações dos profissionais para este processo[12].

Assim, a pesquisa de que resultou este artigo teve por objetivo avaliar o processo de educação de pacientes e familiares desenvolvido pela equipe multiprofissional de saúde nas diferentes linhas de cuidado do hospital, campo desse estudo. A sua principal finalidade foi buscar evidências para incrementar as práticas educativas realizadas nos múltiplos cenários de cuidado em saúde. No texto do artigo são apresentados os resultados das respostas aos questionamentos sobre a implantação de programas e percepções dos sujeitos em relação às intervenções educativas realizadas.

MÉTODO

O estudo foi realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, vinculado academicamente à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, tendo como foco na assistência, ensino e pesquisa, acreditado pela JCI em 2013 e reacreditado em 2017[5].

A amostra foi constituída por pacientes/familiares/acompanhantes em atendimento nas unidades de internação clínicas, cirúrgicas e pediátricas que pertenciam às linhas de cuidado institucional. A coleta de dados utilizou um questionário impresso semiestruturado, contendo nove questões sobre o processo educativo, a atuação multiprofissional e a compreensão da educação recebida. O questionário foi apresentado previamente aos participantes. Na impossibilidade de o paciente responder ao questionário, por seu estado de saúde, este foi aplicado ao familiar ou acompanhante. Foi utilizado o cálculo de amostragem estratificada, considerando as unidades que atendem pacientes das linhas de cuidado estabelecidas na instituição e o número de leitos das mesmas, com margem de erro de 5%, com intervalo de confiança de 95%, perfazendo a totalidade de 141 pacientes/familiares. O cálculo foi realizado utilizando-se o programa *WinPepi* versão 11.65 e supondo o grau de conformidade de 50%.

A coleta de dados junto aos pacientes/familiares/acompanhantes ocorreu ao longo do ano de 2017 por meio de aplicação de um instrumento estruturado, elaborado pelos pesquisadores, com questões referentes à verificação da compreensão da educação recebida, formato e atendimento de necessidades, de acordo com a linha de cuidado. Assim, as variáveis coletadas foram: sexo, escolaridade, religião ou crença, linha de cuidado, tipo de internação, conhecimento do paciente sobre seu problema de saúde, educação recebida, profissionais que realizaram a educação, momento em que o paciente e ou familiar recebeu a educação, tipo de materiais educativos recebidos e compreensão acerca da educação pelos pacientes/familiares/acompanhantes, inclusão pelos profissionais do acompanhante/familiar na educação e segurança para continuidade do cuidado/autocuidado após a alta hospitalar.

A análise dos dados foi estatística descritiva com auxílio do software aplicativo SPSS, versão PASW Statistics 18. InK.

O estudo considerou os aspectos éticos, conforme Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS)[12] vigente nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Foi submetido à Plataforma Brasil e aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa do hospital cenário da pesquisa, sob o número 170390, com Termos de Consentimento Livre e Esclarecidos assinados pelos participantes da pesquisa.

RESULTADOS

A coleta de dados contemplou mais sujeitos do que o cálculo da amostra estimada. Assim, houve a participação de 149 sujeitos na pesquisa. A caracterização da amostra consta na Tabela 1.

Os dados referentes ao processo educativo realizado aos pacientes, familiares ou acompanhantes estão detalhados na Tabela 2.

Tabela **1:** Caracterização da Amostra. Porto Alegre, RS, Brasil, 2019 (n = 149).

Variáveis	n	%
Sujeitos de Pesquisa		
Pacientes	75	50,3
Familiares ou acompanhantes	74	49,7

Continua

Tabela 1: Continuação

Variáveis	n	%
Sexo		
Feminino	97	65,1
Masculino	52	34,9
Escolaridade		
Ensino Fundamental Incompleto	44	29,5
Ensino Fundamental Completo	18	12,1
Ensino Médio Incompleto	14	9,3
Ensino Médio Completo	44	29,5
Ensino Superior Incompleto	10	6,9
Ensino Superior Completo	14	9,4
Não informou a escolaridade	5	3,3
Religião ou crença		
Católicos	90	60,4
Evangélicos	25	16,8
Espíritas	4	2,7
Umbandistas	2	1,3
Não declararam sua religião	16	10,7
Não tem religião	12	8
Linhas de Cuidado		
1 – Pacientes em uso de anticoagulantes, insulina e quimioterápicos	30	20,1
2 – Pacientes em situação de transplante	12	8
3 – Pacientes com doenças crônico-evolutivas (ICC e AVC)	21	14,1
4 – Pacientes em uso de oxigênio domiciliar, ventilação não invasiva e invasiva, próteses, sondas, cateteres e equipamentos biomédicos	65	43,6
5 – Pacientes com doenças infectocontagiosas, especificamente portadores de GMR	12	8
6 – Crianças e idosos com risco de abuso e ou negligência	4	2,7
Pacientes pertencentes a mais de uma linha de cuidado	5	3,3
Tipo de Internação		
Primeira internação	48	32,2
Já vinculados à instituição	84	56,3
Não referiu	17	11,4
Conhecimento do paciente sobre seu problema de saúde		
Conhecem o problema de saúde	135	90,6
Não conhecem o problema de saúde	8	5,7
Sem diagnóstico definido	6	4

ICC: Insuficiência Cardíaca Congestiva; AVC: Acidente Vascular Cerebral; GMR: Germes Multirresistentes.

Tabela 2: Dados referentes ao processo educativo realizado. Porto Alegre, RS, Brasil, 2019.

Variáveis	N	%
Recebeu orientações educativas da equipe de saúde		
Sim	141	94,6
Não	4	2,6
Parcialmente	4	2,6
Categoria profissional que realizou as orientações educativas		
Médico e enfermeiro	58	38,9
Médico, Enfermeiro e Nutricionista	33	22,1
Exclusivamente médicos	30	20,1
Exclusivamente enfermeiros	15	10,1
Médico, enfermeiro e fisioterapeuta	5	3,3
Médico, enfermeiro e técnico em enfermagem	3	2
Médico, enfermeiro, nutricionista e psicólogo	3	2
Médico, enfermeiro e assistente social	1	0,7
Médico, enfermeiro, nutricionista, psicólogo e odontólogo	1	0,7
Momento em que o paciente recebeu as orientações educativas		
Admissão	38	25,5
Durante a internação	80	53,7
Na alta hospitalar	7	4,7
Em consulta ambulatorial	13	8,7
Em grupos de orientação ambulatorial	2	1,3
Em todos os momentos citados	5	3,3
Receberam material educativo relacionado ao problema de saúde dos pacientes		
Sim	58	38,9
Não	97	61,1
Tipo de material educativo recebido		
Manual	31	20,9
Folder	15	10,1
Folder e manual	10	6,7
Normas do hospital	2	1,3
Compreensão das orientações recebidas		
Compreenderam	136	91,2
Não compreenderam	8	5,3
Compreenderam parcialmente	5	3,3

Continua

Tabela 2: Continuação

Verificação da compreensão das orientações pelo profissional de saúde		
Verificaram	133	89,2
Não verificaram	13	8,7
Não responderam	3	2
Inclusão do familiar/acompanhante no processo educativo		
Foram incluídos	127	85,2
Não incluídos	22	14,8
Ausência de familiar ou acompanhante	11	7,3
Familiar sem condições de receber orientações	1	0,7
Possuem segurança para assumir o cuidado		
Sim	122	81,9
Não	27	18,1

DISCUSSÃO

A pesquisa possibilitou ampliar a caracterização do perfil do paciente atendido na instituição. Os dados corroboram as características da assistência oferecida no hospital, que é referência no tratamento e acompanhamento de várias especialidades médicas, tais como pacientes transplantados, farmacodependentes e dependentes de tecnologias. Entre os respondentes (56,3%) já possuíam vínculo assistencial com a instituição e internações prévias. O conjunto de dados demonstra a complexidade e criticidade do paciente assistido, caracterizando o cuidado e acompanhamento ao paciente crônico.

Conforme dados de caracterização da amostra (Tabela 1), os respondentes predominantemente possuem escolaridade baixa e são adeptos da religião católica, o que é confirmado pelas estatísticas nacionais, com base no último censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística que refere essa predominância[13].

Analisando as respostas dos participantes 90,6%, referiu conhecer as causas de sua internação[14]. Esse resultado também demonstra os investimentos contínuos institucionais na relevância da educação ao paciente como parte fundamental no cuidado integral à saúde.

Observou-se também haver o movimento de inclusão do familiar e/ou acompanhante, além do paciente, no processo de educação para o cuidado em saúde, reforçando as recomendações internacionais, tais como da Organização Mundial da Saúde e Instituições Nacionais quanto à qualidade e segurança da assistência[2-10].

No entanto, ainda há oportunidade de realização de melhorias nas situações de não compreensão pelo paciente de sua situação de saúde, no que tange a estimular a equipe multiprofissional a investir em estratégias educativas multimodais que ampliem a abrangência do processo educativo.

Conforme os participantes, os enfermeiros e médicos são os profissionais mais citados dentro do contexto educativo. Esse dado representa o modelo assistencial praticado na instituição em que essas categorias profissionais, pela característica de seus processos de trabalho, têm contato frequente com os pacientes, enquanto que os demais profissionais desenvolvem a assistência por meio de consultorias em algumas situações específicas, as quais são demandadas, sobretudo, pela equipe médica a determinada especialidade e/ou categoria profissional. Esse modo de organização assistencial reforça a referência das profissões mais lembradas como referido no estudo publicado em 2018[15]. A inclusão de outros profissionais, a exemplo do farmacêutico que não foi citado pelos participantes, constitui a oportunidade de melhoria nesse processo.

Com relação aos materiais educativos produzidos, existe um Conselho Editorial na instituição, que tem como objetivo adequar as publicações de acordo com as normas institucionais vigentes, a correção técnica das informações veiculadas e a linguagem utilizada para o público-alvo. Há um espaço no site da instituição, destinado à inclusão

de materiais educativos como folders e manuais, que ficam disponíveis para acesso extra-hospitalar. Essa estratégia repercute no acesso à informação a qualquer momento, de pacientes, familiares e cuidadores.

Quanto ao desenvolvimento processual da educação ao paciente, é importante destacar que há uma recomendação nos padrões da JCI[5] de que essa ação seja realizada desde sua entrada no hospital.

No que se refere ao recebimento de material educativo pelo paciente, familiar ou acompanhante, os resultados do presente estudo indicam que a utilização de materiais escritos não é uma prática prevalente entre a equipe multiprofissional. Nesse sentido, percebe-se uma fragilidade na educação, pois sabemos que a utilização de estratégias multimodais, contemplando entrega de material escrito, entre outros, contribui para o processo educativo e reforço das informações recebidas na assistência[6-12]. Não obstante, outros elementos da análise destacam a existência de um processo educativo verbal, pois (94,3%) dos pacientes internados receberam algum tipo de educação. A ação educativa a beira do leito, rotineiramente é desenvolvida pelos profissionais, na medida em que prestam cuidados. É reconhecida a importância da inclusão do familiar ou acompanhante no processo educativo para a continuidade do atendimento do paciente em seu domicílio após a alta[16].

Neste contexto, analisando os dados do ponto de vista da segurança dos pacientes para assumirem o seu autocuidado, percebe-se que há necessidade de potencializar na equipe de saúde o desenvolvimento de um processo educativo mais denso, contínuo e dialógico, na medida da verificação constante do entendimento das orientações educativas, com alternativas diferentes de abordagem até o limite da compreensão do paciente, familiar ou acompanhante.

Nesse sentido, é imperiosa a necessidade de a equipe assistencial desenvolver o processo educativo ao paciente e família, desde o momento da internação, oportunizando um cuidado centrado na qualidade, na segurança e na autonomia do paciente, bem como, informando as conexões com a rede de apoio à saúde[6-16]. Outro aspecto importante a ser considerado no processo de educação do paciente é a necessidade de conhecimento, pelos profissionais de saúde, de algumas noções da Clínica Ampliada, onde é priorizado o vínculo continuo entre paciente e equipe, entre outras possibilidades metodológicas assistenciais que contribuam para uma compreensão mais abrangente do paciente, considerando o contexto social onde ele vive, qual sua rede de apoio, suas possibilidades e limites[17].

Preparar o paciente para a alta a partir de uma educação abrangente pode favorecer a sua reinserção no seu local de origem, facilitar a busca por recursos na comunidade e em última análise reduzir ocorrências que possam prejudicar sua recuperação ou demandar novas internações[10-16].

A educação desenvolvida a partir das singularidades do paciente, embasada num processo dialógico, de escuta ativa e problematizadora, amplia o potencial de entendimento de necessidades de saúde, sem descurar do aporte técnico científico que fundamenta suas práticas.

CONCLUSÃO

Concluiu-se que a educação de pacientes e familiares desenvolvida pela equipe multiprofissional de saúde nas diferentes linhas de cuidado da instituição tem acontecido na prática assistencial tendo em vista que os participantes, predominantemente, referiram ter recebido algum tipo de orientação educativa e a compreenderam.

A pesquisa evidenciou a necessidade de desenvolvimento e de sistematização, por parte da equipe de saúde, de práticas de orientações educativas continuas que tenham expressividade ao longo do período de internação dos pacientes, bem como os prepare para o autocuidado pós alta[6-16]. Aspectos facilitadores da compreensão do processo educativo, pelos usuários, também se fazem necessários, por meio de abordagens pedagógicas atrativas que se adequem às características contextuais dos usuários.

Considerando que dentre os profissionais mais citados pelos participantes da pesquisa estão o enfermeiro e o médico, vislumbra-se a possibilidade de melhoria nesse processo de inclusão dos demais no planejamento educativo, por meio de projetos interdisciplinares que contemplem ações terapêuticas participativas e multimodais.

Durante a realização da pesquisa, da análise e da discussão dos resultados, os pesquisadores propuseram adequações e modificações consideradas relevantes. Este estudo não esgota as análises e reflexões sobre o tema, tendo em vista suas limitações de abrangência. Nesta perspectiva, enseja a realização de novos projetos de pesquisa com a finalidade de ampliação do espectro investigativo sobre a educação de pacientes familiares no contexto hospitalar, aspecto essencial no cuidado centrado no paciente.

REFERÊNCIAS

1. Bossato HR, Dutra VFD, Azevedo AL, Cavalcanti PCS, Loyola CMD, Oliveira RMP. Protagonismo do usuário na assistência em saúde mental: uma pesquisa em base de dados. *Barbaroi*. 2021;(58):95-121.

2. World Health Organization. *Global launch of WHO's third global patient safety challenge – medication without harm* [Internet]. Geneva: WHO; 2017 [citado em 8 jun 2018]. Disponível em: http://www.who.int/patientsafety/policies/global-launch-medication-without-harm-Bonn/en/.

3. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Pacientes pela segurança do paciente em serviços de saúde*: como posso contribuir para aumentar a segurança do paciente? Orientações aos pacientes, familiares e acompanhantes [Internet]. Brasília (DF): Anvisa, 2017 [citado em 14 dez 2022]. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/publicacoes/guia-como-posso-contribuir-para-aumentar-a-seguranca-do-paciente-orientacoes-aos-pacientes-familiares-e-acompanhantes/view

4. Brasil. Ministério da Saúde. *Documento de referência para o Programa Nacional de Segurança do Paciente* [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2014 [citado em 14 dez 2022]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/documento_referencia_programa_nacional_seguranca.pdf

5. Joint Commission International. *Joint Commission International Accreditation Standards for Hospitals* – including Standards for Academic Medical Center Hospitals. 6th ed. Oakbrook Terrace: Joint Commission International; 2017.

6. Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Gestão estratégica e operacional do Hospital de Clínicas de Porto Alegre*: plano de educação de pacientes e familiares. Porto Alegre: HCPA; 2018.

7. Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Gestão estratégica e operacional do Hospital de Clínicas de Porto Alegre*: política de educação de pacientes e familiares do HCPA. Porto Alegre: HCPA; 2018.

8. Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Núcleo de segurança do paciente* [Internet]. Porto Alegre: HCPA; [citado em 23 fev 2022]. Disponível em: https://intranet.hcpa.edu.br/institucional/nucleo-de-seguranca-do-paciente

9. Silveira LL, Almeida MA, Silva MB, Nomura ATG. Registros de enfermagem acerca das ações educativas para pacientes submetidos à artroplastia de quadril. *Rev Eletronica Enferm*. 2015;17(4):31636.

10. Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Educação em saúde* [Internet]. Porto Alegre: HCPA; [citado em 23 fev 2022]. Disponível em: https://www.hcpa.edu.br/area-do-paciente-apresentacao/area-do-paciente-sua-saude/educacao-em-saude

11. Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Cadastro de instituições religiosas* [Internet]. Porto Alegre: HCPA; [citado em 23 fev 2022]. Disponível em: https://intranet.hcpa.edu.br/assistencia/cadastro-de-instituicoes-religiosas

12. Paiva APRC, Vargas EP. Material Educativo e seu público: um panorama a partir da literatura sobre o tema. *Revista Praxis*. 2017;9(18):89-99.

13. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Censo demográfico* – séries históricas [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2019 [citado em 15 dez 2021]. Disponível em: https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/22827-censo-2020-censo4.html?=&t=series-historicas

14. Figueiredo FM, Gálvez AMP, Garcia EG, Eiras M. Participação dos pacientes na segurança dos cuidados de saúde: revisão sistemática. *Cienc Saude Colet*. 2019;24(12):4605-19.

15. Lopes EFS, Machado CLB. Formação de trabalhadores para o Sistema Único de Saúde: a historicidade da proposição e criação de um Programa de Residência Multiprofissional em Saúde num Hospital Público da Região Sul. *Braz J Dev*. 2021;7(8):78144-60.

16. Hospital Mãe de Deus. *A importância do planejamento da alta hospitalar* [Internet]. Porto Alegre: HMD; [citado em 14 nov 2021]. Disponível em: https://aplicacoes.maededeus.com.br/PortalMedico/Noticia/276/a-importancia-do-planejamento-da-alta-hospitalar

17. Campos GWS, Amaral MA. A clínica ampliada e compartilhada, a gestão democrática e redes de atenção como referenciais teórico-operacionais para a reforma do hospital. *Cienc Saude Colet*. 2007;12(4):849-59.

Recebido: 30 nov, 2021
Aceito: 12 mai, 2022

Apêndice

Modelo I: Instrumento de coleta de dados para pacientes e familiares das linhas de educação.

Aplicado para: Paciente ( ) Familiar ou acompanhante ( )

É sua primeira consulta ou internação no hospital? Sim ( ) Não ( )

Paciente:_____ Prontuário:_____

Idade:_____ Sexo Biológico: Feminino ( ) Masculino ( )

Escolaridade:

( ) Fundamental – Incompleto; ( ) Fundamental – Completo;

( ) Médio – Incompleto; ( ) Médio Completo; ( ) Superior – Incompleto;

( ) Superior – Completo.

Religião:_____

Marque com um (X) a que linha(s) de cuidado o paciente pertence:

( ) Em uso dos seguintes medicamentos: anticoagulantes, insulina e quimioterápicos.

( ) Em situação de transplante.

( ) Portadores de doenças crônico-evolutivas (Insuficiência Cardíaca Congestiva – ICC e Acidente Vascular Cerebral – AVC).

( ) Em uso de oxigênio domiciliar, ventilação não invasiva e invasiva, próteses, sondas, cateteres e equipamentos biomédicos.

( ) Doenças infectocontagiosas, especificamente portadores de Germes Multirresistentes (GMR).

( ) Crianças e idosos com risco de abuso e ou negligência.

1. Você conhece seu(s) problema(s) de saúde?

Sim ( ) Não ( ) Em Parte ( )

Justifique se sua resposta for Não ou Em parte.

_____

2. Você foi orientado em relação ao seu problema de saúde?

Sim ( ) Não ( ) Em Parte ( )

Justifique se sua resposta for Não ou Em parte.

_____

3. Quais os profissionais realizaram esta(s) orientação(ões)?

_____

4. Em que momento você recebeu estas orientações?

( ) Na admissão

( ) Durante sua internação

( ) Em grupos na internação. Qual? _____

( ) No preparo para a alta hospitalar _____

( ) Em consulta ambulatorial

( ) Em grupo Ambulatorial. Qual?_____

( ) Em todos os momentos citados anteriormente

5. Você recebeu algum material educativo relacionado ao seu problema de saúde?

Sim ( ) Não ( )

Se a resposta for Sim, assinale quais você recebeu:

( ) Manuais

( ) Folders

( ) Outros. Quais?_____

6. Você compreendeu todas as orientações recebidas?
Sim ( ) Não ( )
Por que?_____

7. O profissional que realizou a orientação/educação verificou se você compreendeu as informações recebidas?
Sim ( ) Não ( )
Por que?_____

8. Durante os momentos em que você foi orientado/educado algum familiar ou acompanhante seu foi incluído neste processo?
Sim ( ) Não ( )
Por que?_____

9. Você se sente seguro para a alta e em condições de assumir seu auto-cuidado, com os conhecimentos e orientações recebidas?
Sim ( ) Não ( )
Por que?_____

https://doi.org/10.22491/2357-9730.118987

Desnutrição e desfechos clínicos e nutricionais de pacientes oncológicos atendidos em um ambulatório de nutrição: um estudo transversal

Malnutrition and clinical and nutritional outcomes in patients with cancer treated at an outpatient nutrition clinic: a cross-sectional study

Cristina Carra Forte[1], Roberta Guimarães Magaldi Cardoso[2], Tessa Gomes Guimarães[2], Gabriele Carra Forte[1]

Clin Biomed Res. 2022;42(3):268-273

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

2 Gerência de Ensino e Pesquisa, Grupo Hospitalar Conceição. Porto Alegre, RS, Brasil.

Autor correspondente
Cristina Carra Forte
cristinacarraforte@gmail.com
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Rua General Lima e Silva, 148, bloco A, apto 405
90050-100, Porto Alegre, RS, Brasil.

RESUMO

Introdução: O câncer causa alterações metabólicas e disfunções imunológicas e nutricionais significativas que podem acarretar desnutrição e síndrome de anorexia-caquexia. O objetivo do presente estudo foi avaliar a associação entre a Avaliação Subjetiva Global produzida pelo paciente e os desfechos clínicos e nutricionais.

Métodos: Foi realizado um estudo transversal, com coletas de dados retrospectivos, de pacientes atendidos em Ambulatório de Nutrição e Oncologia de um hospital público no Rio Grande do Sul, entre Janeiro de 2018 a Janeiro de 2020. Foram incluídos adultos com diagnóstico de câncer hematológico ou tumor sólido. Os dados demográficos e clínicos foram coletados a partir de prontuário eletrônico e os dados nutricionais e sintomas coletados através da ficha de anamnese. A relação entre variáveis categóricas foi avaliada pelos testes do qui-quadrado ou exato de Fischer, e de variáveis contínuas através dos testes de Pearson ou correlação de Spearman. O nível de significância utilizado foi de 5%.

Resultados: Foram avaliados 260 pacientes, sendo 51,5% do sexo feminino, a maioria de raça branca (84,2%), com idade média de 59 anos. Em relação ao diagnóstico nutricional, observou-se que 41,5% dos pacientes eram bem nutridos, 39,6% apresentavam suspeita de desnutrição ou desnutrição moderada e 18,8% eram desnutridos graves. Observou-se associação significativa entre pacientes com desnutrição (ASGPPP B e/ou C) e os seguintes desfechos: idade, óbito, tipo de câncer, em especial, esôfago, pulmão e cólon, presença de diabetes melito, tipo de tratamento clínico e via alimentar. Também foi observada associação significativa com os sintomas de disfagia, odinofagia, saciedade precoce, alteração do paladar, xerostomia e inapetência quando comparado os pacientes desnutridos com os classificados como bem nutrido.

Conclusão: Observou-se associação entre os pacientes com algum grau de desnutrição e diversos sintomas que influenciam negativamente no consumo alimentar. Além disso, foi associada à localização do câncer e seu tratamento.

Palavras-chave: *Nutrição; Alimentação; Câncer; Desnutrição*

ABSTRACT

Introduction: Cancer causes metabolic changes and relevant immune and nutritional disorders, which can lead to malnutrition and anorexia-cachexia syndrome. The aim of the present study was to evaluate the association between the Patient-Generated Subjective Global Assessment and clinical and nutritional outcomes.

Methods: This was a cross-sectional, retrospective study of patients treated at the Outpatient Nutrition and Oncology Clinic of a public hospital in Rio Grande do Sul,

ISSN 2357-9730

CC BY

Brazil, between January 2018 and January 2020. Adults with a diagnosis of hematologic cancer or solid tumor were included. Demographic and clinical data were collected from electronic medical records, and nutritional data and symptoms were collected using a medical history form. The relationship between categorical variables was assessed using the chi-square test or Fischer's exact test, and continuous variables were assessed using Pearson's or Spearman's correlation. The significance level was set at 5%.

Results: A total of 260 patients were evaluated, 51.5% of whom were women, mostly white (84.2%), with a mean age of 59 years. In relation to the nutritional diagnosis, 41.5% of patients were well nourished, 39.6% had suspected malnutrition or moderate malnutrition, and 18.8% were severely malnourished. There was a significant association between patients with malnutrition and the following outcomes: age, death, type of cancer (especially esophageal, lung, and colon), presence of diabetes, type of clinical treatment, and diet. Patients with malnutrition were also significantly associated with symptoms of dysphagia, odynophagia, early satiety, altered taste, dry mouth, and lack of appetite.

Conclusion: Patients with some degree of malnutrition were associated with several symptoms that negatively affect food consumption, as well as with cancer site and cancer treatment.

Keywords: *Nutrition; Food; Cancer; Malnutrition*

INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença crônica caracterizada pela perda do controle da divisão celular, ou seja, ocorre um crescimento anormal e desordenado de células que tendem a invadir outras estruturas orgânicas, como os tecidos e órgãos mais próximos. O câncer pode ocorrer em todas as partes do corpo. Entretanto, as células mais afetadas estão localizadas no sangue e no trato gastrointestinal, principalmente na cavidade oral, esôfago, estômago e intestino[1].

Devido ao seu impacto epidemiológico, social e econômico, o câncer é considerado um dos problemas de saúde pública mais complexos enfrentados no Brasil[1]. A Organização Mundial da Saúde estima que nos próximos 20 anos o número de casos novos de câncer aumente, em aproximadamente 63% no mundo e 78% no Brasil. Segundo estimativas do Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA)[2], para cada ano de 2020 – 2022, a ocorrência de câncer no Brasil será de aproximadamente 625 mil novos casos. Este aumento está relacionado ao consumo excessivo de bebidas alcoólicas, tabagismo, hábitos alimentares inadequados e inatividade física[2].

Alterações metabólicas e nutricionais são frequentemente encontradas em pacientes oncológicos[3-5]. As manifestações clínicas mais prevalentes nestes pacientes são a perda de peso progressiva com depleção da massa muscular e tecido adiposo, a baixa ingestão alimentar e a diminuição da capacidade funcional, podendo levar o paciente a desenvolver a Síndrome Anorexia-Caquexia e a desnutrição[6-11].

A desnutrição está presente em, aproximadamente, 80% dos pacientes já no momento do diagnóstico de câncer[12,13] e, muitas vezes, está relacionada à idade e à localização do tumor. A maior prevalência de perda de peso grave ocorre em pacientes com câncer no Trato Gastrointestinal quando comparado a outras localizações[14]. Os desfechos relacionados à desnutrição, anorexia e caquexia estão associados ao maior tempo de internação, menor tempo de sobrevida e à pior qualidade de vida[15,16]. Assim, estudos demonstram que a qualidade de vida dos pacientes, após o diagnóstico e início dos tratamentos oncológicos, sofre alterações devido aos efeitos adversos causados por medicações e pela própria patologia. Estes efeitos podem ser diversos incluindo, principalmente, inapetência, náuseas, mucosite e mudanças no paladar e no olfato[17-19].

Diante disso, realizar avaliação nutricional destes pacientes oncológicos é essencial para atenuar estes sintomas e, consequentemente, melhorar a qualidade de vida. Esta é realizada através de um questionário validado para a população brasileira e oncológica intitulado Avaliação Subjetiva Global Produzida pelo Próprio Paciente (ASGPPP)[20]. Além disso, é considerada padrão ouro para avaliar o estado nutricional destes pacientes, segundo Consenso Nacional de Nutrição Oncológica[20].

Contudo, o presente estudo teve como objetivo avaliar a associação entre a desnutrição, diagnosticada através da Avaliação Subjetiva Global Produzida Pelo Paciente, e os desfechos clínicos e nutricionais de pacientes oncológicos.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo observacional, transversal, com coleta de dados retrospectivos de pacientes atendidos no Ambulatório de Nutrição e Oncologia de um hospital público do Rio Grande do Sul, entre o período de Janeiro de 2018 a Janeiro de 2020.

Foram incluídos adultos, com idade superior a 18 anos, com diagnóstico de câncer hematológico ou tumor sólido, sem comprometimento neurológico, no primeiro atendimento nutricional no ambulatório.

Os dados demográficos, sexo, etnia e idade, assim como os clínicos, incluindo comorbidades, localização do câncer e tratamentos realizados foram coletados a partir de prontuário eletrônico. Já os dados antropométricos e o diagnóstico nutricional realizado pelo questionário da Avaliação Subjetiva Global Produzida Pelo Paciente foram coletados através da ficha de avaliação realizada nas consultas presenciais.

As informações nutricionais relacionada a via de alimentação, oral e/ou enteral ou por ostomias, e sintomas gastrointestinais foram coletados através de fichas de anamnese realizada nas consultas. Os principais sintomas coletados foram: diarreia, constipação, disfagia, odinofagia, saciedade precoce, náuseas, vômitos e inapetência.

A ASGPPP classificou os pacientes como: bem nutrido (classificação A), suspeita de desnutrição ou desnutrição moderada (classificação B) e desnutrição grave (classificação C)[20]. Já a avaliação antropométrica constituída das medidas de peso corporal (kg) e altura (cm), classificou através do Índice de Massa Corporal (IMC) (peso/altura^2), sendo: baixo peso < 18,5 kg/m^2; eutrófico 18,5-24,9 kg/m^2; sobrepeso 25,0-29,9 kg/m^2; obesidade grau I 30,0-34,9 kg/m^2; obesidade grau II 35,0-39,9 kg/m^2 obesidade grau III ≥ 40,0 kg/m^2, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS)[21].

As variáveis contínuas com distribuição normal foram descritas como média e desvio padrão e, as variáveis sem distribuição normal como mediana e percentis (P25-P75). A comparação de variáveis quantitativas entre os grupos foi realizada pelo teste ANOVA. A relação entre variáveis categóricas foi avaliada pelos testes do qui-quadrado ou exato de Fischer, e avalição de correlação de variáveis contínuas através dos testes de Pearson (distribuição normal) ou correlação de Spearman (distribuição não normal). O nível de significância utilizado neste estudo foi de 5%.

RESULTADOS

Foram avaliados 260 pacientes, sendo a maioria do sexo feminino, de etnia branca, com idade média de 59 ± 12,58 anos (idade mínima de 18 anos e máxima 84 anos), conforme apresentado na Tabela 1, assim como, as demais variáveis clínicas. As variáveis nutricionais, relacionadas ao diagnóstico nutricional, motivo da consulta, tipo de via alimentar e orientações realizadas estão apresentadas na Tabela 2.

Tabela 1: Dados demográficos e clínicos de adultos na primeira consulta no ambulatório de Nutrição e Oncologia (N = 260).

Variáveis	N (%)
Variáveis demográficas	
Sexo	
Feminino	134 (51,5)
Masculino	126 (48,5)
Etnia	
Branca	219 (84,2)
Não branca	41 (15,8)
Variáveis clínicas	
Motivo da consulta ambulatorial	
Orientação para ganho de peso	128 (49,2)
Acompanhamento alimentação via oral	47 (18,1)
Orientação pré-cirúrgica	40 (15,5)
Outros	45 (17,2)
Comorbidades	
Hipertensão	80 (30,7)
Diabete melito	35 (13,3)
Tipos de câncer	
Cabeça e pescoço	76 (29,3)
Gástrico	40 (15,4)
Cólon	53 (20,4)
Hematológicos	24 (9,2)
Outros	114 (43,8)
Tratamento oncológico	
Quimioterapia	75 (28,7)
Cirurgia oncológica	40 (15,5)
Quimioterapia + radioterapia + cirurgia	38 (14,7)

Tabela 2: Dados nutricionais de adultos na primeira consulta no ambulatório de Nutrição e Oncologia (N = 260).

Variáveis	N (%)
Diagnóstico nutricional	
Bem nutrido	108 (41,5)
Suspeita ou desnutrição moderada	103 (39,6)
Desnutrição grave	49 (18,8)
Via alimentar	
Via oral	203 (78,4)
Via enteral exclusiva	22 (8,5)
Via oral + enteral	34 (13,1)
Orientações nutricionais	
Alimentação hiperproteica e hipercalórica e/ou suplemento nutricional	110 (42,3)

Continua

Tabela 2: Continuação

Variáveis	N (%)
Orientações nutricionais	
Orientações nutricionais gerais	97 (37,3)
Orientações sobre Nutrição Enteral	50 (19,2)
Orientações pré-cirúrgicas	
Abreviação de jejum	25 (9,6)
Abreviação de jejum + imunomodulador	22 (8,5)

Em relação à ASGPPP, 41,5% dos pacientes eram bem nutridos, 39,6% apresentavam suspeita de desnutrição ou desnutrição moderada e 18,8% eram desnutridos graves. Observou-se associação significativa entre os pacientes que apresentaram algum grau de desnutrição em comparação aos pacientes bem nutridos. Esta associação foi principalmente com as seguintes variáveis: idade, óbito, localização do tumor, tratamento clínico e via alimentar utilizada. Houve também, associação significativa entre pacientes desnutridos e presença de sintomas gastrointestinais como disfagia, odinofagia, saciedade precoce, alteração do paladar, xerostomia e inapetência, conforme apresentado na Tabela 3.

Tabela 3: Associação entre a classificação nutricional, através do questionário ASGPPP, e variáveis demográficas, clínicas e nutricionais.

Variável	Bem nutrido (N = 108)	Suspeita de desnutrição ou desnutrição moderada (N = 103)	Desnutrição grave (N = 49)	p
Idade, média ± DP	56,5 ± 12,1[a]	61,8 ± 12,8[b]	63,3 ± 11,3[b]	**0,001***
IMC, média ± DP	28,5 ± 6,4[a]	21,4 ± 3,3[b]	17,6 ± 2,6[c]	**< 0,001***
Óbito	6 (15,8%)[a]	21 (55,3%)[b]	11 (28,9%)[b]	**0,002**
Diabete melito	15 (44,1%)[a,b]	18 (52,9%)[b]	1 (2,9%)[a]	**0,034**
Hipertensão	31 (43,1%)[a]	36 (48,0%)[a]	8 (10,7%)[a]	0,077
Tratamento QT + RDT	9 (19,6%)[a]	23 (50,0%)[b]	14 (30,4%)[b]	**< 0,001**
Abreviação de jejum	18 (72,0%)[a]	6 (24,0%)[b]	1 (4,0%)[b]	**0,004**
Tipo de câncer				**< 0,001**
Esôfago	8 (20,0%)[a]	17 (42,5%)[a,b]	15 (37,5%)[b]	
Pulmão	1 (6,3%)[a]	10 (62,5%)[b]	5 (31,3%)[b]	
Cólon	30 (56,6%)[a]	19 (35,8%)[a,b]	4 (7,5%)[b]	
Via alimentar				**< 0,001**
Via oral	96 (47,3%)[a]	81 (39,9%)[a]	26 (12,8%)[b]	
Via enteral	4 (18,2%)[a]	6 (27,3%)[a]	12 (54,5%)[b]	
Via oral + enteral	8 (23,5%)[a]	15 (44,1%)[a,b]	11 (32,4%)[b]	
Sintomas relatados				
Diarreia	5 (33,3%)[a]	6 (40,0%)[a]	4 (26,7%)[a]	0,679
Constipação	9 (30,0%)[a]	15 (50,0%)[a]	6 (20,0%)[a]	0,362
Disfagia	4 (14,8%)[a]	14 (51,9%)[b]	9 (33,3%)[b]	**0,008**
Odinofagia	2 (13,3%)[a]	7 (46,7%)[a,b]	6 (40,0%)[b]	**0,030**
Mucosite	1 (16,7%)[a]	5 (83,3%)[a]	0 (0%)[a]	0,081
Saciedade precoce	10 (20,8%)[a]	24 (50,0%)[b]	14 (29,2%)[b]	**0,004**
Alteração do paladar	5 (20,8%)[a]	15 (62,5%)[b]	4 (16,7%)[a,b]	**0,043**
Xerostomia	12 (34,3%)[a,b]	21 (60,0%)[b]	2 (5,7%)[a]	**0,015**
Vômitos	12 (35,3%)[a]	14 (41,2%)[a]	8 (23,5%)[a]	0,655
Inapetência	5 (11,6%)[a]	26 (60,5%)[b]	12 (27,9%)[b]	**< 0,001**

ASGPPP: Avaliação subjetiva global produzida pelo paciente; DP: Desvio padrão; IMC: Índice de massa corporal; QT: Quimioterapia; RDT: Radioterapia. *ANOVA test. Os valores de P froam calculados usando ANOVA ou Qui-quadrado, conforme apropriado. As análises são representadas por letras subscritas (a, b, c); letras diferentes indicam diferença entre os grupos em p < 0,05.

DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo, realizado no ambulatório de nutrição e oncologia de um hospital terciário, indicam uma prevalência maior de atendimentos para recuperação de peso corporal, seguido de acompanhamento alimentar. Os pacientes foram orientados a uma alimentação hipercalórica e hiperproteica, com ou sem suplemento nutricional adicional. Em relação aos desfechos clínicos, a maioria dos pacientes apresentaram câncer de cabeça e pescoço e no trato gastrointestinal (estômago e cólon). A ASGPPP foi associada a diversos desfechos nutricionais que interferem no consumo alimentar, como disfagia, odinofagia, xerostomia, alteração do paladar e saciedade precoce. Além disso, a localização do tumor e o tipo de tratamento também foram associados com pacientes que apresentaram algum grau de desnutrição.

De acordo com a ASGPPP, a maioria dos pacientes com câncer apresentaram algum grau de desnutrição. Outros estudos que avaliaram o estado nutricional de pacientes oncológicos encontraram resultados semelhantes. Prado e Campos[11] observaram que 48,51% dos pacientes estavam bem nutridos, 41,79% apresentavam desnutrição moderada e/ou suspeita, e 9,70% desnutrição grave. Damo et al.[7], verificaram que, em pacientes com câncer gastrointestinal, 28,4% encontravam-se bem nutridos, 56,9% apresentaram desnutrição moderada e/ou suspeita e 14,7% eram desnutridos graves, corroborando o presente estudo.

Em relação a terapia nutricional, um estudo observou uma prevalência de 37% em pacientes oncológicos, sendo que destes, 50% utilizaram terapia nutricional enteral e 48,3% suplementação oral[22]. Outro estudo, observou que 80% dos pacientes apresentaram desnutrição e 45,1% necessitavam de terapia nutricional de urgência[23]. Esses achados são semelhantes a este estudo.

A maior prevalência de desnutrição é relacionada a tumores localizados no trato digestivos, cabeça e pescoço e respiratório. Moraes et al. observaram que 49,4% das neoplasias estão nestas localizações[22]. Damo et al. realizaram um estudo com 102 pacientes e observaram resultados semelhantes, sendo as neoplasias de estomago e intestino as mais prevalentes[7].

A localização do tumor, assim como o tipo de tratamento clínico e/ou cirúrgico realizado influenciam diretamente no estado nutricional e nos sintomas gastrointestinais. Em um estudo transversal, realizado com 102 adultos hospitalizados em um hospital do Rio Grande do Sul, com diagnóstico de câncer gastrointestinal, relatou que os sintomas mais frequentes foram: inapetência, náuseas, saciedade precoce, cheiros estranhos, vômitos, diarreia e disfagia[7]. Com resultados semelhantes, o estudo realizado por Guimarães et al. observaram que os pacientes com tumores digestivos apresentaram alta incidência de inapetência, disfagia e dor ao se alimentar[24]. Cavichiolo et al. avaliaram os sintomas gastrointestinais em pacientes oncológicos em cuidados paliativos e observaram uma associação significativa entre anorexia e náuseas com pacientes que apresentaram algum grau de desnutrição[25].

Em conclusão, o presente estudo observou associação significativa entre pacientes desnutridos, classificados de acordo com a ASGPPP B (desnutrição moderada ou suspeita de desnutrição) e/ou C (desnutrição grave), em comparação aos pacientes bem nutridos com alguns desfechos clínicos, nutricionais e sintomas gastrointestinais que influenciam negativamente no consumo alimentar. Além disso, a desnutrição foi associada à localização do câncer e seu tratamento. Desse modo, uma avaliação nutricional precoce e periódica, assim como uma intervenção nutricional pode influenciar, minimizando estes sintomas gastrointestinais e contribuir para a saúde e qualidade de vida destes pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (BR). *ABC do câncer*: abordagens básicas para o controle do câncer. 4a ed. Rio de Janeiro: Inca; 2018.
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (BR). *Estimativas 2020*: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: Inca; 2019 [citado em 25 set 2020]. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf
3. Poltronieri TS, Tusset C. Impacto do tratamento do câncer sobre o estado nutricional de pacientes oncológicos: atualização da literatura. *Rev Bras Cienc Saude*. 2016;20(4):327-32.
4. Tessarin MCF, Silva MAM. Nutrigenômica e câncer: uma revisão. *Cadernos UniFOA*. 2013;8(1):79-96.
5. Toscano BAF, Coelho MS, Abreu HB, Logrado MHG, Forte RC. Câncer: implicações nutricionais. *Comun Cienc Saude*. 2008;19(2):171-80.
6. Silva CO, Bernardes S. Prevalência e gravidade da perda ponderal em pacientes com câncer. *Rasbran*. 2017;8(1):70-4.
7. Damo CC, Pelissaro E, Cibulski TP, Calcing A, Basso T. Câncer gastrintestinal: impacto nutricional em pacientes hospitalizados. *Braspen J*. 2016;31(3):232-6.
8. Lotici T, Antunes LBB, Melhem ARF, Bennemann GD, Shiessel DL. Prevalência de perda de peso,

caquexia e desnutrição em pacientes oncológicos. *Revista UNIABEU*. 2014;7(17):107-24.

9. Schiessel DL. Definitions and tools to assessing cancer cachexia: a review. *Rev Bras Cancerol*. 2013;59(4):583-91.

10. Brito LF, Silva LS, Fernandes DD, Pires RA, Nogueira ADR, Souza CL, et al. Perfil nutricional de pacientes com câncer assistidos pela Casa de Acolhimento ao Paciente Oncológico do sudoeste da Bahia. *Rev Bras Cancerol*. 2012;58(2):163-71.

11. Prado CD, Campos JADB. Caracterização clínica, demográfica e nutricional de pacientes oncológicos atendidos em um hospital público – 2008. *Aliment Nutr*. 2011;22(3):471-8.

12. Dallacosta FM, Carneiro TA, Velho SF, Rossoni C, Baptistella AR. Avaliação nutricional de pacientes com câncer em atendimento ambulatorial. *Cogitare Enferm*. 2017;22(4):e51503.

13. Smiderle CA, Galon CW. Desnutrição em oncologia: revisão de literatura. *Rev Bras Nutr Clin*. 2012;27(4):250-6.

14. Santos AF, Lima FRS, Maciel MG, Martins ICVS, Dias LPP, Barros CM, et al. Avaliação nutricional de pacientes com câncer gástrico e de outras localizações. *Revista de Pesquisa Saúde*. 2017;18(1):24-7.

15. Prado CM, Purcell SA, Alish C, Pereira SL, Deutz NE, Heyland DK, et al. Implications of low muscle mass across the continuum of care: a narrative review. *Ann Med*. 2018;50(8):675-93.

16. Coruja MK, Steemburgo T. Estado nutricional e tempo de internação de pacientes adultos hospitalizados com diferentes tipos de câncer. *Braspen J*. 2017;32(2):114-8.

17. Capelari P, Ceni GC. Comportamento alimentar e perfil nutricional de pacientes oncológicos em tratamento quimioterápico. *Demetra (Rio J)*. 2018;13(1):223-40.

18. Ambrosi C, Di Pietro PF, Rockenbach G, Vieira FGK, Galvan D, Crippa CG, et al. Fatores que influenciam o consumo energético de mulheres no tratamento do câncer de mama. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2011;33(8):207-13.

19. Comeau TB, Epstein JB, Migas C. Taste and smell dysfunction in patients receiving chemotherapy: a review of current knowledge. *Support Care Cancer*. 2001;9(8):575-80.

20. Gonzalez MC, Borges LR, Silveira DH, Assunção MCF, Orlandi SP. Validação da versão em português da avaliação subjetiva global produzida pelo paciente. *Rev Bras Nutr Clin*. 2010;25(2):102-8.

21. World Health Organization. *Obesity*: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. Geneva: WHO Press; 1999. (WHO technical report series; 894).

22. Moraes NNS, Zagmignan A, Barroqueiro ATLS, Araújo SG, Martins ICVS, Dias LPP, et al. Perfil nutricional de pacientes oncológicos: métodos subjetivos e características da alimentação. *Revista de Pesquisa em Saúde*. 2018;19(2):57-60.

23. Guo ZQ, Yu JM, Li W, Fu ZM, Lin Y, Shi YY, et al. Survey and analysis of the nutritional status in hospitalized patients with malignant gastric tumors and its influence on the quality of life. *Support Care Cancer*. 2020;28(1):373-80.

24. Guimarães RM, Sousa ALC, Oliveira CM, Stringhini MLF. Avaliação nutricional e da qualidade de vida de pacientes com câncer do aparelho digestório. *Saude Rev*. 2016;16(44):63-74.

25. Cavichiolo MO, Osaida LN, Schneider F, Vayego SA. Estado nutricional e sintomas gastrointestinais de pacientes oncológicos em cuidados paliativos. *Braspen J*. 2017;32(1):25-9.

Recebido: 02 out, 2021
Aceito: 04 ago, 2022

https://doi.org/10.22491/2357-9730.112950

Medicamentos prescritos como terapia auxiliar ao tratamento oncológico pediátrico de um hospital universitário do Rio Grande do Sul: desafios de acessibilidade

Pharmacological management of oncology pediatric patients in a University Hospital of Rio Grande do Sul: Challenges regarding to the Access

Camila Silva Muneretto[1], Maitê Telles dos Santos[2], Denise Bueno[3]

Clin Biomed Res. 2022;42(3):274-281

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

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

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

Autor correspondente:
Denise Bueno
denise.bueno@ufrgs.br
Departamento de Produção e Controle de Medicamentos, Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Rua São Luis, 150, 90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil.

RESUMO

Introdução: O câncer infanto-juvenil é a segunda causa de mortes entre crianças e adolescentes no Brasil. Para o sucesso no tratamento oncológico são importantes a disponibilidade e o acesso aos medicamentos que compõe a terapia oncológica. Os municípios são responsáveis pela disponibilização dos medicamentos do Componente Básico e o Estado responsável pelos Componentes Especializado e Estratégico. O estudo objetivou analisar o acesso dos medicamentos prescritos nas orientações de alta de uma instituição hospitalar de referência no componente básico através das Remumes de sete municípios das Macrorregiões de Saúde do Rio Grande do Sul e também nos demais componentes da assistência farmacêutica através das Renames.

Métodos: Realizou-se análise retrospectiva e descritiva de todas as orientações farmacêuticas de alta hospitalar em uma unidade de oncologia pediátrica de junho de 2014 a junho de 2018, e análise qualitativa da presença dos medicamentos prescritos nas listas de medicamentos dos municípios e dos Componentes Especializado e Estratégico do Estado.

Resultados: Observa-se que 50,5% dos medicamentos prescritos não estavam disponíveis para acesso pelo setor público de saúde dos munícipios de referência nas macrorregiões de saúde. Considerando os três componentes de organização da Assistência Farmacêutica observa-se que 56% dos medicamentos prescritos são disponibilizados conforme Política Nacional de Assistência Farmacêutica.

Conclusão: O acesso aos medicamentos é fator importante para um bom prognóstico de cura, e o conhecimento da Política Nacional de Assistência Farmacêutica por todos os profissionais da equipe de saúde pode favorecer que o usuário tenha acessibilidade ao medicamento.

Palavras-chave: *Criança; adolescente; neoplasias; assistência farmacêutica*

ABSTRACT

Introduction: Childhood cancer is the second leading cause of death among children and adolescentes in Brazil. For the success of cancer treatment, availability and access to the medicines that compose cancer therapy are important. The municipalities responsability are providing the medicines in the Basic Component, and the State responsible for the Specialized and Strategic Components. The study aimed to analyze prescribed medications in discharge orientation at a reference hospital institution with the REMUMES of seven municipalities in Rio Grande do Sul, representing the Health Macro Regions from the State and also in the other components of pharmaceutical assistance through RENAMES.

ISSN 2357-9730

CC BY

Methods: A retrospective descriptive analysis was performed with all hospital discharge pharmaceutical orientations in a pediatric oncology unit from June 2014 to June 2018, and a qualitative analysis of the presence of prescribed medicines in the cities medicines lists and the Specialized Components and State Strategic Plan.

Results: It is observed that 50.5% of the prescription medicines were not available for access to the users by the public health sector of the reference cities in the health macro regions. Considering the three organizational components of Pharmaceutical Assistance, 56% of the prescribed medicines were made available according to the National Pharmaceutical Assistance Policy.

Conclusion: Medicines access is an important factor for a good prognosis of cure, and the knowledge of the National Pharmaceutical Assistance Policy by the entire health team professionals might further that users have access to the medicine.

Keywords: *Child; adolescent; neoplasms; pharmaceutical care*

INTRODUÇÃO

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (Inca), no biênio de 2018-2019 ocorreram cerca de 420 mil novos casos de câncer no Brasil, sendo 12.500 novos casos em crianças e adolescentes (até 19 anos). Com isso, estima-se que a região sul teve cerca de 1.300 novos casos neste período[1].

No período de 2009 a 2013, no Brasil, a taxa de mortalidade para a faixa etária de 0 a 19 anos foi de 44,25 por milhão, sendo o sul do país a região que apresentou uma das maiores taxas[2]. A região sul concentra grande parte dos procedimentos de quimioterapia, radioterapia e internações oferecidos a pacientes oncológicos no país. Sabe-se que o déficit no acesso ao tratamento nas demais regiões pode ser causa de subnotificações de óbitos por câncer e diminuição dessas taxas.

O Ministério da Saúde (MS), com base em orientações da Organização Mundial da Saúde (OMS), elabora e divulga periodicamente listas de medicamentos essenciais que recebem a denominação de Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename). No Brasil há uma alta demanda judicial relacionada ao tratamento oncológico envolvendo o acesso à farmacoterapia, principalmente aos medicamentos de alto custo como os antineoplásicos, os quais em sua maioria não fazem parte da Rename, a ausência desses medicamentos na Relação faz com que a organização da Assistência Farmacêutica (AF) seja deficitária, quando levado em consideração a oferta de medicamentos fundamentais para suprir as necessidades da população. Existe um aumento na judicialização para o acesso a esses fármacos e consequente aumento nos gastos para sua aquisição[3].

Para a eficácia do tratamento oncológico, adicionado aos antineoplásicos, a terapia requer medicamentos como antieméticos, analgésicos, antimicrobianos, entre outros, os quais minimizam os efeitos adversos da quimioterapia e radioterapia, bem como os próprios sinais e sintomas provenientes da doença. Sendo necessário o uso contínuo desses medicamentos e o acompanhamento farmacoterapêutico para orientação do acesso a eles, bem como o correto uso domiciliar, a fim de garantir a melhor adesão e sucesso do tratamento. Estes medicamentos quando fazem parte da Rename, não necessariamente são incluídos nas relações de medicamentos essenciais dos municípios, assim como dos Estados na incorporação às listas dos demais componentes da AF. Quando os municípios não os incorporaram em suas Relações Municipais de Medicamentos Essenciais (Remume) o acesso é dificultado e acarreta problemas no sucesso da terapia. Esta necessidade para adquirir os medicamentos conduz a aquisição judicial ou privada.

Com a Política Nacional de Atenção Oncológica a partir de 2005, a rede de atenção oncológica passou a ser estruturada por Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (Cacon) e os Centros de Referência de Alta Complexidade em Oncologia. Os Cacons são hospitais com condições adequadas à prestação de assistência especializada de alta complexidade tanto para diagnóstico como para o tratamento de todos os tipos de câncer, incluindo os antineoplásicos para terapias de uso hospitalar e domiciliar[4].

Em 2013, instituída pela Portaria nº 874/2013 a Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer na Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), passa a determinar o cuidado integral do paciente oncológico de forma regionalizada e descentralizada por estabelecimentos de saúde habilitados, além dos Cacons também pelas Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (Unacon) que estruturam a rede ampliada de tratamento oncológico[5,6]. No Rio Grande do Sul (RS), a rede de atendimento a pacientes oncológicos abrange vinte e sete unidades hospitalares habilitadas, possuindo três Cacons, situados em Porto Alegre (2) e Ijuí (1). E as demais são Unidades de Alta Complexidade com diferentes serviços ofertados, divididos nas sete macrorregiões de saúde do Estado[7].

As crianças e adolescentes em atendimento oncológico em um Hospital Universitário, Cacon referência no tratamento de câncer infanto-juvenil na região sul do Brasil, são acompanhados pelo serviço de farmácia clínica durante o período de internação e no atendimento ambulatorial durante a realização do tratamento.

A farmácia clínica atua principalmente com foco na adesão ao tratamento desses pacientes no ambiente hospitalar e na adesão a terapia de uso domiciliar devido à alta complexidade dos esquemas terapêuticos, potenciais reações adversas, grande quantidade de medicamentos utilizados, bem como acesso e elevado custo desses medicamentos. Tais fatores são interferentes diretos na continuidade do tratamento e muitas vezes culminam na subutilização dos medicamentos, seja pela demora em iniciar o tratamento, pela redução na frequência ou doses, ou quando se utiliza parcialmente os medicamentos prescritos.

Segundo a Política Nacional de Assistência Farmacêutica (PNAF), os estados e municípios são norteados pela Rename para determinar quais medicamentos serão selecionados com base no perfil de morbimortalidade e das prioridades estabelecidas, planejando melhor racionalidade financeira e na resolubilidade terapêutica de seus habitantes[8].

Visando minimizar os interferentes e a dificuldade do acesso aos medicamentos prescritos em unidades de saúde para o uso domiciliar, uma vez que o itinerário terapêutico é falho quanto à disponibilidade de medicamentos nos municípios, é importante que o usuário e/ou seu cuidador sejam orientados quanto aos locais de aquisição desses[9].

Estudos apontam que mesmo com a mínima estruturação necessária da assistência farmacêutica no país, ainda assim menos de metade da população que teve medicamentos prescritos em unidades de saúde públicas obtiveram estes medicamentos no próprio sistema, sendo esse número mais elevado na Região Sul do Brasil[10]. Considerando estes dados, o presente estudo objetivou analisar qualitativamente a disponibilidade de medicamentos prescritos como terapia auxiliar do tratamento oncológico nos municípios do RS representados pelas Remumes bem como nos componentes da assistência farmacêutica através da Rename e lista de medicamentos do componente especial do RS.

METODOLOGIA

O estudo foi desenvolvido com base na análise descritiva retrospectiva de orientações farmacêuticas de alta hospitalar na Unidade de Oncologia Pediátrica de um Hospital Universitário, com 24 leitos de internação disponíveis, no período de junho de 2014 a junho de 2018 de pacientes com idades entre 2 meses a 19 anos. Também pela avaliação qualitativa da presença dos medicamentos prescritos na alta hospitalar nas Remumes, nas listas do Componentes Especializado e Estratégico da AF e Rename, para aquisição e continuidade do tratamento oncológico e auxiliar, disponíveis de forma virtual pelas Secretarias de Saúde Municipais e Estadual no período da coleta de dados (jan/2019) e MS no período das orientações de alta.

Os dados foram extraídos dos registros farmacêuticos das informações nas fichas de orientação de alta realizadas pela Seção de Farmácia Clínica aos pacientes da Unidade de Oncologia Pediátrica contendo informações referentes aos medicamentos prescritos para uso domiciliar após cada período de internação.

As Remumes elencadas para análise foram de cidades referência de cada macrorregião escolhidas aleatoriamente por seu tamanho populacional, que são: Caxias do Sul (Serra), Ijuí (Missioneira), Passo Fundo (Norte), Pelotas (Sul), Porto Alegre (Metropolitana), Santa Cruz do Sul (Vales) e Santa Maria (Centro-Oeste). Os indivíduos residentes de outros estados e as altas hospitalares sem prescrição de medicamentos para uso domiciliar foram excluídas do estudo.

As variáveis sociodemográficas avaliadas foram idade, sexo, município de residência e cidade de referência da macrorregião correspondente. As variáveis de saúde investigadas foram o diagnóstico conforme a Classificação Internacional de Doenças (CID-10) descrito na alta hospitalar, os medicamentos, suas formas farmacêuticas e frequência de uso para uso domiciliar. Investigou-se também o número de medicamentos presentes nas Remumes de cada munícipio de referência, o número de medicamentos específicos disponíveis para determinadas patologias pelo Componente Especializado da Secretária Estadual de Saúde do RS (SES RS) conforme o CID-10 diagnóstico e o número de medicamentos específicos do Componente Estratégico da SES RS. Todos os medicamentos foram categorizados de acordo com as Renames vigentes no período das orientações (2013, 2014 e 2017) em (básicos; especializados; estratégicos; básico/especializado; básico/estratégico; não relacionados na lista).

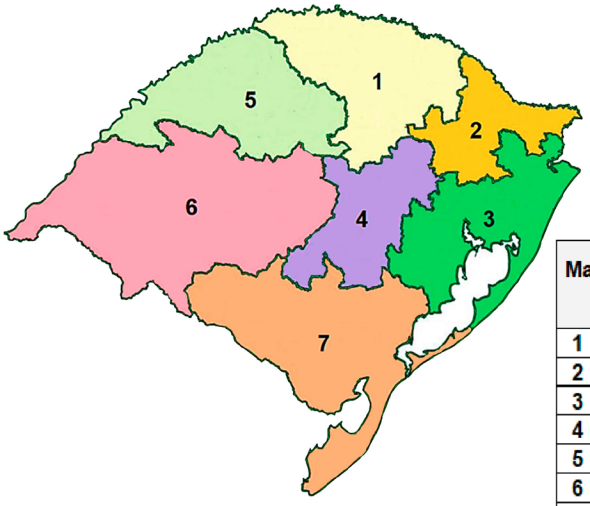
As informações coletadas foram digitadas no software Microsoft Excel e a análise descritiva foi realizada no programa Statistical Package for the Social Science (SPSS para Windows, versão 18.0, SPSS Inc., Chicago Il).

O desfecho deste estudo foi verificar a oferta dos medicamentos, pelos componentes da AF do RS, prescritos como terapia auxiliar ao tratamento oncológico de crianças e adolescentes por meio de uma análise descritiva, a fim de nortear a prescrição médica e a orientação farmacêutica quanto ao acesso aos medicamentos e adesão ao tratamento.

O projeto foi registrado na Plataforma Brasil e aprovado pela Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde da instituição em estudo.

RESULTADOS

Foram analisadas 338 orientações farmacêuticas de alta realizadas em um total de 187 pacientes internados na Unidade de Oncologia Pediátrica do Hospital. Os pacientes eram provenientes de 88 municípios do RS, pertencentes às 7 macrorregiões de saúde do Estado representados no estudo pelo município de maior número populacional (Figura 1), sendo mais prevalente os moradores da macrorregião de saúde Metropolitana (49,7%), sexo masculino (57,8%), menores de 5 anos (44,92%), com diagnóstico de Leucemia Linfocítica Aguda (29,3%), com média de aproximadamente 2 internações por paciente no período de análise.



Macrorregiões de Saúde		Município	População estimada TCU 2016
1	Norte	Passo Fundo	197.798
2	Serra	Caxias do Sul	479.236
3	Metropolitana	Porto Alegre	1.481.019
4	Vales	Santa Cruz do Sul	126.775
5	Missioneira	Ijuí	83.089
6	Centro-Oeste	Santa Maria	277.309
7	Sul	Pelotas	343.651

Figura 1: Mapa das macrorregiões de saúdo do Rio Grande do Sul e municípios de maior número populacional respectivamente.

Fonte: Rio Grande do Sul. Secretaria Estadual da Saúde. Plano Estadual de Saúde do Estado do Rio Grande do Sul 2016-2019. 2016. Adaptado pelo autor.

Entre os pacientes orientados, medicamentos prescritos com frequência de uso "Fixo" variou entre 0 e 17 medicamentos, de uso "Se Necessário" variou entre 0 e 7 medicamentos e sendo comprimidos a forma farmacêutica mais prescrita 51,8%.

Conforme coleta dos dados referentes aos medicamentos prescritos para uso domiciliar por orientação de alta, foram prescritos 2130 medicamentos. Sendo separados em 242 tipos considerando suas diferentes apresentações, categorizados segundo as Renames vigentes no período, em 5 grupos conforme componentes da AF. O número de medicamentos prescritos para cada região e a média de prescrição desses medicamentos por pacientes e orientação, estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1: Número de medicamentos prescritos por paciente e orientação farmacêutica de alta hospitalar em uma unidade de oncologia pediátrica de um hospital universitário conforme cidade referência do estado do RS, jun/2014 a jun/2018.

Medicamentos prescritos por cidade referência						
			Medicamentos prescritos		$\bar{x}$ Medicamentos prescritos	
Cidade	Pacientes	Orientação	Total	Tipos	Paciente	Orientação
Caxias do Sul	13	19	103	40	7,9	5,4
Ijuí	6	8	41	22	6,8	5,12
Passo Fundo	6	11	70	43	11,66	6,36
Pelotas	39	76	458	108	11,74	6,03

Continua

Tabela 1: Continuação

Medicamentos prescritos por cidade referência						
			Medicamentos prescritos		*x* Medicamentos prescritos	
Cidade	Pacientes	Orientação	Total	Tipos	Paciente	Orientação
Porto Alegre	93	172	1117	176	12,01	6,49
Santa Cruz do Sul	25	45	274	80	10,96	6,09
Santa Maria	5	7	67	56	13,4	9,57

Fonte: Elaborado pelo autor.

Tabela 2: Medicamentos prescritos de maior frequência em cada macrorregião de acordo com a disponibilidade nas Remumes referência entre jun/2014 a jun/2018.

		Disponibilidade REMUMES					
REMUME / Componentes AF	Medicamentos prescritos	SIM			NÃO		
		Medicamentos	n	%	Medicamentos	n	%
Caxias do Sul	103	Sulfametoxazol + Trimetoprim 48 mg/mL	11	10,7	Dimenidrinato + Piridoxina 25 mg/mL	5	4,9
					Gabapentina 300 mg[a]	5	4,9
Ijuí	41	Sulfametoxazol + Trimetoprim 48 mg/mL	5	12,2	Dimenidrinato + Piridoxina 25 mg/mL	4	9,8
					Ondansentron 4 mg[b]	4	9,8
Passo Fundo	70	Aciclovir 200 mg	5	7,1	Fluconazol 100 mg	4	5,7
Pelotas	458	Sulfametoxazol + Trimetoprim 48 mg/mL	36	7,9	Ranitidina 15 mg/mL	14	3,1
Porto Alegre	1117	Sulfametoxazol + Trimetoprim 48 mg/mL	89	8,0	Ranitidina 15 mg/mL	59	5,3
Sta. Cruz do Sul	274	Sulfametoxazol + Trimetoprim 48 mg/mL	23	8,4	Ondansentron 4 mg[b]	14	5,1
					Ranitidina 15 mg/mL	14	5,1
Santa Maria	67	Aciclovir 200 mg	4	6,0	Ondansentron 4 mg[b]	2	3,0
					Risperidona 1 mg	2	3,0
					Varfarina 2,5 mg	2	3,0

*Foram avaliados os medicamentos conforme Remumes e caso não disponível no componente básico, considerou-se acesso pela disponibilidade nos componentes da AF conforme CID de cada paciente.

[a]Medicamento disponível pelo Componente Especializado da AF sob justificativa de CID R52.2 (dor crônica) para todos os pacientes do estudo.

[b]Medicamentos dispensados pelo Hospital para tratamento oncológico domiciliar.

Fonte: Elaborado pelo Autor.

Verificou-se em análise a frequência de medicamentos prescritos de acordo com disponibilidade nas listas (Tabela 2), em que os medicamentos mais frequentes indisponíveis nos municípios são o antiemético ondasentron 4 mg e o antagonista de receptores H2, ranitidina 15 mg/mL.

Em relação a disponibilidade de medicamentos nos municípios, pode-se observar que Caxias do Sul possui 62,1% de medicamentos disponíveis em sua REMUME do total por orientação de alta e Santa Maria com 37,3 % de medicamentos disponíveis em sua REMUME por orientação de alta. No panorama geral, observa-se que 50,5% medicamentos prescritos não estão disponíveis para acesso pelo setor público de saúde dos munícipios de referência nas macrorregiões de saúde. Considerando os três componentes de organização da AF do RS observa-se que 56% dos medicamentos prescritos estão disponíveis em um panorama geral do estado, conforme Tabela 3.

Tabela 3: Disponibilidade de acesso aos medicamentos prescritos na alta hospitalar de pacientes oncológicos atendidos em uma unidade de internação de oncologia pediátrica de jun/2014 a jun/2018 em um hospital universitário por Cidade Referência (Remume) e demais Componentes da AF e panorama geral de acesso no Estado do RS.

REMUME / Componentes AF	*% do total de medicamentos prescritos*				*% dos tipos de medicamentos prescritos*			
	SIM		NÃO		SIM		NÃO	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Caxias do Sul	64	62,1	39	37,9	21	52,5	19	47,5
Ijuí	21	51,2	20	48,8	10	45,5	12	54,5
Passo Fundo	34	48,6	36	51,4	17	39,5	26	60,5
Pelotas	245	53,5	213	46,5	36	33,3	72	66,7
Porto Alegre	546	48,9	571	51,1	53	30,1	123	69,9
Santa Cruz do Sul	119	43,4	155	56,6	27	33.8	53	66,3
Santa Maria	25	37,3	42	62,7	17	30,4	39	69,6
Total REMUME	1054	49,5	1076	50,5	-		-	
Especializado[a]	128	59,8	86	40,2	9	31,0	20	69,0
Estratégico	49	31,4	107	68,6	11	78,6	3	21,4
Disponibilidade geral de medicamentos nos três níveis da Assistência Farmacêutica do RS								
Total[b]	1201	56,38	929	43,62	-		-	

[a]Lista avaliada conforme descrição do medicamento pelas Rename quanto ao componente que se enquadra, todos os medicamentos analisados correspondiam componente estratégico, sendo avaliada a disponibilidade pelo CID-10 de cada orientação.

[b]Disponibilidade de medicamentos no RS considerando Remume, Componentes Especializado e Estratégico.

Fonte: Elaborado pelo Autor.

DISCUSSÃO

Este estudo propôs analisar a disponibilidade de medicamentos prescritos em uma Unidade de Oncologia Pediátrica de um Hospital Universitário, para uso domiciliar após orientação farmacêutica. Os 187 pacientes internados no período do estudo acompanham o perfil epidemiológico dos casos de câncer infanto-juvenil no Brasil, com prevalência do sexo masculino, em que a maioria dos pacientes encontram-se na faixa etária de 0 a 5 anos de idade, confirmando a prevalência da LLA como tumor mais comum em crianças[2,11].

O Hospital é referência no atendimento de crianças e adolescentes para atendimento oncológico de alta complexidade na região sul do país, principalmente tumores hematológicos. Existe nesta instituição muitos pacientes provenientes de municípios da região metropolitana devido à localização dos Cacon[5].

Durante o tratamento oncológico as internações podem ser frequentes dependendo da resposta de cada paciente, do estágio de tratamento ou possíveis complicações, por isso o estudo se propôs a analisar os medicamentos prescritos por orientações de alta.

Segundo estudo de Schuch et al.[12], a maioria dos pacientes de uma unidade de oncologia pediátrica são admitidos na internação hospitalar utilizando em domicilio de 1 a 3 medicamentos[12]. Neste estudo o uso de medicamentos domiciliares prescritos após alta hospitalar foi de 0-5 medicamentos, havendo prescrições de medicamentos fixos e/ou conforme sintomas. A gravidade do caso foi um fator determinante para aumento do número de medicamentos.

Estudos descrevem a dificuldade de utilização de formas farmacêuticas sólidas para o tratamento pediátrico e a necessidade de apresentações líquidas disponíveis para utilização no país[13,14]. Sem as formulações adequadas, muitas vezes é necessário que sejam preparadas derivações para viabilizar a utilização por crianças, o que exige orientação adequada quanto aos cuidados necessários e a forma de preparo para uso domiciliar, a fim de evitar erros de manipulação, dose e riscos a quem preparará a formulação. Sendo função do farmacêutico orientar o responsável pela criança e a equipe de saúde sobre estas questões[15].

No contexto da análise de orientações de alta percebe-se que as formas farmacêuticas mais frequentes nas prescrições são comprimidos (51,8%), evidenciando a necessidade de orientação farmacêutica quanto a derivação, possivelmente pela falta de disponibilidade de formas farmacêuticas líquidas dos medicamentos prescritos. Solução oral e xarope são outras duas apresentações mais frequentes e mostram que a equipe percebe a necessidade de facilitar o uso dos medicamentos quando disponíveis em formas adequadas para crianças.

Para que o tratamento seja efetivo é importante que os usuários tenham acesso imediato aos medicamentos do diagnóstico a todo período de tratamento[16]. No Brasil, segundo estudos, o acesso a medicamentos é deficitário, com melhor panorama na região sul[10]. Este estudo identificou que 56,38% dos medicamentos prescritos estão disponíveis nas Remumes e demais componentes da AF, porém quando estratificado o acesso por região e componentes percebe-se que a disponibilidade acompanha o panorama nacional. 85% das Remumes analisadas não possuem mais da metade dos medicamentos prescritos.

O Componente Especializado, atende 59% do total de medicamentos prescritos desse grupo, mas quando analisado por tipo de medicamento, percebe-se que 69% dos tipos de medicamentos não são ofertados para os CID-10 dos pacientes. Devido ao alto custo dos medicamentos desse componente, a dificuldade de acesso pode provocar a não continuidade do tratamento ou um aumento nos processos judiciais[17].

Ao verificar a disponibilidade pelo componente básico via Remume dos medicamentos prescritos, é possível observar a discrepância de acesso entre os municípios representantes de cada região. Caxias do Sul, Passo Fundo e Santa Maria são municípios que sediam Unacons com Serviços de Oncologia Pediátrica, e ao avaliar o acesso dos medicamentos pelas suas Remumes apenas Caxias do Sul apresenta mais da metade dos medicamentos prescritos compreendidos em sua lista. Em relação ao número de pacientes e medicamentos prescritos, a região de Santa Maria possui o menor número de pacientes com a maior média de medicamentos prescritos para cada, demonstrando que possivelmente a região referenciou ao Hospital Universitário da região metropolitana pacientes com quadros clínicos complicados e mais graves.

Guerin, Rossoni e Bueno[18] descrevem que "itinerários terapêuticos representam os caminhos percorridos por indivíduos na tentativa de solucionar seus problemas de saúde". Um usuário ao possuir prescrição de medicamentos passa a se organizar conforme os itinerários terapêuticos para acessá-los e dar seguimento ao tratamento, quando por eventuais motivos esse acesso é dificultado, muitos interferentes no sucesso da terapia se apresentam ocasionando baixa adesão, piora na condição clínica e consequente aumento de custo para os serviços de saúde pela necessidade de manejos mais complexos, tempo de internação prolongado, aumento da quantidade de medicamentos prescritos, utilização de tecnologias em saúde mais caras[16,18].

A PNAF como política pública que prevê a estruturação da AF do país e norteia a distribuição de medicamentos a fim de garantir os princípios da universalidade, equidade e integralidade do Sistema Único de Saúde, organiza a Rename visando melhorar o acesso e o fluxo dos itinerários terapêuticos. A Rename tem um papel importante, pois age como barreira de segurança do paciente, orientando quanto aos medicamentos disponíveis para protocolos e tratamentos pelo setor público. Pela importância no processo do cuidado sua atualização periódica é necessária, assim como a atualização e disponibilização das Remumes, onde tais informações conduzirão a prescrições seguras e orientação dos usuários. Ainda há muito a estudar e analisar sobre a organização a AF no Estado e no país e seu impacto no tratamento de doenças como o câncer infanto-juvenil.

Com vistas na organização das RAS, o cuidado torna-se cada vez mais estruturado em todos os níveis de atenção por meio de equipes treinadas e políticas públicas instituídas[19]. É importante que os profissionais de saúde dessas redes conheçam a disponibilidade dos medicamentos em todos os níveis da AF para que tanto a prescrição como a orientação de acesso a terapia sejam elementos construtores de uma alta hospitalar responsável, garantindo a transferência do cuidado de forma eficaz e que os gestores de saúde conheçam a complexidade do tratamento ao elaborar as listas de medicamentos e elencar seus critérios de seleção dos mesmos.

Ao considerar estudo, pacientes que residem em distâncias maiores de um raio de 100 km do serviço de saúde tem maior dificuldade de acesso ao tratamento e conforme observado em relação a disponibilidade de medicamentos no Estado, há uma diferença considerável entre as Remumes representantes de cada região, fortalecendo a necessidade de mapear a demanda e a disponibilidade de cada município para traçar o perfil de acesso aos medicamentos para o tratamento do câncer infanto-juvenil[16].

O limitante deste estudo foi a falta de disponibilidade das Remumes de alguns municípios e a atualização das mesmas para consulta, assim como a coleta de dados retrospectivos de orientações farmacêuticas de alta hospitalar cujo os registros podem apresentar viés de informação coletada devido a dinâmica do atendimento a pacientes pediátricos em unidades de oncologia.

Conclui-se que mais são necessários para avaliar a disponibilidade de medicamentos para este perfil de pacientes, uma vez que observou-se diferenças importantes no acesso aos medicamentos conforme as macrorregiões do RS. O presente estudo busca qualificar a orientação de alta feita por farmacêuticos e também possibilitar trocas de informações pela equipe de saúde visando a adequação da prescrição para medicamentos que estejam disponíveis nos municípios e regiões de cada usuário. Essa troca além de qualificar a alta hospitalar, fornece segurança ao paciente frente a sua terapia, minimizando os interferentes causadores da má adesão e abandono do tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (BR). *Estimativa 2018*: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Inca; 2017.
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (BR). *Incidência, mortalidade e morbidade hospitalar por câncer em crianças, adolescentes e adultos jovens no Brasil*: informações dos registros de câncer e do sistema de mortalidade. Rio de Janeiro: Inca; 2016.
3. Vidal TJ, Moraes EL, Retto MPF, Silva MJS. Demandas judiciais por medicamentos antineoplásicos: a ponta de um iceberg? *Cienc Saude Colet*. 2017;22(8):2539-48.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.439, de 8 de dezembro de 2005: institui a Política Nacional de Atenção Oncológica: Promoção, Prevenção, Diagnóstico, Tratamento, Reabilitação e Cuidados Paliativos, a ser implantada em todas as unidades federadas, respeitadas as competências das três esferas de gestão. *Diário Oficial da União*. 9 dez 2005;1:80-1.
5. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (BR). *Onde tratar pelo SUS* [Internet]. Rio de Janeiro: Inca; 2019 [citado em 9 jun 2019]. Disponível em: https://www.inca.gov.br/onde-tratar-pelo-sus.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 874, de 16 de maio de 2013: institui a Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer na Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). *Diário Oficial da União*. 17 maio 2013;1:129-32.
7. Rio Grande do Sul. Secretaria Estadual de Saúde. *Plano Estadual de Saúde*: 2016/2019. Porto Alegre: Secretaria da Saúde; 2016.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 338, de 6 de maio de 2004: aprova a Política Nacional de Assistência Farmacêutica. *Diário Oficial da União*. 20 maio 2004 [citado em 9 jun 2019];1:52-3. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2004/res0338_06_05_2004.html.
9. Teixeira JPDS, Rodrigues MCS, Machado VB. Educação do paciente sobre regime terapêutico medicamentoso no processo de alta hospitalar: uma revisão integrativa. *Rev Gaucha Enferm*. 2012;33(2):186-96.
10. Boing AC, Bertoldi AD, Boing AF, Bastos JL, Peres KG. Acesso a medicamentos no setor público: análise de usuários do Sistema Único de Saúde no Brasil. *Cad Saude Publica*. 2013;29(4):691-701.
11. Reis RS, Silva NP, Santos MO, Oliveira JFP, Thuler LCS, Camargo B, et al. Características materno-fetais ao nascimento e leucemia precoce: um estudo populacional de caso-coorte. *J Pediatr (Rio J)*. 2017;93(6):610-8.
12. Schuch AZ, Zuckermann J, Santos MEF, Martinbiancho JK, Mahmud SDP. Reconciliação de medicamentos na admissão em uma unidade de oncologia pediátrica. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saude*. 2013;4(2):35-9.
13. Costa PQ, Lima JES, Coelho HLL. Prescrição e preparo de medicamentos sem formulação adequada para crianças: um estudo de base hospitalar. *Braz J Pharm Sci*. 2009;45(1):57-66.
14. Coelho HLL, Rey LC, Medeiros MSG, Barbosa RA, Fonseca SGC, Costa PQ. Uma comparação crítica entre a Lista de Medicamentos Essenciais para Crianças da Organização Mundial de Saúde e a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename). *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89(2):171-8.
15. Brasil. Ministério da Saúde. *Assistência farmacêutica em pediatria no Brasil*: recomendações e estratégias para a ampliação da oferta, do acesso e do Uso Racional de Medicamentos em crianças. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2017.
16. Grabois MF, Oliveira EXG, Carvalho MS. Access to pediatric cancer care in Brazil: mapping origin-destination flows. *Rev Saude Publica*. 2013;47(2):368-78.
17. Rover MRM, Peláez CMV, Faraco EB, Farias MR, Leite SN. Avaliação da capacidade de gestão do componente especializado da assistência farmacêutica. *Cienc Saude Colet*. 2017;22(8):2487-99.
18. Guerin GD, Rossoni E, Bueno D. Itinerários terapêuticos de usuários de medicamentos de uma unidade de Estratégia de Saúde da Família. *Cienc Saude Colet*. 2012;17(11):3003-10.
19. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (BR); Instituto Ronald McDonald. *Diagnóstico precoce do câncer na criança e no adolescente*. 2a ed. Rio de Janeiro: Inca; 2014.

Recebido: 11 abr, 2021
Aceito: 06 jun, 2022

https://doi.org/10.22491/2357-9730.119503

Metastasizing leiomyoma during pregnancy

Jéssica Souto Morlin[1], Altivo Manoel Luiz Neto[1], Anelise Mendes Melo[1], Marina Carvalho Paschoini[1], Luis Ronan Marquez Ferreira de Souza[2], João Henrique do Amaral[3], Eddie Fernando Candido Murta[1], Rosekeila Simões Nomelini[1]

Clin Biomed Res. 2022;42(3):282-284

1 Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Instituto de Pesquisa em Oncologia, Universidade Federal do Triângulo Mineiro. Uberaba, MG, Brasil.

2 Departamento de Radiologia, Universidade Federal do Triângulo Mineiro. Uberaba, MG, Brasil.

3 Serviço de Patologia Cirúrgica, Universidade Federal do Triângulo Mineiro. Uberaba, MG, Brasil.

Autor correspondente:
Rosekeila Simões Nomelini
rosekeila@terra.com.br
Instituto de Pesquisa em Oncologia, Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Universidade Federal do Triângulo Mineiro
Av. Getúlio Guaritá, s/n
38025-440, Uberaba, MG, Brasil.

ABSTRACT

Uterine leiomyoma is a benign tumor of myometrial tissue which affects women of reproductive age. Its prevalence increases with age and has a peak incidence at the age of forty. The term “metastasizing leiomyoma” refers to a tumor of dense connective tissue and smooth myometrial muscle cells located outside the uterus. This group of tumors can metastasize to different organs, the lung being its main focus. We present the case report of a 33-year-old female gravida 3, para 1, abortus 1, at 11 weeks of pregnancy, with pelvic masses. The diagnosis was metastasizing leiomyoma during pregnancy.

Keywords: *Leiomyoma; pregnancy; leiomyosarcoma*

INTRODUCTION

Uterine leiomyoma is a benign tumor originating from myometrial tissue that affects women of reproductive age[1]. Leiomyomas can metastasize to several organs, including skin, liver, vessels, and lung, with the lung being the main organ affected[2].

We report the case of a pregnant asymptomatic woman who presented two masses of large size, which were diagnosed as metastatic extrauterine leiomyomatosis.

CASE REPORT

A 33-year-old female was referred to the prenatal clinic with a pelvic mass. Ultrasonography showed topical gestation of 11 weeks, hypoechoic nodular image on the left posterolateral wall of the uterine body measuring 1.9 cm × 1.9 cm, and other clustered nodules adjacent to it, measuring 7.2 cm × 3.6 cm.

Magnetic resonance imaging of the pelvis (12 weeks) demonstrated a uterus showing lobulation in the left posterior margin, corresponding to nodular, circumscribed, subserous formation, heterogeneously hypointense on T2 and isointense on T1, measuring 1.9 cm × 1.7 cm × 1.4 cm, and uterus had 262 cm³. In the posterior compartment of the pelvis, numerous nodules were observed in the path of the wide ligament of heterogeneous signal, extending to the abdominopelvic transition, the largest measuring 3.0 cm. The gestational sac was topical. The diagnostic hypothesis was ligament nodules compatible with leiomyomas, but without being able to exclude leiomyosarcoma.

Magnetic resonance imaging of the abdomen showed a retroperitoneal lesion, located in the inframesocolic, para-aortic compartment, anterior to the left psoas muscle, in intimacy with the lower pole of the ipsilateral kidney. The lesion could correspond to peritoneal implantation or lymphadenomegaly, measuring 5.8 cm × 5.4 cm × 4.2 cm (Figure 1).

ISSN 2357-9730
CC BY

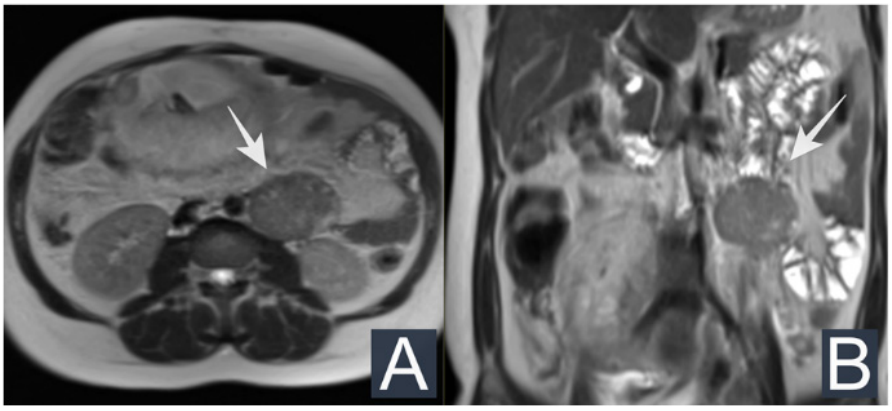


Figure 1: A: Axial turbo spin echo (TSE) plane, T2-weighted; and B: Coronal TSE plane, T2-weighted. The figures show a predominantly solid lesion (arrows), with a heterogeneous sign and partially defined contours. It is located in the retroperitoneum, along the pericaval chain. It presents a clear plane of cleavage with the aorta and with the left kidney.

At 33 weeks of pregnancy, a cesarean section was scheduled, with the birth of a female newborn weighing 1,515 g and Apgar score 7/8, who required orotracheal intubation. Careful evaluation of the abdominal cavity was performed, showing an adnexal mass on the left, with approximately 20.0 cm in its largest diameter, adhered to the left broad ligament, ovary, and fallopian tube. Another mass was seen in the para-aortic and left renal region, with approximately 10.0 cm in its largest diameter and closely related to the ureter. Careful resection of both masses was then performed, together with salpingo-oophorectomy on the left side. The surgical procedure did not present any complications.

The histopathological study of the surgical specimens revealed leiomyomas with an area of hydropic and hyaline degeneration, with no nuclear atypia, mitotic activity, or typical leiomyosarcoma necrosis. Immunohistochemistry confirmed the diagnosis of leiomyoma, noting the positivity for the progesterone receptor, which raises the possibility of an association between pregnancy and mass growth (Figure 2). The patient was instructed on the benignity of the diagnosis.

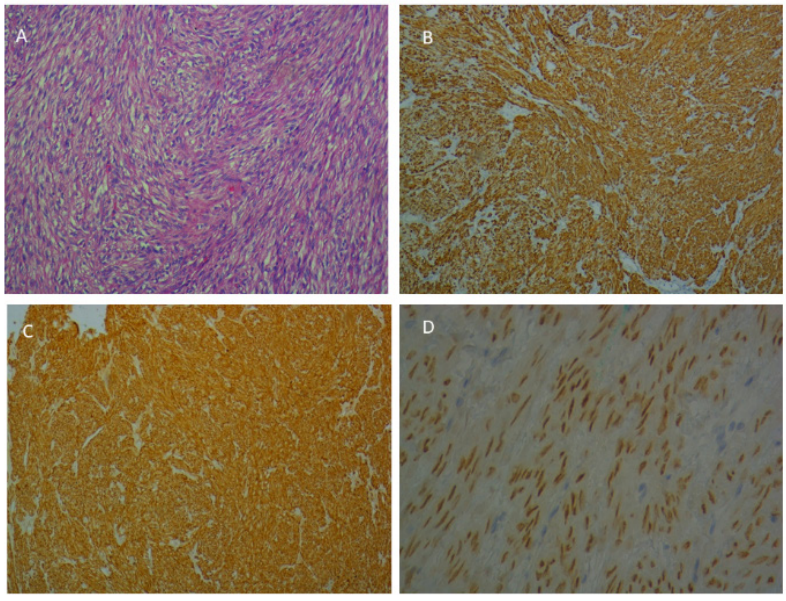


Figure 2: A: Hematoxylin-eosin (200×): spindle cells without atypia and in crossed fascicles; B: Immunohistochemistry with desmin marker (100×): cytoplasmic positivity; C: Immunohistochemistry with marker HHF35 (100×): cytoplasmic positivity; D: Immunohistochemistry with progesterone receptor marker (400×): nuclear positivity.

DISCUSSION

Benign metastasizing leiomyoma is an especially rare condition, with a few hundred cases described in the literature. It is more commonly found in premenopausal women who have undergone surgical procedures to treat leiomyomas, such as myomectomy or hysterectomy; however, this condition can occur in the absence of surgical procedures[3]. In general, it presents as multiple nodules or masses in the lungs (most frequent site) or in other extrauterine sites, such as the heart, bones, and lymph nodes[4]. When it appears in the pelvis and abdomen, it usually presents as one or two larger nodules close to the region of the round ligament or iliac veins[5]. Such a pattern can mimic metastases of malignant tumors, as was suspected in the case described above.

Currently, the most accepted theory is that different lesions appear as hematogenous metastases from benign tumors. However, some researchers believe that the foci show independent proliferation of smooth muscle cells. Even today, primary uterine lesions are considered to have unknown malignant potential, due to the limitations of current histopathological tests[4].

Benign metastasizing leiomyoma, as well as diffuse peritoneal leiomyomatosis, appears to present positive estrogen and progesterone receptors, which supports the hormonal hypothesis in the growth and spread of these tumors. Characteristics that increase the risk of metastasizing leiomyoma are still difficult to find. However, it was observed that tumor growth may be more advanced and the rate of degeneration may be higher in younger patients, related to the circulating estrogen level[6]. Other studies defend the importance of exposure to estrogen, due to presence of reports related to pregnancy and the use of oral contraceptive pills, with most of them showing resolution after removal of hormonal exposure[7]. The patient in the reported case presented an increase in tumor volume during pregnancy, and immunohistochemistry showed progesterone receptor positivity, raising the possibility of an association between pregnancy and mass growth, which corroborates the hormonal influence.

The case described was relevant due to the small number of cases of metastatic leiomyoma, especially because it is associated with retroperitoneal "metastasis" and occurrence during pregnancy. Therefore, the question arises about the importance of the study of leiomyomas with extrauterine manifestation, mainly with regard to their pathogenesis and rare presentations, in order to lead to increasingly early diagnoses and targeted therapies.

Acknowledgements

The authors wish to acknowledge the National Council for Scientific and Technological Development (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, CNPq), Uberaba's Teaching and Research Foundation (Fundação de Ensino e Pesquisa de Uberaba, FUNEPU), and the Minas Gerais Research Funding Foundation (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais, FAPEMIG).

Consent

Consent was obtained from the patient. The study was approved by the Research Ethics Committee of Universidade Federal do Triângulo Mineiro (protocol number 44159021.0.0000.5154).

Conflicts of Interest

The authors declare no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Marshall LM, Spiegelman D, Barbieri RL, Goldman MB, Manson JE, Colditz GA, et al. Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. *Obstet Gynecol*. 1997;90(6):967-73.
2. Chen S, Liu RM, Li T. Pulmonary benign metastasizing leiomyoma: a case report and literature review. *J Thorac Dis*. 2014;6(6):E92-8.
3. Pacheco-Rodriguez G, Taveira-DaSilva AM, Moss J. Benign metastasizing leiomyoma. *Clin Chest Med*. 2016;37(3):589-95.
4. Fasih N, Prasad Shanbhogue AK, Macdonald DB, Fraser-Hill MA, Papadatos D, Kielar AZ, et al. Leiomyomas beyond the uterus: unusual locations, rare manifestations. *Radiographics*. 2008;28(7):1931-48.
5. Stenberg S, Antonioli DA, Carter D, Mills SE, Oberman HA, editors. *Diagnostic surgical pathology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
6. Barnaś E, Raś R, Skręt-Magierło J, Wesecki M, Filipowska J, Książek M, et al. Natural history of leiomyomas beyond the uterus. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(25):e15877.
7. Bekkers RL, Willemsen WN, Schijf CP, Massuger LF, Bulten J, Merkus JM. Leiomyomatosis peritonealis disseminata: does malignant transformation occur? A literature review. *Gynecol Oncol*. 1999;75(1):158-63.

Received: Oct 25th, 2021
Accepted: May 27th, 2022

https://doi.org/10.22491/2357-9730.118642

Case Report

Kartagener's syndrome: a case report

Nathalia Branco Schweitzer Mendes[1], Renata Marim da Silveira[1], Tomás Zanetti Milani[1], Trévor Ragnini Testa[1], Vicente Oliviecki Mecca[1], Vitória Razera Bordignon[1], Yasmynni Weis Escher[1]

ABSTRACT

Kartagener's syndrome is a subset of primary ciliary dyskinesia, an autosomal recessive inherited disease, and is characterized by the triad of chronic sinusitis, bronchiectasis, and *situs inversus*. This paper reports the case of a 27-year-old female presenting with dyspnea on medium exertion, accompanied by chronic cough, non-productive or with clear expectoration. She had recurrent pneumonia until 15 years of age and underwent a lobectomy in the lower lobe of the left lung, probably due to bronchiectasis. Chest computed tomography showed *situs inversus totalis*, signs of previous surgical manipulation, and mild bronchial thickening. Computed tomography of the paranasal sinuses showed signs of chronic sinusitis due to a probable ciliary kinesis disorder. These finding suggest the diagnosis of Kartagener's syndrome. The prognosis reveals a slow rate of decline in lung function. However, repeated or chronic infections can negatively influence the quality of life of these patients.

Keywords: *Kartagener's syndrome; dextrocardia; bronchiectasis; sinusitis; ciliary motility disorders*

Clin Biomed Res. 2022;42(3):285-288

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

Corresponding author:
Trévor Ragnini Testa
trttrevor@gmail.com
Universidade de Passo Fundo
Avenida Brasil Oeste, 1003
99025-002, Passo Fundo, RS, Brasil.

INTRODUCTION

Kartagener's syndrome was first recognized in 1933 and is characterized by the triad of *situs inversus*, bronchiectasis, and chronic sinusitis, being the most frequent type of primary ciliary dyskinesia (PCD)[1], which is an autosomal recessive disorder characterized by immotile, dysmotile, or absent cilia[2]. There is a considerable variation in clinical presentation, but the most common features are recurrent upper and lower respiratory diseases. *Situs inversus*, when present in patients with PCD, usually occurs as a complete inversion of the circulatory system and viscera; however, it does not add serious adverse health consequences[3]. The diagnosis of chronic sinusitis and bronchiectasis is suspected by clinical symptoms and can be confirmed through imaging tests such as plain radiography and computed tomography (CT)[4,5].

There is no gold standard diagnostic test established. A history of neonatal respiratory distress, persistent cough, chronic nasal congestion, rhinorrhea, otitis media, and signs of laterality indicating *situs inversus* should raise a strong clinical suspicion about the condition[3]. The prognosis reveals a slow rate of decline in lung function. The patients with the syndrome commonly lead an active life and have a normal life expectancy. However, repeated or chronic infections can negatively influence the quality of life of these patients[6].

Normal ciliary function is required to determine the laterality of the heart and abdominal contents during fetal development; in the absence of ciliary motility, the laterality occurs randomly. Poor function of the nodal cilia during embryonic development explains why dextrocardia and *situs inversus* occur in approximately half of the patients in whom PCD is identified[7].

The following case aims to highlight findings present in Kartagener's syndrome, both because of the difficulty in establishing its diagnosis and because of its rarity.

CC BY

CASE PRESENTATION

A 27-year-old female presented with dyspnea on medium exertion, accompanied by chronic cough, non-productive or with clear expectoration. Pulmonary auscultation showed bilateral lung apex wheezing.

She had a long history of airway diseases, with recurrent pneumonia until 15 years of age. In 2012, she performed a lobectomy in the lower lobe of the left lung, but was unable to state the reason for the lobectomy; we infer to be areas of bronchiectasis. The patient was also asthmatic.

In the investigation, spirometry suggested mild obstructive ventilatory disorder with response to bronchodilators, confirming the diagnosis of asthma. Chest CT showed *situs inversus totalis* (Figure 1), signs of previous surgical manipulation, and mild bronchial thickening (Figure 2). CT of the paranasal sinuses showed signs of chronic sinusitis due to a probable ciliary kinesis disorder (Figure 2).

Clinical and tomographic findings, consisting of chronic sinusitis due to a probable ciliary kinesis disorder, *situs inversus totalis*, and bronchial thickening, suggested the diagnosis of Kartagener's syndrome.

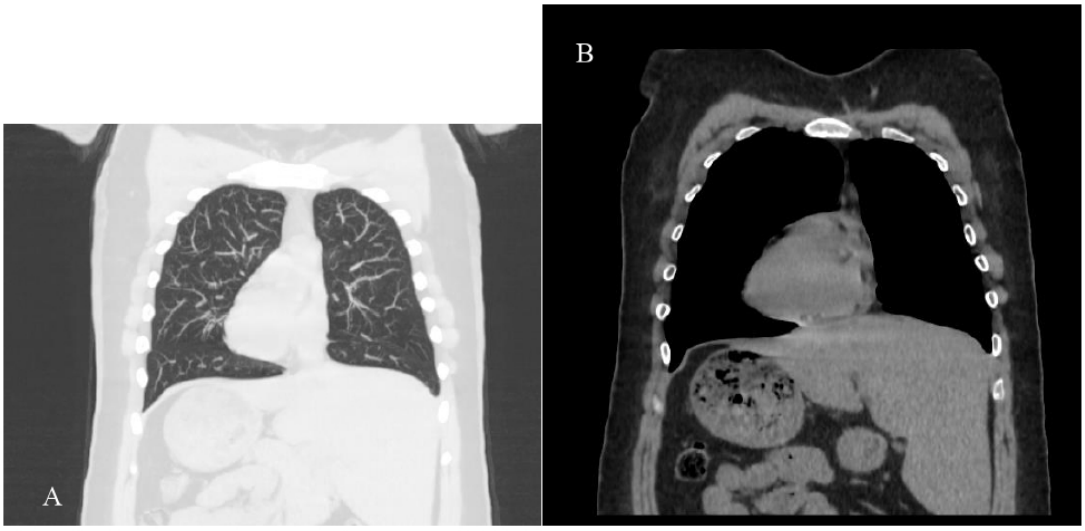


Figure 1: Chest computed tomography. A: Mediastinal window, coronal section; B: Parenchymal window, coronal section.
Source: The authors.

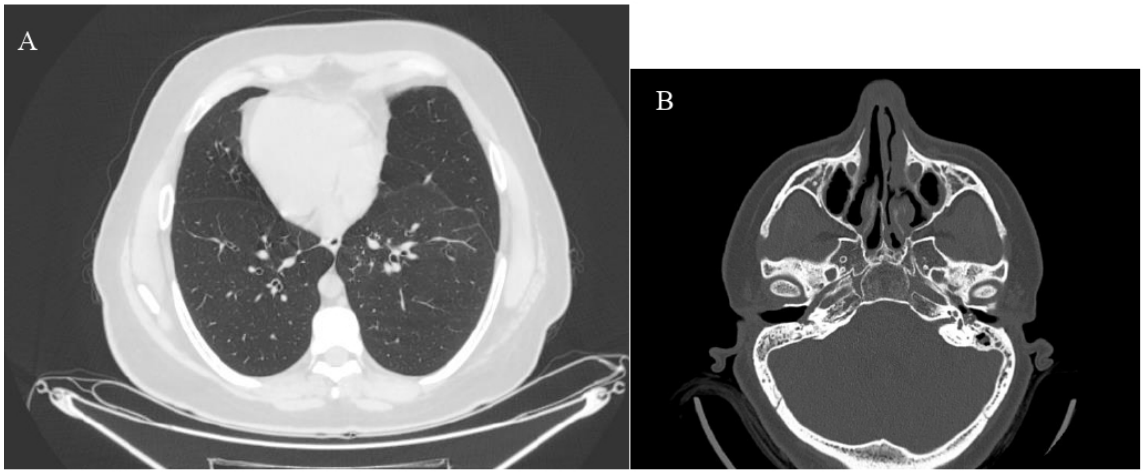


Figure 2: A: Chest computed tomography, parenchymal window, axial section; B: Computed tomography of the paranasal sinuses, axial section.
Source: The authors.

DISCUSSION

PCD is a genetic disease of an autosomal recessive character, characterized by ciliary dysfunction, which changes the frequency and/or pattern of ciliary beat, resulting in impaired mucociliary clearance, leading to chronic infections and inflammation[8,9]. PCD has subgroups, one of which consists of chronic sinusitis, bronchiectasis, and *situs inversus*, components of the triad that characterizes Kartagener's syndrome. The *situs inversus* is explained by the need for ciliary function in the embryological development of cardiac laterality, occurring in 50% of cases in patients with PCD[2,10].

The upper respiratory tract is commonly involved with rhinosinusitis and otitis media, which account for much of the associated morbidity in childhood. In the lower respiratory tract, symptoms manifest as chronic productive cough, an attempt to compensate for the lack of effective mucociliary clearance; if this compensation does not occur, the patient is susceptible to recurrent episodes of pneumonia or bronchitis. As the disease progresses, new clinical manifestations arise, one of which is bronchiectasis. Over time, there may be a decline in lung function, showing a decrease in forced expiratory volume in 1 second (FEV1), leading to chronic respiratory failure and even lung failure, requiring a transplant. Regarding fertility, men, due to the deficiency in the motility of the sperm, end up infertile; women may have reduced fertility, due to ciliary abnormalities in the fallopian tubes, which hinder the passage of egg cells, predisposing to ectopic pregnancy[8].

There are several differential diagnoses that make early diagnosis of PCD difficult. Among them are respiratory distress neonatal, laterality defects, cystic fibrosis, asthma, allergic rhinitis, immunodeficiencies, interstitial lung disease, and idiopathic bronchiectasis[8].

Regarding the triad of Kartagener's syndrome, the diagnosis of chronic sinusitis and bronchiectasis is suspected by clinical symptoms and can be confirmed through imaging exams, which can show: mucosal thickening or partial or complete opacification of the paranasal sinuses on plain radiography and polyps in the nasal cavity or middle meatus on CT[4,5]. *Situs inversus* does not have serious adverse consequences of its own and is generally not detected until a chest X ray is obtained. This finding becomes a very useful sign when associated with PCD[11]. Generally, the diagnosis of Kartagener's syndrome is late, mainly because bronchiectasis is not present at birth and is less prevalent in young people, making it difficult to suspect the condition. Treatment and support for chronic sinusitis, otitis media, infertility, and the other manifestations of PCD are individualized. For exacerbations of chronic lung disease, management is based, in part, on the experience of patients with cystic fibrosis and other forms of bronchiectasis[12]. The prognosis demonstrates a slow decline in lung function, although recurrent or chronic infections negatively impact the quality of life[6].

While there is no gold standard diagnostic test, physicians can rely on ancillary tests to guide clinical suspicion. Through the prophylaxis and treatment of complications, a better quality of life is possible for the patients. Finally, the maturation of promising new diagnostic methods is still awaited.

Conflicts of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

REFERENCES

1. Parras García de León N, Sacristán Bou L, Ordoñez Dios I, García Carreño E. Repeated respiratory infections in a patient with Kartagener's syndrome. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2020;55(1):54-5.
2. Butterfield R. Primary ciliary dyskinesia. *Pediatr Rev*. 2017;38(3):145-6.
3. Torgersen J. Transposition of viscera – bronchiectasis and nasal polyps: a genetical analysis and a contribution to the problem of constitution. *Acta Radiol*. 1947;28(1):17-24.
4. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, Brook I, Ashok Kumar K, Kramper M, et al. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;152(2 Suppl):S1-39.
5. Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD, De Soyza A, Elborn JS, Floto RA, et al. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax*. 2019;74(Suppl 1):1-69.
6. Davis SD, Rosenfeld M, Lee HS, Ferkol TW, Sagel SD, Dell SD, et al. Primary ciliary dyskinesia: longitudinal study of lung disease by ultrastructure defect and genotype. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(2):190-8.
7. Stillwell PC, Wartchow EP, Sagel SD. Primary ciliary dyskinesia in children: a review for pediatricians, allergists, and pediatric pulmonologists. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2011;24(4):191-6.
8. Leigh MW, Pittman JE, Carson JL, Ferkol TW, Dell SD, Davis SD, et al. Clinical and genetic aspects of primary ciliary dyskinesia/ Kartagener syndrome. *Genet Med*. 2009;11(7):473-87.
9. Olm MAK, Caldini EG, Mauad T. Diagnóstico de discinesia ciliar primária. *J Bras Pneumol*. 2015;41(3):251-63.
10. Mirra V, Werner C, Santamaria F. Primary ciliary dyskinesia: an update on clinical aspects, genetics, diagnosis, and future treatment strategies. *Front Pediatr*. 2017;5:135.

11. Afzelius BA, Stenram U. Prevalence and genetics of immotile-cilia syndrome and left-handedness. *Int J Dev Biol*. 2006;50(6):571-3.

12. Barbato A, Frischer T, Kuehni CE, Snijders D, Azevedo I, Baktai G, et al. Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. *Eur Respir J*. 2009;34(6):1264-76.

Received: Sep. 22nd, 2021
Accepted: Mai 15th, 2022

https://doi.org/10.22491/2357-9730.121883

Case Report

Multiple cutaneous telangiectasias after the use of trastuzumab: a case report

Mariele Bevilaqua[1], Luyze Homem de Jesus[2], Iago Gonçalves Ferreira[1,3], Gustavo Bottene Ribolli[3], Carlos Eugenio Santiago Escovar[1]

ABSTRACT

We aim to report a particular case of cutaneous telangiectasias on the arms after immunotherapy with trastuzumab plus paclitaxel to treat breast cancer. New oncology therapies reflect a major advance in cancer treatment. They greatly increase survival; however, they still cause certain adverse cutaneous events that should be taken into account for their proper management.

Keywords: *Antineoplastic agents; side effect; vascular skin disease; dermatology; medical oncology; breast cancer*

Clin Biomed Res. 2022;42(3):289-291

1 Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil.

2 Universidade Luterana do Brasil. Canoas, RS, Brasil.

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

Autor correspondente:
Mariele Bevilaqua
dramarielebevilaqua@gmail.com
Serviço de Dermatologia, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre
Avenida Independência, 75
90035-074, Porto Alegre, RS, Brasil.

INTRODUCTION

The amplification of available treatments for breast cancer with overexpressed HER2 has considerably decreased with recurrence rates of this disease[1,2]. Trastuzumab, a monoclonal antibody developed against HER2, is administered as an adjuvant or neoadjuvant treatment, being responsible for the great advance in the prognosis of breast cancers and improving results in terms of overall survival[2,3]. However, the medication is responsible for the emergence of adverse effects, including skin conditions such as cutaneous telangiectasias[4].

CASE REPORT

A 42-year-old woman presenting with obesity, dyslipidemia, fibromyalgia, and anxiety disorder was diagnosed with breast cancer in clinical stage IIA (invasive breast carcinoma, with 2 to 5 cm diameter, which has no spread to the axillary lymph nodes), initially treated with left breast sectorectomy and sentinel lymph node biopsy. Immunohistochemistry showed human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) overexpression. Adjuvant therapy was performed with adriamycin plus cyclophosphamide protocol followed by taxol plus herceptin, with excellent tolerance. She denied using drugs other than sertraline, bupropion and mirabegron, as well as frequent alcohol consumption, liver disease, rosacea, or recent topical corticosteroid use.

After 42 days of using trastuzumab, multiple asymptomatic lesions appeared, and she was referred to our dermatology service. On examination, she presented brownish erythematous patches with telangiectasias on the antebrachial region of the upper limbs (Figure 1). The patient underwent a complete screening for other potential systemic adverse effects. She denied lesion discomfort during treatment and, therefore, the adverse effect was not considered and the therapy continued.

Sibaud et al.[5] presented five cases of cutaneous and mucosal telangiectasia associated with ado-trastuzumab emtansine, used in metastatic breast cancer. The time between the initial medication and telangiectasias varied from 2 to 14 months, and they were located on the trunk, back, chest, palms, and arms[5]. Clinically and histologically, these findings represent signs of vascular ectasias (Figure 2). The triggering role of trastuzumab in induction of these cutaneous lesions is supported by the temporal relationship between lesion

CC BY

development and drug exposure, the similarity of lesions across other case reports in the literature, and a lack of other common exposures in this patient[5]. The development of telangiectasias is described in association with other drugs, such as calcium channel blockers and lithium, which were never used by the patient in question[5]. To our knowledge, this was the first case of cutaneous telangiectasias reported in association with trastuzumab plus paclitaxel.

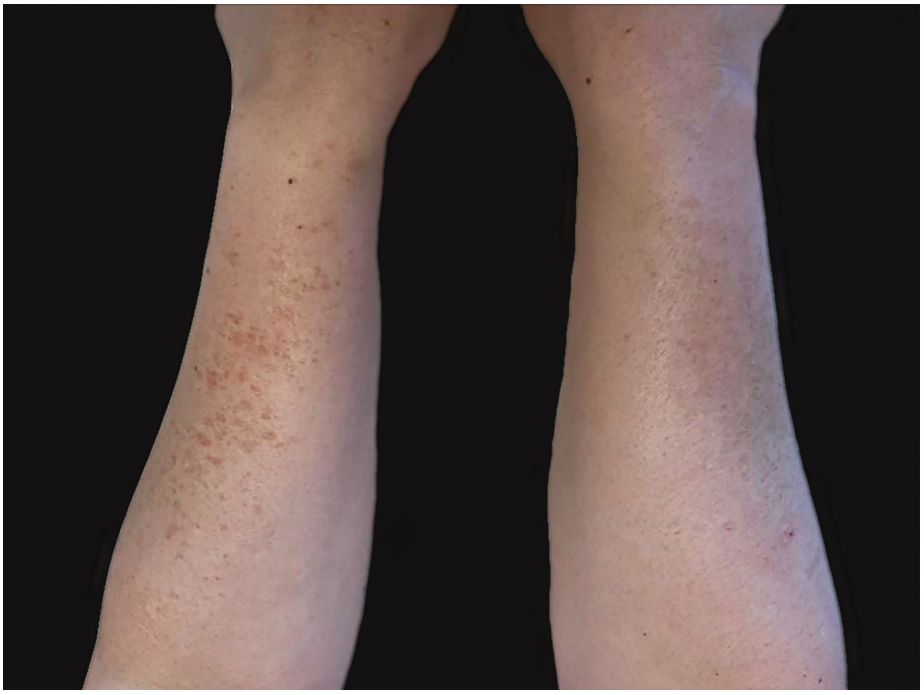


Figure 1: Brownish erythematous patches on the antebrachial region of the upper limbs.

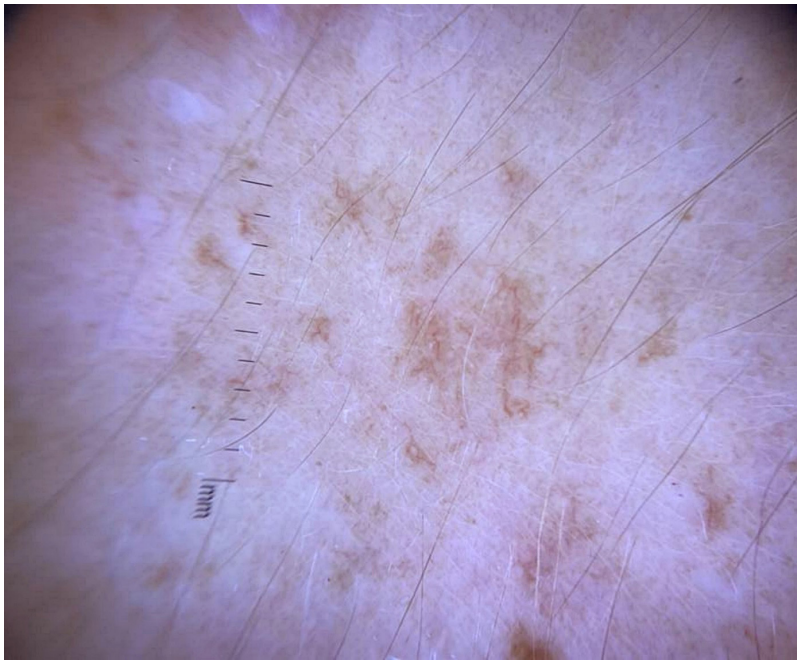


Figure 2: Manual dermoscopy (10×), polarized light (Dermlite DL4W – 3Gen®) – Spider telangiectasias on a brownish macular base on the antebrachial region of the upper limbs.

CONCLUSION

New oncology therapies reflect a major advance in cancer treatment. They greatly increase survival; however, they still cause adverse cutaneous events that should be taken into account for their proper management. New reports and the following of the case may bring us further explanations.

REFERENCES

1. Ruiz-Rivero J, Horcajada-Reales C, Tardío JC, Borbujo-Martínez JM. Multiple spider telangiectasias in a breast cancer patient on T-DM1 treatment. *An Bras Dermatol*. 2018;93(6):938-9.
2. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, Azambuja E, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet*. 2017; 389(10075):1195-205.
3. Kirova YM, Caussa L, Granger B, Savignoni A, Dendale R, Campana F, et al. Évaluation monocentrique de la tolérance de l'association concomitante de trastuzumab et de radiothérapie. *Cancer Radiother*. 2009;13(4):276-80.
4. Peuvrel L, Bregeon B, Saint-Jean M, Quéreux G, Frénard C, Khammari A, et al. First case of trastuzumab emtansine-associated hemorrhagic telangiectasias treated with propranolol. *Dermatol Ther*. 2019;32(1):e12756.
5. Sibaud V, Niec RE, Schindler K, Busam KJ, Roché H, Modi S, et al. Ado-trastuzumab emtansine-associated telangiectasias in metastatic breast cancer: a case series. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;146(2):451-6.

Received: Jan 27th, 2022
Accepted: Mai 21st, 2022

https://doi.org/10.22491/2357-9730.121886

Síndrome de Stewart-Treves no membro inferior com apresentação exuberante: Relato de caso

Profuse Stewart-Treves syndrome in the right leg: a case report

Mariana de Oliveira Krapf[1], Elisângela de Quevedo Welter[1], Flávia Pereira Reginatto[1], Josiane Borges Stolfo[2]

Clin Biomed Res. 2022;42(3):292-295

1 Serviço de Dermatologia, Universidade Federal da Fronteira Sul. Passo Fundo, RS, Brasil.

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

Autor correspondente:
Mariana de Oliveira Krapf
marianakrapf@gmail.com
Serviço de Dermatologia,
Universidade Federal da
Fronteira Sul
Rua Teixeira Soares, 808
99010-080, Passo Fundo, RS, Brasil.

RESUMO

A Síndrome de Stewart-Treves é uma rara condição onde um angiossarcoma se desenvolve sobre área de linfedema crônico. Afeta mais frequentemente os membros superiores e representa 5% dos casos de angiossarcoma. Apesar de ser mais comum em mulheres submetidas a mastectomia radical e esvaziamento axilar por neoplasia de mama, pode ocorrer a partir de linfedema de outras etiologias. Clinicamente as lesões são caracterizadas por nódulos únicos ou múltiplos de cor avermelhada ou azulada no estágio inicial e, em estágio avançado, podem evoluir para massas hemorrágicas e até gangrena. O prognóstico é ruim e a conduta cirúrgica com excisão ampla ou amputação oferecem uma maior chance de sobrevida. Relata-se um caso de Síndrome de Stewart-Treves na perna direita, apresentando-se de forma exuberante e com acometimento de linfonodos pélvicos e abdominais.

Palavras-chave: *Linfangiossarcoma; angiossarcoma; linfedema*

ABSTRACT

Stewart-Treves syndrome is a rare condition characterized by the development of an angiosarcoma at sites of chronic lymphedema. It most often affects the upper limbs and accounts for 5% of cases of angiosarcoma. Although the syndrome is more common in women undergoing radical mastectomy and axillary dissection for breast cancer, it may result from lymphedema of other etiologies. Clinically, the lesions are characterized by single or multiple bluish-red nodules in the early stage and may progress to hemorrhagic masses and even gangrene in advanced stages. The prognosis is poor, and surgical management with wide excision or amputation offers a greater chance of survival. We report a case of profuse Stewart-Treves syndrome in the right leg, with involvement of pelvic and abdominal lymph nodes.

Keywords: *Lymphangiosarcoma; angiosarcoma; lymphedema*

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Stewart-Treves (SST) é uma entidade rara caracterizada por um angiossarcoma que se desenvolve em área de linfedema crônico[1]. Originalmente descrita em mulheres com câncer de mama submetidas a mastectomia radical com esvaziamento axilar por Fred W. Stewart e Norman Treves em 1948, o termo Síndrome de Stewart-Treves pode ser aplicado amplamente ao linfangiossarcoma que se desenvolve a partir de linfedema congênito ou adquirido[1-3]. A sua incidência varia entre 0,07% e 0,45% em pacientes que sobrevivem pelo menos 5 anos após mastectomia radical e 90% dos casos ocorrem após mastectomia e em membros superiores, sendo rara a ocorrência nos membros inferiores, como é o caso desse relato[3-5]. A histopatologia e a imuno-histoquímica são fundamentais no diagnóstico

ISSN 2357-9730

CC BY

da SST[5]. Por se tratar de patologia com prognóstico reservado, alta taxa de recorrência local e metástase à distância, é de extrema importância que o diagnóstico seja feito precocemente[2].

APRESENTAÇÃO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 63 anos, do lar, hipertensa e diabética, procura atendimento por lesão em membro inferior direito há 1 ano, com aumento nos últimos 4 meses. Referia história prévia de linfedema de causa desconhecida no membro acometido há mais de 5 anos. Ao exame físico, apresentava pápulas violáceas confluentes sobre placa arroxeada com superfície elevada e irregular, com drenagem de secreção linfática e purulenta, acometendo toda face extensora da perna direita (Figura 1). Realizou exames laboratoriais sem alterações e exame anatomopatológico que evidenciou neoplasia constituída por células ovais e ocasionalmente fusiformes, infiltrando a derme com formação de canais vasculares com "células flutuantes" no lúmen desses canais, com presença de 7 mitoses/10 CGA (campos de grande aumento) e necrose. A imuno-histoquímica corou positivo para os anticorpos vimentina, CD34 (Cluster of Differentiation 34), FLI-1 (Friend Leukemia Virus Integration 1) e EMA (Epithelial Membrane Antigen) (Figura 2), favorecendo o diagnóstico de angiossarcoma de alto grau. A tomografia de tórax não mostrou alterações e a tomografia de abdome evidenciou aumento numérico e volumétrico de linfonodos pélvicos em cadeia ilíaca direita e linfonodos de dimensões aumentadas no retroperitônio, abaixo dos hilos renais, para-aórticos e retroaórticos. Ressonância nuclear magnética da perna mostrou infiltração dos planos cutâneos e subcutâneos comprometendo toda a circunferência do terço médio e inferior da perna, sem expansão aos planos musculares. Paciente optou por tratamento não cirúrgico inicialmente e foi submetida a quimioterapia com Paclitaxel por 5 ciclos. Devido a quadro de neutropenia febril e pouca resposta ao tratamento, foi realizada amputação do membro. Segue em acompanhamento com a oncologia.



Figura 1: Placa de coloração arroxeada com pápulas violáceas confluentes sobre sua superfície, acompanhada de secreção linfática e purulenta, acometendo face anterior da perna direita em quase toda sua extensão.

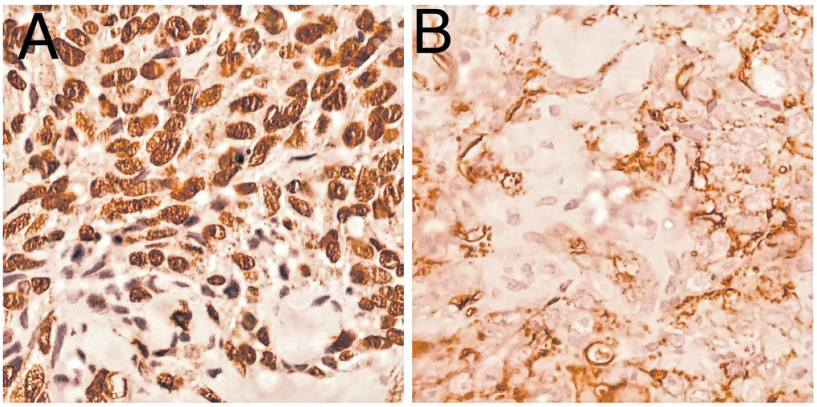


Figura 2: Estudo imuno-histoquímico demonstrando (A) positividade para marcador FLI-1 (100×) e (B) positividade para marcador CD34 (100×).

DISCUSSÃO

O angiossarcoma é um tumor vascular raro que tem sua origem nas células endoteliais vasculares e compreende 1-2% dos sarcomas de tecido mole[6,7]. Pode acometer a pele de três formas diferentes: associado a linfedema crônico, que consiste na SST e representa 5% dos casos de angiossarcoma; induzido por radiação e forma cutânea primária, que ocorre quando não há história prévia de linfedema ou radioterapia[2,8]. Embora a SST tenha sido descrita principalmente após cirurgias de mastectomia radical, ela pode ocorrer também a partir de linfedema congênito ou adquirido, como em casos de trauma, filariose, linfoma idiopático, estase venosa, obesidade mórbida, ulcerações em membro inferior e invasão da região inguinal devido a neoplasia de pênis e colo uterino. Edema cardiogênico ou edema causado por doença renal não estão associados à síndrome[9]. Quanto à etiologia, é aceito que o linfedema possa induzir ao angiossarcoma, porém ainda é desconhecido o mecanismo exato pelo qual isso acontece. As hipóteses mais aceitas são de que a imunodeficiência local decorrente do linfedema crônico possa estar envolvida na oncogênese da SST e que o acúmulo de fluido nos tecidos dos membros afetados rico em proteínas e fatores de crescimento poderia estimular a formação de vasos linfáticos, vasos sanguíneos colaterais e por fim de neoplasias[5,9,10]. Clinicamente o linfangiossarcoma apresenta-se como placas ou nódulos eritemato-violáceos, cutâneos e subcutâneos, únicos ou múltiplos que em casos mais avançados podem coalescer e se tornar polipóides sobre a área de linfedema e ulcerar, levando a infecção e sangramento, como na paciente do caso descrito, onde já no primeiro atendimento apresentava tumoração de grande extensão e volume no membro acometido[2,3,5]. O diagnóstico é baseado na histopatologia que tem como principais achados os espaços vasculares irregulares com tamanhos variados, revestidos por células poligonais, com núcleos hipercromáticos e pleomórficos e células tumorais redondas a ovoides[1,10]. Como são neoplasias pouco diferenciadas, frequentemente necessitam complementação diagnóstica com imuno-histoquímica que apresenta positividade para marcadores de células endoteliais, tais como fator VIII, vimentina, FLI-1, CD34 e CD31[1,3,11]. A SST apresenta um prognóstico ruim e está sujeita a metástases à distância e recorrência local[9]. A disseminação ocorre no tecido subcutâneo e as metástases acontecem por via hematogênica e podem atingir qualquer órgão, sendo os pulmões e ossos os mais acometidos[10]. Após o diagnóstico da doença, a sobrevida é de cerca de 2,5 anos[9]. O tratamento cirúrgico com amputação precoce ou ampla excisão é o que oferece melhor chance de sobrevida a longo prazo, sendo preferível a amputação. Quimioterapia e radioterapia podem ser opções para casos inoperáveis ou que recusem a cirurgia. Considerando os resultados decepcionantes da terapia atual, medidas como o seguimento regular de pacientes com linfedema de longa duração, pacientes pós mastectomia radical e ressecção radical para câncer de colo de útero, devem ser encorajadas para prevenir o atraso no diagnóstico[9,11]. Apesar de a SST ser uma condição rara, é essencial que seu diagnóstico seja realizado precocemente devido à sua alta morbidade e mortalidade. Um curto espaço de tempo entre a suspeição, a realização da biópsia e o encaminhamento para equipe multidisciplinar são altamente recomendados para um tratamento ideal[9]. Dessa forma, alertamos que o diagnóstico deve ser sempre aventado em lesões sobre membro cronicamente edemaciado.

REFERÊNCIAS

1. Berebichez-Fridman R, Deutsch YE, Joyal TM, Olvera PM, Benedetto PW, Rosenberg AE, et al. Stewart-Treves syndrome: a case report and review of the literature. *Case Rep Oncol*. 2016;9(1):205-11.

2. Veiga RRG, Nascimento BAM, Carvalho AH, Brito AC, Bittencourt MJS. Stewart-Treves syndrome of the lower extremity. *An Bras Dermatol*. 2015;90(3 Suppl 1):S232-4.

3. Sharma A, Schwartz RA. Stewart-Treves syndrome: pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(6):1342-8.

4. Murgia RD, Gross GP. *Stewart-Treves syndrome*. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2021.

5. Vojtíšek R, Sukovská E, Kylarová M, Kacerovská D, Baxa J, Divišová B, et al. Stewart-Treves syndrome: case report and literature review. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2020;25(6):934-8.

6. Gontijo LM, Machado ECFA, Oliveira AHK, Martins LS, Brandi Filho LA, Santos FBC. Angiossarcoma cutâneo exuberante na face. *Surg Cosmet Dermatol*. 2018;10(3 Supl 1):61-4.

7. Martinez DAS, Lyra MR, Cuzzi T, Macedo PM, Lima RB, Martins CJ. Angiossarcoma do couro cabeludo: relato de caso. *Medicina (Ribeirao Preto)*. 2017;50(2):134-8.

8. Fleury LFF Jr, Sanches JA Jr. Sarcomas cutâneos primários. *An Bras Dermatol*. 2006; 81(3):207-21.

9. Wang LL, Cui LF, Gao Y, Jiang ZC. Clinicopathologic features of Stewart-Treves syndrome. *Int J Clin Exp Pathol*. 2019;12(3):680-8.

10. Pereira ESP, Moraes ET, Siqueira DM, Santos MAS. Stewart-Treves syndrome. *An Bras Dermatol*. 2015;90(3 Supl 1):S229-31.

11. Silva ER, Cavalcante EF, Ferreira FVA, Soares LRC, Juaçaba SF, Ximenes RA. Sídrome de Stewart Treves: relato de caso. *RBGO*. 2003;25(3):211-4.

Recebido: 28 jan, 2022
Aceito: 13 jul, 2022

https://doi.org/10.22491/2357-9730.123192

Pityriasis rosea-like rash after COVID-19 vaccination with Oxford-AstraZeneca: a possible trigger?

Fernando Eibs Cafrune[1], Marina Resener de Morais[2], Mariele Bevilaqua[3], Luyze Homem de Jesus[4]

ABSTRACT

Scholars around the world have dedicated themselves to developing an effective vaccine against SARS-CoV-2. However, vaccines have produced adverse effects in some patients. We report the case of a 44-year-old man who developed a pruritic papulosquamous rash on the trunk with a characteristic pattern known as Christmas tree after receiving the first dose of the Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine, similar to pityriasis rosea (PR). He had no previous symptoms of viral infection and tested negative for neutralizing antibodies (enzyme immunoassay) against COVID-19. There are few reports in the literature about the relationship between the onset of cutaneous adverse reactions and the Oxford-AstraZeneca vaccine, therefore, the dissemination of this case is of paramount importance.

Keywords: *Pityriasis rosea; COVID-19; vaccine*

Clin Biomed Res. 2022;42(3):296-298

1 Hospital Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil.

2 Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil.

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

4 Universidade Luterana do Brasil. Canoas, RS, Brasil.

Autor correspondente:
Fernando Eibs Cafrune
fcafrune@gmail.com
Hospital Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre
Rua Coronel Pacheco, 641, sala 902
Torres, RS, Brasil.

INTRODUCTION

Since the beginning of the COVID-19 pandemic, scholars around the world have dedicated themselves to developing an effective vaccine against SARS-CoV-2. However, despite being effective, current vaccines have produced adverse effects in some patients[1]. Some case reports and series have been published about cutaneous manifestations associated with COVID-19 and its vaccines[2]. Identified lesions were classified as acral areas of erythema with vesicles or pustules, other vesicular eruptions, urticarial lesions, maculopapular eruptions, and livedo or necrosis[2]. In this case, we report the onset of an unusual pityriasis rosea (PR)-like rash after the first dose of the Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine.

CASE REPORT

An otherwise healthy 44-year-old man developed a pruritic papulosquamous rash on the trunk with a herald patch and subsequent Christmas tree pattern. The rash progressed with involvement of the upper extremities, armpit, and flanks, extending to the arms and proximal areas of the thighs (Figure 1A, 1B). After 7 days, the lesions showed mild inner collarette scaling (Figure 2A). Thirty days before rash onset, the patient had received the first dose of the Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine. He denied the presence of other symptoms or viral infections in the last 6 months. Eight months earlier, he tested negative for SARS-CoV-2 (total serum immunoglobulin levels). After vaccination, he tested negative for neutralizing antibodies (enzyme immunoassay). Histopathology was compatible with PR and showed spongiosis, focal parakeratosis, perivascular lymphocytic infiltrate, and the presence of extravasated red blood cells within the dermis and epidermis (Figure 2B). Laboratory tests were normal (complete blood count, white blood cell count,

ISSN 2357-9730

CC BY

and liver and kidney function tests). The patient tested negative for syphilis, HIV, and hepatitis B and C. The type 1 and type 2 HSV IgM tests were negative, but the IgG test was positive. The clinical course lasted approximately 20 days, with complete remission after treatment with acyclovir and prednisone. The patient received the second dose of the vaccine and did not have recurrence of skin manifestations. The patient chose not to receive the third dose of the COVID-19 vaccine.

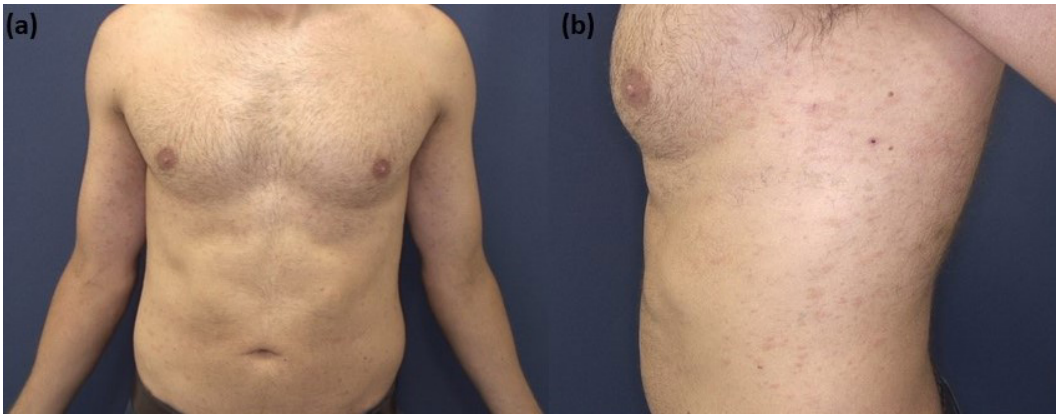


Figure 1: Generalized erythematous papules and plaques with a Christmas tree pattern on the trunk and upper extremities (A, B).

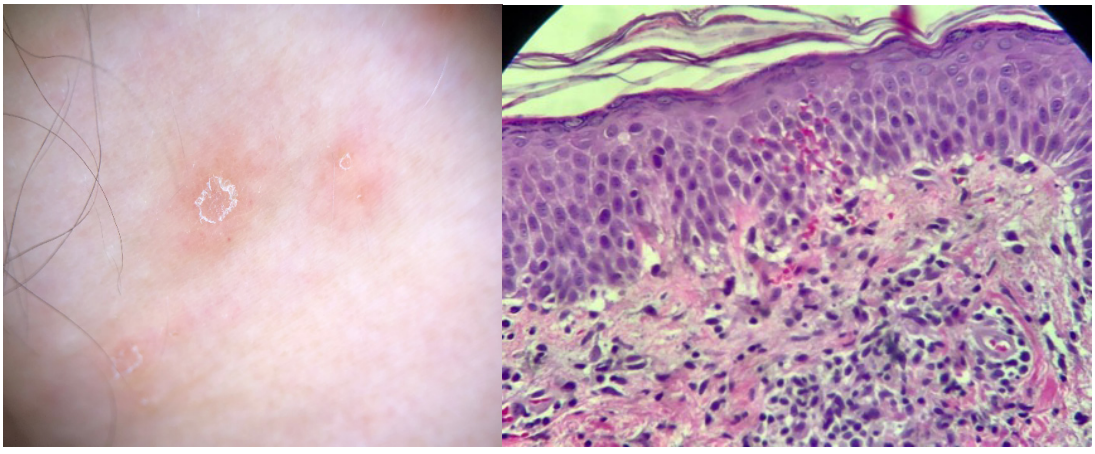


Figure 2: A: Typical herald patch with peripheral collarette scaling (Digital dermoscopy – FotoFinder® HD Medicam 800 (20× unpolarized light); B: Histopathology of pityriasis rosea: spongiosis, focal parakeratosis, perivascular lymphocytic infiltrate, and presence of extravasated red blood cells within the dermis and epidermis.

DISCUSSION

PR is an acute, benign, self-limiting exanthem characterized by papulosquamous, oval, and mildly inflammatory lesions on the trunk and extremities[1]. Its etiology may involve a previous viral infection, in addition to bacterial infections, vaccines, and certain medications[1,3,4]. In relation to PR-like maculopapular rashes induced by COVID-19 vaccination, the hypothesis of immune dysregulation and reactivation of latent viruses such as HHV-6 and HHV-7 has been raised[3]. Lymphopenia and impairment of CD4+ T cells may be associated with this viral reactivation[3,5,6]. The clinical diagnosis is based on patient history, dermoscopy, and follow-up of lesion evolution[1]. Skin biopsy may be necessary in atypical cases or unusual situations, as in another case report in which histopathology showed superficial perivascular dermatitis, focal mounds of parakeratosis, hyperplasia, and focal epidermal spongiosis[7]. PR is generally a self-limiting condition and usually resolves in 6 to 8 weeks without

specific treatment[8]. The use of topical and systemic corticosteroids may be helpful in severe cases, and antihistamines may be used to control itching[1].

There are several reports of skin rashes after COVID-19 vaccination[1,9]. The most commonly reported effects are pain at injection site, fever, headache, nausea, and vomiting[1]. However, a report issued by the United Kingdom in 2021 described 52 cases of PR-like skin reactions between January and June 2021 (all UK)[1,10]. A study of 414 patients described the side effects of the Pfizer-BioNTech (BNT162b2) and Moderna (mRNA-1273) vaccines, with Moderna presenting a higher incidence of side effects (83%)[9]. According to the study, 43% of patients who had a reaction to the first dose experienced the same symptoms after receiving the second dose. However, there were only 4 cases of PR-like rashes among the study population[9]. In a study of 2,740 patients, 50 had adverse reactions to COVID-19 vaccination, mostly consisting of skin reactions after the first dose of the AstraZeneca vaccine[11]. Of note, patients with a vaccine-induced PR rash had a latency > 14 days, similar to our reported case[11]. Despite the consistent temporal relationship between vaccination with AstraZeneca and rash onset, there are less common immunization schedules that may produce PR-like rashes, such as vaccines against smallpox, tuberculosis, influenza, papillomavirus, poliomyelitis, tetanus, pneumococcus, measles-mumps-rubella, hepatitis B, and yellow fever[9]. In this case, the patient had negative serology for SARS-CoV-2 and his immunization schedule was up to date for other vaccines. The typical clinical presentation of PR and the temporal relationship between vaccination and rash onset, associated with the absence of clinical symptoms and laboratory findings of SARS-CoV-2 infection, supported the initial hypothesis of PR induced by immunization with the Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine. Although causality cannot be proven, this case report is a relevant addition to the literature and should not discourage vaccination.

REFERENCES

1. Pedrazini MC, Silva MH. Pityriasis rosea-like cutaneous eruption as a possible dermatological manifestation after Oxford-AstraZeneca vaccine: case report and brief literature review. *Dermatol Ther*. 2021;34(6):e15129.
2. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol*. 2020;183(1):71-7.
3. Bostan E, Jarbou A. Atypical pityriasis rosea associated with mRNA COVID-19 vaccine. *J Med Virol*. 2022;94(3):814-6.
4. Marcantonio-Santa Cruz OY, Vidal-Navarro A, Pesqué D, Giménez-Arnau AM, Pujol RM, Martin-Ezquerra G. Pityriasis rosea developing after COVID-19 vaccination. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(11):e721-2.
5. Gambichler T, Boms S, Susok L, Dickel H, Finis C, Abu Rached N, et al. Cutaneous findings following COVID-19 vaccination: review of world literature and own experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;36(2):172-80.
6. Mehta H, Handa S, Malhotra P, Patial M, Gupta S, Mukherjee A, et al. Erythema nodosum, zoster duplex and pityriasis rosea as possible cutaneous adverse effects of Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine: report of three cases from India. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;36(1):e16-8.
7. Neoh CY, Tan AWH, Mohamed K, Sun YJ, Tan SH. Characterization of the inflammatory cell infiltrate in herald patches and fully developed eruptions of pityriasis rosea. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(3):300-4.
8. Valk B, Bender B. Pityriasis rosea associated with COVID-19 vaccination: a common rash following administration of a novel vaccine. *Cutis*. 2021;108(6):317-8.
9. McMahon DE, Amerson E, Rosenbach M, Lipoff JB, Moustafa D, Tyagi A, et al. Cutaneous reactions reported after Moderna and Pfizer COVID-19 vaccination: a registry-based study of 414 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(1):46-55.
10. United Kingdom. *COVID-19 vaccine AstraZeneca analysis* [Internet]. London: Government of United Kingdom; 2022 [cited 2022 Dec 16]. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/996043/COVID-19_vaccine_AstraZeneca_analysis_print.pdf
11. Grieco T, Maddalena P, Sernicola A, Muharremi R, Basili S, Alvaro D, et al. Cutaneous adverse reactions after COVID-19 vaccines in a cohort of 2740 Italian subjects: an observational study. *Dermatol Ther*. 2021;34(6):e15153.

Received: Mar 26th, 2022
Accepted: Jun 19th, 2022

https://doi.org/10.22491/2357-9730.121974

Mucinous cystic neoplasm of the liver

Daniel Navarini[1-3], André Luca Boeira Rovani[1], Antônio Benincá Albuquerque[1], Rubens Rodriguez[4], Carlos Augusto Scussel Madalosso[2,3]

ABSTRACT

A 55-year-old woman was investigated for occasional epigastric pain and weight loss. T2-weighted abdominal magnetic resonance imaging and magnetic resonance cholangiography revealed a multilocular cyst with multiple septa and a solid component in the liver, measuring 6.1 × 4.8 × 6.5 cm. Given the patient's symptoms and malignant potential, a laparoscopic segmentectomy with partial resection of segments IV B and V was performed to completely remove the cystic lesion, associated with cholecystectomy. Histopathology demonstrated a cyst lined by columnar mucinous epithelium. Therefore, the diagnosis was mucinous cystic neoplasm of the liver. This article presents a case report and literature review of this entity.

Keywords: *Mucinous cystic neoplasm of liver; hepatectomy; abdominal surgery*

Clin Biomed Res. 2022;42(3):299-301

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

2 Hospital São Vicente de Paulo. Passo Fundo, RS, Brasil.

3 Clínica Gastrobese. Passo Fundo, RS, Brasil.

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

Corresponding author:
Daniel Navarini
danielnavarini@hotmail.com
Faculdade de Medicina, Universidade de Passo Fundo
Rua Teixeira Soares, 817
99010-080, Passo Fundo, RS, Brasil.

Mucinous cystic neoplasm (MCN) of the liver and biliary system is a cyst-forming epithelial neoplasm typically showing no communication with the bile ducts, composed of cuboidal to columnar, variably mucin-producing epithelium, and associated with ovarian-type subepithelial stroma. MCNs are quite rare, with an incidence of 1 case per 20,000-100,000 person-years, and they constitute < 5% of the liver cysts[1].

Cystic liver disease affects 5-10% of the world population and, in 2010, the World Health Organization classified the cystic neoplasm of the liver into two distinct entities: mucinous cystic neoplasm of the liver (MCN-L) and intraductal papillary neoplasm of the bile duct (IPN-B)[2].

MCN-Ls are rare, being observed in less than 5% of all cystic liver diseases, are characterized by the presence of ovarian stroma, and have no communication with the bile ducts[3,4]. The lesions, most often solitary, occur mainly in the liver and occasionally in the extrahepatic biliary system[1]. MCN-Ls may present with malignant degeneration to cystadenocarcinomas[4,5]. Mucin-producing IPN-B, echinococcus cyst, and hepatocellular carcinoma with necrosis are possible differential diagnosis for MCN-Ls[3]. At the time of presentation, nearly all patients present symptoms, typically abdominal pain and swelling[1]. These lesions tend to occur more in middle-aged women, presenting with nonspecific abdominal symptoms, including abdominal pain, distension, nausea, and vomiting. MCN-Ls are usually an incidental imaging finding, since laboratory values are often normal[4,5]. The treatment of choice for mucinous cystadenoma of the liver is radical excision of the lesion, taking into account the risk of malignant transformation to cystadenocarcinoma[4]. A complete resection of a non-invasive biliary MCN has an excellent prognosis. The prognosis is much harder to predict for patients with an invasive adenocarcinoma arising in association with MCN. Recurrences are not uncommon after incomplete excision[1].

We describe the case of a 55-year-old woman presenting with occasional epigastric pain and weight loss of 4 kilograms. Abdominal magnetic resonance imaging revealed a liver thick-walled multiseptated cystic lesion with solid component, measuring 6.1 × 4.8 × 6.5 cm (Figure 1). The solid component represented a small proportion of the cystic lesion's volume. The solid component's dimensions and vascular pattern were not specifically described in the anatomopathological report, as well as calcifications, necrosis,

CC BY

hemorrhage, dysplasia, and malignization. Abdominal ultrasonography and computed tomography results were inconclusive, describing only a liver lesion with complex feature. A laparoscopic segmentectomy with partial resection of segments IV B and V was performed to completely remove the cystic lesion, associated with cholecystectomy. Histopathological examination (Figure 2) demonstrated MCN.

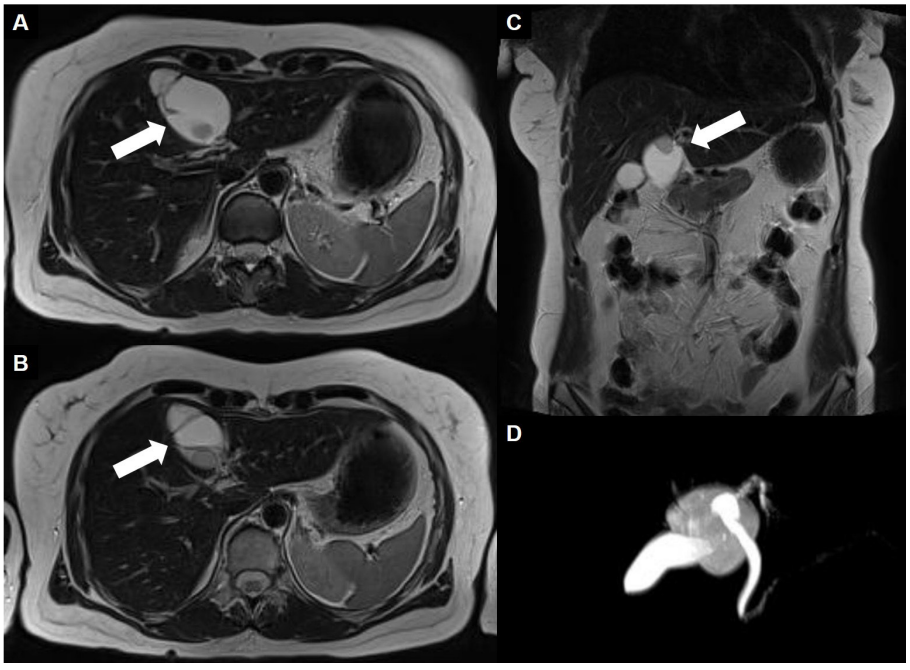


Figure 1: A, B and C: T2-weighted abdominal magnetic resonance imaging with a gadolinium-based contrast agent revealing a liver thick-walled multiseptated cystic lesion with a solid component, measuring 6.1 × 4.8 × 6.5 cm (arrows); D: Magnetic resonance cholangiography reconstruction image demonstrating the correlation of the lesion with the biliary system.

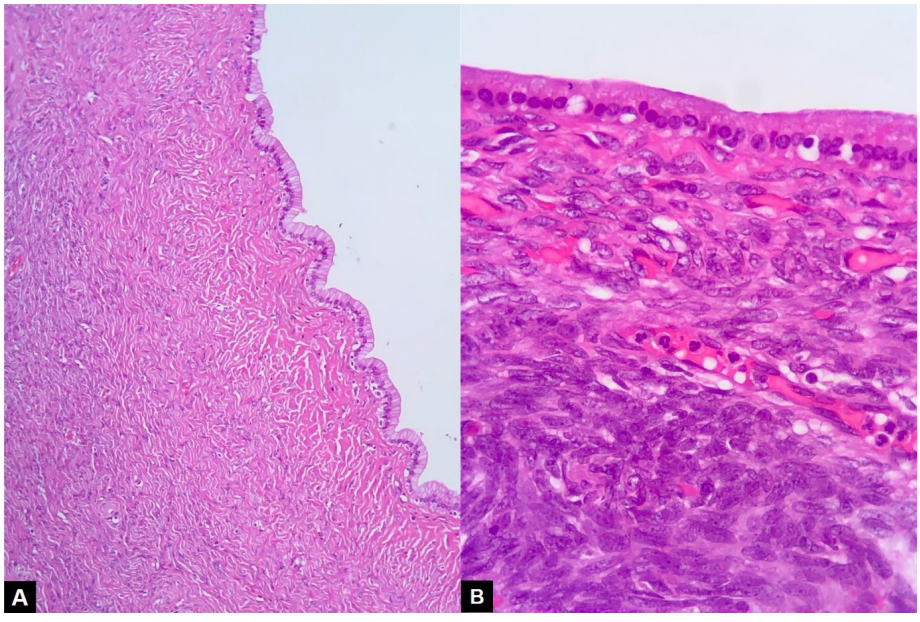


Figure 2: A: Histological image demonstrating mucinous cystic neoplasm of the liver with low-grade intraepithelial neoplasia;

B: Ovarian-like stroma below the epithelium.

Conflicts of Interest

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Digestive system tumours*: WHO classification of tumours. 5th ed. Geneva: WHO; 2019.
2. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020;76(2):182-8.
3. Obara S, Nomi T, Yamato I, Hokuto D, Yasuda S, Nishiwada S, et al. Laparoscopic resection of a hepatic mucinous cystic neoplasm: a case report. *Int J Surg Case Rep*. 2016;24:18-21.
4. Erdogan D, Kloek J, Lamers WH, Offerhaus GJA, Busch ORC, Gouma DJ, et al. Mucinous cystadenomas in liver: management and origin. *Dig Surg*. 2010;27(1):19-23.
5. Ferreira R, Abreu P, Jeismann VB, Segatelli V, Coelho FF, David AI. Mucinous cystic neoplasm of the liver with biliary communication: case report and surgical therapeutic option. *BMC Surg*. 2020;20(1):328.

Received: Jan 31st, 2022
Accepted: Apr 25th, 2022