

**AVANÇOS E
INVESTIGAÇÕES EM
MEDICINA**

Volume 1

CONSELHO EDITORIAL



Alexandre G. M. F. de Moraes Bahia

André Luís Vieira Elói

Antonino Manuel de Almeida Pereira

António Miguel Simões Caceiro

Bruno Camilloto Arantes

Bruno de Almeida Oliveira

Bruno Valverde Chahaira

Catarina Raposo Dias Carneiro

Christiane Costa Assis

Cíntia Borges Ferreira Leal

Eduardo Siqueira Costa Neto

Elias Rocha Gonçalves

Evandro Marcelo dos Santos

Everaldo dos Santos Mendes

Fabiani Gai Frantz

Flávia Siqueira Cambraia

Frederico Menezes Breyner

Frederico Perini Muniz

Giuliano Carlo Rainatto

Helena Maria Ferreira

Izabel Rigo Portocarrero

Jamil Alexandre Ayach Anache

Jean George Farias do Nascimento

Jorge Douglas Price

José Carlos Trinca Zanetti

Jose Luiz Quadros de Magalhaes

Josiel de Alencar Guedes

Juvencio Borges Silva

Konradin Metze

Laura Dutra de Abreu

Leonardo Avelar Guimarães

Lidiane Mauricio dos Reis

Ligia Barroso Fabri

Lívia Malacarne Pinheiro Rosalem

Luciana Molina Queiroz

Luiz Carlos de Souza Auricchio

Marcelo Campos Galuppo

Marcos André Moura Dias

Marcos Antonio Tedeschi

Marcos Pereira dos Santos

Marcos Vinício Chein Feres

Maria Walkiria de Faro C Guedes Cabral

Marilene Gomes Durães

Mateus de Moura Ferreira

Milena de Cássia Rocha

Mortimer N. S. Sellers

Nígela Rodrigues Carvalho

Paula Ferreira Franco

Pilar Coutinho

Rafael Alem Mello Ferreira

Rafael Vieira Figueiredo Sapucaia

Rayane Araújo

Regilson Maciel Borges

Régis Willyan da Silva Andrade

Renata Furtado de Barros

Renildo Rossi Junior

Rita de Cássia Padula Alves Vieira

Robson Jorge de Araújo

Rogério Luiz Nery da Silva

Romeu Paulo Martins Silva

Ronaldo de Oliveira Batista

Vanessa Pelerigo

Vitor Amaral Medrado

Wagner de Jesus Pinto

VOLUME 1

AVANÇOS E INVESTIGAÇÕES EM MEDICINA

ORGANIZADOR

Max Kopti Fakoury

AUTORES

Alan Messala A. Britto
Antônio Lincoln de Freitas Rocha
Aureo do Carmo Filho
Bruna Cristina Borges
Carlos Eduardo Brandão Mello
Catherine da Cal Valdez Ximenes
Daniel Negrini
Daniela Araújo Veloso Popoff
Daniella Talita Ruppel Araripe
Danielle Pereira Silva
Débora Costato Bresciniani Barcellos
Eduardo Pamplona Bethlem
Elaine Barros Ferreira
Fabiola Vasconcelos Alves
Flávia Oliveira de Almeida Marques da Cruz
Francisco Naildo Cardoso Leitão
Heber Amílcar Martins
Isadora Akemi Uehara
Italla Maria Pinheiro Bezerra
Jader Prado Ferreira
Josiane Santos Brant Rocha
Juliana Maria Bello Jastrow
Keila Correia de Alcântara
Luana Carla Tironi de Freitas Giacometti
Luiz Carlos de Abreu
Luiz Vinícius de Alcantara Souza
Marcelo José Barbosa da Silva
Marcia Amendola Pires
Marcos Cordeiro Araripe
Mariana Pena Ribeiro Soares
Mauro José de Deus Morais
Max Kopti Fakoury
Paula Elaine Diniz dos Reis
Pedro Augusto do Amaral
Pedro Luiz do Nascimento Júnior
Renata Cristina de Campos Pereira Silveira
Ricardo Oliveira
Rita Goreti Amaral
Rubens Wajnsztein
Saina Cristina Ferreira Araripe
Samira Mariana Naciff Pedreira
Sérgio Henrique Nascente Costa
Suéle Araújo Frota Barreto
Thalyta Renata Araújo Santos
Vinicius Romanin Rodrigues
Yanca Curty Ribeiro Christoff Ornelas



DIALÉTICA
EDITORA

Todos os direitos reservados. Nenhuma parte desta edição pode ser utilizada ou reproduzida – em qualquer meio ou forma, seja mecânico ou eletrônico, fotocópia, gravação etc. – nem apropriada ou estocada em sistema de banco de dados, sem a expressa autorização da editora.

Copyright © 2022 by Editora Dialética Ltda.
Copyright © 2022 by Max Kopti Fakoury (Org.)



 /editoradialetica

 @editoradialetica

www.editoradialetica.com

EQUIPE EDITORIAL

Editores-chefes

Prof. Dr. Rafael Alem Mello Ferreira
Prof. Dr. Vitor Amaral Medrado

Designer Responsável

Daniela Malacco

Produtora Editorial

Letícia Machado

Controle de Qualidade

Marina Itano

Capa

Gabriele Oliveira

Diagramação

Gabriele Oliveira

Preparação de Texto

Lucas Ben
Suzana Itano
Anna Moraes

Revisão

Responsabilidade do autor

Assistentes Editoriais

Jean Farias
Letícia Machado
Ludmila Vieira
Larissa Teixeira

Estagiária

Laís Silva Cordeiro



Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

A946i Avanços e investigações em Medicina : Volume 1 / organização Max Kopti Fakoury. – São Paulo : Editora Dialética, 2022.
272 p. = (v. I)

Inclui bibliografia.
ISBN 978-65-252-4173-9

1. Medicina. 2. Saúde. 3. Doenças. I. Fakoury, Max Kopti (org.). II. Título.

CDD 610
CDU 61

APRESENTAÇÃO

A velocidade dos avanços científicos e tecnológicos, em todas os campos dos saberes e em todo mundo, ganha cada dia mais aceleração, parecendo ser impossível de acompanhar para manter atualizado o conhecimento científico e poder atuar com competência em prol de uma sociedade melhor, porém existem métodos importantes para continuar a cuidar de todos sem medo e sempre atualizado.

Agora, além dos métodos tradicionais de busca por conhecimentos e respostas, temos a internet em nossas mãos, que ampliou de maneira gigantesca o alcance do conhecimento com acesso facilitado em locais nunca imaginados, onde também devemos utilizar alguns métodos e dicas para não nos perdermos em um mundo infinito de dados e utilizar o tempo de forma racional.

Um dos métodos consagrados na busca por informações adequadas é a formulação estruturada da pergunta que precisa ser respondida, levando em conta se estamos no campo do diagnóstico, que se traduz em prognóstico ou se estamos buscando a terapêutica, que carrega consigo o dano, onde com esses quatro campos combinados poderemos tomar a decisão mais adequada de acordo com o que temos de mais atualizado nos avanços em medicina.

A pergunta precisa passar por um processo mental (cognitivo-racional) de elaboração, para ser a mais específica possível, direcionada a um dos quatro campos, sendo estruturada em população, intervenção (diagnóstica ou terapêutica), comparação e desfecho (outcome), onde podemos utilizar o mnemônico PICO para este modelo de organização.

Nos avanços tecnológicos e de conhecimentos em medicina, também precisamos avançar no campo das relações, que para mim é o mais importante, pois é onde questões básicas dos dados importantes para a busca de respostas estão, onde a coleta de dados, se não é feita de maneira adequada e as lacunas básicas não são preenchidas, o avançar se torna

árduo e pode ser danoso. Neste campo também é onde construímos as relações, que precisam ser respeitadas e humanizadas, onde entregamos uma ou mais respostas avaliando em conjunto se “o melhor é realmente o melhor a ser feito”, pois existem condições em que “menos é mais” e precisamos respeitar os desejos e as aspirações de cada paciente, entregando informações que ajudem ele também a tomar a decisão correta.

Para organizar as ideias em relação aos avanços em medicina, não percam nunca o campo das relações, pois é aí que encontraremos a pergunta certa para ser respondida, onde as doenças têm seus sinais e sintomas, mas os pacientes também têm seus desejos e aspirações, sendo neste campo o lugar que necessita da tecnologia mais importante, que é “você - Ser humano, para cuidar de alguém”; assim criamos o vínculo certo, com a motivação certa para buscar do que existe de “avanços e investigações em medicina”, nos campos diagnósticos e terapêuticos com a formulação adequada das perguntas, podendo navegar nesse imenso oceano de conhecimento com segurança.

Max Kopti Fakoury

SUMÁRIO

A EPIDEMIA DE CESARIANAS ATRAVÉS DE UMA VISÃO IATROGÊNICA

Débora Costato Brescianini Barcellos

DOI 10.48021/978-65-252-4173-9-c1

11

CÂNCER DE COLO UTERINO E GRAVIDEZ

Suéle Araújo Frota Barreto

DOI 10.48021/978-65-252-4173-9-c2

23

COMPORTAMENTO SEDENTÁRIO EM ADOLESCENTES E FATORES ASSOCIADOS: APONTAMENTOS DA LITERATURA

Antônio Lincoln de Freitas Rocha, Daniela Araújo Veloso Popoff,

Josiane Santos Brant Rocha, Yanca Curty Ribeiro Christoff Ornelas

DOI 10.48021/978-65-252-4173-9-c3

53

CULTURA DE SEGURANÇA DO PACIENTE NA REDE DE ATENÇÃO PSICOSSOCIAL

Marcos Cordeiro Araripe, Francisco Naildo Cardoso Leitão,

Juliana Maria Bello Jastrow, Italla Maria Pinheiro Bezerra,

Saina Cristina Ferreira Araripe, Daniella Talita Ruppel Araripe,

Mauro José de Deus Moraes, Luiz Carlos de Abreu,

Luiz Vinicius de Alcantara Souza, Rubens Wajnsztein

DOI 10.48021/978-65-252-4173-9-c4

73

**DIFERENÇAS NAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
E COMPLEMENTARES DE APÊNDICES NORMAIS
E INFLAMADOS COM DIAGNÓSTICO DE APENDICITE**

Pedro Luiz do Nascimento Júnior

DOI 10.48021/978-65-252-4173-9-c5

95

**FREQUÊNCIA DE COMPROMETIMENTO COGNITIVO EM
PACIENTES COM HEPATITE C CRÔNICA EM UM HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DO RIO DE JANEIRO - BRASIL**

Max Kopti Fakoury, Catherine da Cal Valdez Ximenes,

Marcia Amendola Pires, Carlos Eduardo Brandão Mello

DOI 10.48021/978-65-252-4173-9-c6

145

**HEMODYNAMIC RESPONSE TO OROTRACHEAL INTUBATION:
BRONCHOFIBROSCOPY VS. DIRECT LARYNGOSCOPY**

Daniel Negrini, Ricardo Oliveira, Eduardo Pamplona Bethlem

DOI 10.48021/978-65-252-4173-9-c13

157

**IMPACTO DA IMPLEMENTAÇÃO DA QUALIDADE NA FASE
PRÉ-ANALÍTICA EM UM LABORATÓRIO DE ANÁLISES CLÍNICAS
ESCOLA PRESTADOR DE SERVIÇO PARA O SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE**

Samira Mariana Naciff Pedreira, Keila Correia de Alcântara,

Thalyta Renata Araújo Santos, Sérgio Henrique Nascente Costa,

Rita Goreti Amaral

DOI 10.48021/978-65-252-4173-9-c8

171

MESENCHYMAL STEM CELLS: A REVIEW OF THEIR ROLE IN TUMOR DEVELOPMENT

Danielle Pereira Silva, Bruna Cristina Borges,
Isadora Akemi Uehara, Pedro Augusto do Amaral,
Mariana Pena Ribeiro Soares, Marcelo José Barbosa da Silva

DOI 10.48021/978-65-252-4173-9-c9

191

TAXA ELEVADA DE DEPRESSÃO EM PACIENTES COM HEPATITE C CRÔNICA

Max Kopti Fakoury, Catherine da Cal Valdez Ximenes,
Marcia Amendola Pires, Aureo do Carmo Filho,
Alan Messala A. Brito, Carlos Eduardo Brandão Mello

DOI 10.48021/978-65-252-4173-9-c10

207

TETRALOGIA DE FALLOT: CONSIDERAÇÕES EMBRIOLÓGICAS, ANATÔMICAS E CLÍNICAS

Vinicius Romanin Rodrigues, Jader Prado Ferreira,
Heber Amilcar Martins, Luana Carla Tironi de Freitas Giacometti

DOI 10.48021/978-65-252-4173-9-c11

221

VALIDAÇÃO DE INSTRUMENTO DE AVALIAÇÃO CLÍNICA PARA PRESCRIÇÃO SEGURA DE TRATAMENTO ANTINEOPLÁSICO SISTÊMICO EM ONCOLOGIA

Fabiola Vasconcelos Alves, Renata Cristina de Campos Pereira Silveira,
Flávia Oliveira de Almeida Marques da Cruz, Elaine Barros Ferreira,
Paula Elaine Diniz dos Reis

DOI 10.48021/978-65-252-4173-9-c12

245

A EPIDEMIA DE CESARIANAS ATRAVÉS DE UMA VISÃO IATROGÊNICA

Débora Costato Brescianini Barcellos

Mestranda em Bioética
deboracostatob@gmail.com

RESUMO: Ivan Illich, em seu livro “A expropriação da Saúde: nêmesis da medicina” (1975), trata das empresas médicas e de como as intervenções médicas muitas vezes são desnecessárias. Atualmente vemos o número de cesarianas feitas sob falsas necessidades aumentando de forma estrondosa em diversos países e isso tem chamado muita atenção quando as causas estão interligadas aos conceitos defendidos por Illich. Considerando que a obra de Ivan Illich é do ano de 1975 e os problemas por ele apontados continuam extremamente atuais, é notável que discutir sobre os avanços das áreas médicas com viés humanizado e desconectado do capitalismo é ainda uma luta necessária dentro de nosso cotidiano.

PALAVRAS-CHAVE: Cesarianas; Medicalização; Iatrogênese; Saúde-pública; Ivan Illich.

INTRODUÇÃO

A gestação e o parto são períodos de muito cuidado e de vulnerabilidade da mulher, cenário esse que era comandado e dirigido por outras mulheres, conhecidas como parteiras. Elas e outras mulheres rodeavam a cama onde a gestante dava à luz e acompanhavam todo o processo até o nascimento do bebê. Todo o percurso do parir era resolvido de modo caseiro e em um quarto dominado por mulheres, era um ambiente totalmente voltado para o feminino e de pleno entendimento desse ciclo. O advento de novas tecnologias dentro desse meio foi afastando as parteiras de sua função habitual e tornando o parir algo menos natural e mais voltado para o âmbito médico (MALDONADO, 2002).

No final do século XVI, Peter Chamberlen inventou o primeiro fórceps, aparelho esse que acoplava à cabeça da criança para retirada do recém-nascido em partos de maior dificuldade. Já no século XX, houve outro grande marco dentro do universo dos partos, a aplicação de anestésias começou a ocorrer e assim a medicalização do parto foi avançando dentro desse cenário.¹ É notável que para partos mais complexos o surgimento dessas tecnologias foi crucial para a segurança dos bebês e das gestantes que necessitavam dessa forma de auxílio, mas, por outro lado, a simplicidade e a naturalidade dos trabalhos de parto foram sendo substituídos por novidades dentro dessa área.

As parteiras que antes eram totalmente capazes de lidar com o parto de forma simples e natural, foram sendo marginalizadas e expulsas das salas de parto de tal forma que perderam o controle sobre o importante papel do nascimento e foram reduzidas a um papel passivo e à sombra de médicos homens. Os médicos passaram a ser os responsáveis por dar à vida aos bebês e também os detentores dos avanços nas áreas de obstetrícia. O período de caça às bruxas influenciou também essa retirada das mulheres de dentro das salas de parto dando abertura para os homens fazerem parte desse meio (FEDERICI, 2017. p. 117). No período

1 SOUZA, Golçalves Rainer. Site História do mundo. O PARTO ANTES DA CESARIANA. Disponível em: <<https://www.historiadomundo.com.br/idade-antiga/o-parto-antes-da-cesariana.htm>> Acesso em: 14 de Novembro de 2020.

entre os séculos XV e XVII, a Europa passou por uma grave crise econômica que marcou a transição do modelo econômico do feudalismo para o capitalismo, e, junto a isso houve a perseguição às mulheres acusadas de bruxaria, entre elas estavam as parteiras. O domínio masculino nas áreas científicas aumentou nesse momento enquanto os conhecimentos femininos foram inviabilizados e descartados, retirando as mulheres de um local de voz e qualquer tipo de poder que elas pudessem ter.²

Assim, o período em que a institucionalização da medicina ocorreu, foi um momento em que as mulheres foram silenciadas e obrigadas a aceitarem a figura médica masculina dentro do seu local de parto. A assistência ao parto foi se tornando algo caracterizado de diversos procedimentos e rotinas de assistência dentro da área médica. Alguns autores afirmam que a transferência dos partos para os hospitais ocorreu justamente por conta da dispersão desses rituais infestados de procedimentos e protocolos, conhecidos como “procedimentos de rotina para atenção ao parto”.³ Esses eventos com o tempo se tornaram supervalorizados dentro do meio gerando inclusive uma falsa dependência das mulheres com relação as altas tecnologias. O parto passou a ser um processo mecânico e medicalizado e a parturiente se tornou incapaz de fazê-lo sem a técnica médica, de tal maneira que se acredita que um parto somente terá sucesso se seguir todos os protocolos médicos que são amplamente disseminados.⁴

2 NASCIMENTO, M. B. Caça às bruxas, a história do presente: uma abordagem sobre o controle do corpo feminino. Universidade Federal de Juiz de Fora, Instituto de Ciências Humanas Bacharelada interdisciplinar de ciências humanas. Disponível em:<<https://www.ufjf.br/bach/files/2016/10/MONIQUE-BATISTA-DO-NASCIMENTO.pdf>>

3 OLZA, I., LEBRERO, E. 2012. Nascer por cesariana? Evitar cesarianas desnecessárias viver cesarianas respeitadas. Editorial OB STARE. Capítulo 1: Breve história da cesariana.

4 OLZA, I., LEBRERO, E. 2012. Nascer por cesariana? Evitar cesarianas desnecessárias viver cesarianas respeitadas. Editorial OB STARE. Capítulo 1: Breve história da cesariana.

MÉTODO

A proposta desse estudo trata de resultados provenientes de uma pesquisa bibliográfica e de método comparativo.

Buscou-se como referência dados disponíveis sobre as cesarianas e dados correlacionados com esse procedimento, além de obras e artigos que tratassem do universo cesarista e do desempoderamento da mulher com relação ao parto. E, utilizando como referência o livro *A Expropriação da Saúde* de Ivan Illich de 1975, buscou-se fazer um comparativo do pensamento do autor e da iatrogênese por ele descrita com o alto índice de cesarianas desnecessárias que acontecem no Brasil.

AS CESARIANAS NO BRASIL

O parto normal (vaginal) tem deixado de ser algo natural e fisiológico da mulher e vem perdendo espaço para as cesarianas, segundo dados oficiais do governo a taxa de cesárea cresceu 32,02% em 1994, para 52,27% em 2010. No Rio de Janeiro, existem medidas que coíbem até mesmo a presença de doulas, enfermeiras obstétricas e o parto domiciliar, levando o Estado a uma taxa de 60,61% de cesarianas.⁵

As cesarianas no Brasil já são consideradas uma epidemia, colocando nosso país em segundo lugar no ranking mundial em número de procedimentos, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS). Dos partos realizados dentro da rede pública de saúde, o número de cesarianas chega a 40%, enquanto nas redes particulares esse número pode chegar até 84% dos partos realizados.⁶

5 OLZA, I., LEBRERO, E. 2012. Nascer por cesariana? Evitar cesarianas desnecessárias viver cesarianas respeitadas. Editorial OB STARE. Capítulo 2: Cesariana: como, quando, por quê.

6 GUEDES, A. Especialistas apontam epidemia de cesarianas no Brasil. Senado Notícias, 28 de Agosto de 2018 Disponível em: <<https://www12.senado.leg.br/noticias/especiais/especial-cidadania/especialistas-apontam-epidemia-de-cesarianas/especialistas-apontam-epidemia-de-cesarianas>> Acesso em: 14 de Novembro de 2020.

Por apresentar dados tão alarmantes e números crescentes, nosso país necessita de grande atenção e de medidas estratégicas para conter esse crescimento de cirurgias que em sua maioria não se fazem necessárias. O parto normal muitas vezes é desestimulado e esse cenário, além de amedrontar as gestantes diante de algo natural como é o parto, torna mais fácil convencê-las a abrir mão de seu direito de dar à luz de forma mais simples e segura.

AS CESARIANAS NO BRASIL SERIAM UMA FORMA DE IATROGÊNESE?

Ivan Illich em seu livro “A expropriação da saúde” enfatiza pontos importantes dentro da área médica e nos alerta sobre a grande empresa médica que a medicina pode se tornar. Ele também afirma que quanto mais o ato exige a intervenção do especialista ou de uma infraestrutura dispendiosa, maiores são as probabilidades de que a esperança de vida do paciente não seja modificada pelo ato médico, que o período de invalidez do paciente aumente e que o paciente irá necessitar de tratamentos adicionais para ajudá-lo após a intervenção médica (ILLICH, 1975. p. 18). Tudo isso se aplica quando uma mulher é induzida a realizar uma cesariana sem qualquer necessidade, trazendo riscos de infecções pós-parto, hemorragias, necessidade de transfusão de sangue, internação em Unidade de Terapia Intensiva, Trauma Obstétrico e Morte Materna.⁷

Illich aponta que o crescimento dessas empresas médicas, que visam somente o lucro e a inserção de tratamentos em pacientes, tem constituído uma das maiores epidemias em expansão no nosso tempo (ILLICH, 1975. p. 23). A medicina, como no caso da obstetrícia, se tornou um comércio frio e altamente rentável para os médicos. A América Latina tem a taxa mais alta de partos por cesáreas do mundo, isso porque a técnica é mais lucrativa para os médicos. A maioria dos hospitais pri-

7 MASCARELLO, K. C., HORTA, B. L., SILVEIRA, M. F. Complicações maternas e cesárea. *Revista de Saúde Pública*, 2017; 51: 105. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rsp/v51/pt_0034-8910-rsp-S1518-87872017051000389.pdf> Acesso em 15 de Novembro de 2020.

vados cobram mais por uma cesárea do que um parto normal, além de que os médicos podem atender mais nascimentos em um curto espaço de tempo de forma programada.⁸

Em geral, o valor mínimo que se cobra por um parto normal é de R\$1.339,00 (mil trezentos e trinta e nove reais), enquanto uma cesárea custaria R\$1.504,00 (mil quinhentos e quatro reais), segundo listagem feita em 2015 pela AMB (Associação Médica Brasileira).⁹ No mesmo ano, em matéria concedida ao *Jornal Correio Braziliense*, O diretor e secretário-geral da Associação Médica Brasileira (AMB), afirmou que as operadoras de planos de saúde pagam de R\$400,00 (quatrocentos reais) a R\$800,00 (oitocentos reais) de honorários médicos por parto, independente do parto ser normal ou cesárea.¹⁰ Esse tipo de conduta só confirma a indiferença e a real intenção de lucro as custas da vida e da saúde dos pacientes.

Ivan Illich utiliza o termo iatrogênese para tratar de assuntos como esse em pauta, iatros (médico) e genesis (origem) seria a composição do termo técnico que qualifica a nova epidemia de doenças provocadas pela medicina. Doença essa que não existiria se o tratamento aplicado não fosse o que as regras da profissão recomendam. (ILLICH, 1975. p. 23). Em sentido mais amplo, o termo engloba todas as condições clínicas das quais os medicamentos, os médicos e os hospitais são os agentes patogênicos. E, Illich chama de iatrogênese clínica os efeitos secundários, porém diretos, da terapêutica (ILLICH, 1975. p. 24). Seguindo por essa linha, é correto afirmar que uma gestante com intenções de dar à luz de forma natural que busca ajuda médica em um hospital e é

8 LARRAZ, Irene. Por que a cesárea se tornou um bom negócio na América Latina. *Revista El País*, México. 13 de Agosto de 2017. Disponível em: <https://brasil.el-pais.com/brasil/2017/08/09/actualidad/1502268381_004054.html> Acesso em 15 de Novembro de 2020.

9 BARBA, Mariana. O preço de dar à luz ao redor do mundo. *BBC Brasil* em São Paulo. 6 de Abril de 2015. Disponível em: <<http://g1.globo.com/bemestar/noticia/2015/03/o-preco-de-dar-a-luz-ao-redor-do-mundo.html>> Acesso em 15 de Novembro de 2020.

10 Justiça determina valor diferenciado. *Jornal Correio Braziliense*. Brasília, 4 de Dezembro de 2015. Disponível em: <<https://www.correiobraziliense.com.br/impres-so/2015/12/2674299-justica-determina-valor-diferenciado.html>> Acesso em 15 de Novembro de 2020.

falsamente convencida de que a vida de seu bebê e a sua própria estão em risco, a não ser que ela realize uma cesariana, estaríamos tratando sobre a iatrogênese de Ivan Illich? Creio que a resposta seria positiva porque nesses casos (que atualmente são muitos) o ambiente hospitalar e a ajuda médica têm se tornado patógenos de partos normais. E, o mais lamentável de toda essa situação é que o motivo que desenvolve toda essa cadeia de cesárias é a falta de paciência dos médicos de aguardar o parto natural acontecer e o lucro que eles poderiam deixar de ganhar se esperassem todos esses partos acontecerem. As intervenções contraindicadas, erradas, brutais ou inúteis dos profissionais da saúde, representam apenas uma das fontes da patologia de origem médica. A iatrogênese clínica abrange todas essas patologias na nomenclatura corrente (ILLICH, 1975. p. 31)

A agressão cirúrgica constituída pelas intervenções inúteis tem sido algo comum e rotineiro em taxas que variam dependendo da localidade que ocorrem. Mas, ainda que não ocorram os efeitos colaterais ou qualquer um dos possíveis riscos pós-cirúrgico não se concretizem, há a realização de um procedimento cirúrgico de grande porte sem qualquer necessidade. Atualmente as reais indicações de cesarianas, conforme o Projeto Diretrizes da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, são: apresentação pélvica, sofrimento fetal agudo, macrosomia, placenta prévia, descolamento prematuro de placenta com feto vivo, procidência de cordão, malformações congênitas, situação transversa e alguns casos de HIV materno.¹¹ Apesar dessas recomendações, linhas mais naturais e atualizadas já demonstram que a utilização de Spinning Babies, por exemplo, conseguem reposicionar bebês pélvicos e transversos, evitando cesarianas desnecessárias.¹² Atualmente com a dispersão de informações é possível tomar conhecimento de falsas indicações de cesarianas que muitos médicos utilizam, como: placenta velha,

11 MARTINS, S. H., HAMMES L. S., RAMOS J. G. , ARKADER, J. CORRÊA, M. D. , CAMANO, L. Cesariana- Indicações. Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. 14 de Agosto de 2002. Disponível em: <https://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/cesariana-indicacoes.pdf> Acesso em 15 de Novembro de 2020.

12 Optimal Fetal Positioning. Spinning Babies. Disponível em: <<https://www.spinningbabies.com>> Acesso em 14 de Novembro de 2020.

mãe com bacia estreita para ter parto normal, gravidez não desejada ou até mesmo desejada demais, mãe obesa, excesso de líquido amniótico e até mesmo hemorroidas como indicações de cesarianas.¹³

A medicalização dentro da área da saúde acaba produzindo médicos mórbidos que sabem exatamente como agir dentro das técnicas admitidas por sua profissão e até mesmo reprimir sua consciência dos danos que possam provocar. Illich, com relação a isso, aponta a iatrogênese social como o efeito social não desejado e danoso do impacto social da medicina, esse efeito iria além do que a sua ação técnica direta.

CONCLUSÕES

A medicina tem se tornado um negócio extremamente rentável dentro do Brasil, temos médico que cobram quase um salário-mínimo apenas por uma consulta. Isso só acentua e expõe o tanto que a medicina se mercantilizou, o que traz diversos prejuízos ao paciente. Essa comercialização não é tão criticada e as pessoas tendem a pensar que é normal os custos envolvendo a vida e a saúde das pessoas serem cada vez mais onerosos ou somente ter qualidade os que são de valores elevados.

Esse cenário de comércio envolvendo a vida humana reflete muito o que Ivan Illich defende dentro da iatrogênese, de tal forma que é preciso ser muito bem instruído e astuto para não aceitar qualquer tratamento médico sem saber os reais impactos, consequências e a necessidade de sua aplicação dentro de cada caso.

Por mais que nos dias atuais a tecnologia e a informação estejam mais acessíveis do que em tempos anteriores, quando se trata de momentos de doença e fragilidade o paciente nem sempre está em condições de argumentar e discordar de tratamentos. Assim, o médico deveria sempre frisar no bem-estar e nos tratamentos menos invasivos para todos seus pacientes.

13 AMORIM, Melania. Cesariana: Mitos e Fatos. 18 de maio de 2015. Disponível em: <<http://www.sentidosdonascer.org/blog/2015/05/cesariana-mitos-e-fatos/>> Acesso em 15 de Novembro de 2020.

A humanização de parto, por exemplo, é um mercado que tem ganhado força, mas, surgiu um novo mercado dentro da medicina obstétrica. As mulheres que almejam um parto normal acabam gastando muito dinheiro para alcançar seus objetivos, e outras até mesmo tem partos domiciliares para fugirem das intervenções hospitalares.

As empresas médicas são um fato, e isso deve ser colocado em discussões de forma clara e objetiva para que comecem a surgir soluções de bloqueio dessas atitudes dentro da medicina. O fim deve ser sempre a vida e a saúde dos pacientes, e não o lucro que cada paciente vai resultar.

REFERÊNCIAS

AMORIM, Melania. **Cesariana: Mitos e Fatos**. 18 de maio de 2015. Disponível em: <<http://www.sentidosdonascer.org/blog/2015/05/cesariana-mitos-e-fatos/>> Acesso em 15 de Novembro de 2020.

BARBA, Mariana. **O preço de dar à luz ao redor do mundo**. BBC Brasil em São Paulo. 6 de Abril de 2015. Disponível em: <<http://g1.globo.com/bemestar/noticia/2015/03/o-preco-de-dar-a-luz-ao-redor-do-mundo.html>> Acesso em 15 de Novembro de 2020.

FEDERICI, Silvia. **Calibã e a bruxa: mulheres, corpo e acumulação primitiva**. Título original: Caliban and the Witch: Women, the body and Primitive Accumulation. Tradução: coletivo Sycorax, São Paulo: Elefante, 2017.

GUEDES, Aline. **Especialistas apontam epidemia de cesarianas no Brasil**. Senado Notícias, 28 de Agosto de 2018 Disponível em: <<https://www12.senado.leg.br/noticias/especiais/especial-cidadania/especialistas-apontam-epidemia-de-cesarianas/especialistas-apontam-epidemia-de-cesarianas>> Acesso em: 14 de Novembro de 2020.

ILLICH, Ivan. **A Expropriação da Saúde** - Nemesis da Medicina, 1975. 3ª edição. Título original em francês: NEMESIS MÉDICALE L'expropriation de la santé. Editora Nova Fronteira S. A. Rio de Janeiro- RJ.

Justiça determina valor diferenciado. **Jornal Correio Braziliense**. Brasília, 4 de Dezembro de 2015. Disponível em: < <https://www.correiobraziliense.com.br/impresso/2015/12/2674299-justica-determina-valor-diferenciado.html>> Acesso em 15 de Novembro de 2020.

LARRAZ, Irene. **Por que a cesárea se tornou um bom negócio na América Latina**. Revista El País, México. 13 de Agosto de 2017. Disponível em: <https://brasil.elpais.com/brasil/2017/08/09/actualidad/1502268381_004054.html> Acesso em 15 de Novembro de 2020.

MALDONADO, Maria Tereza. **Psicologia da Gravidez: parto e puerpério**. 16. ed. São Paulo: Saraiva, 2002.

MASCARELLO, K. C., HORTA, B. L. , SILVEIRA, M. F. Complicações maternas e cesárea. **Revista de Saúde Pública**, 2017; 51: 105. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rsp/v51/pt_0034-8910-rsp-S1518-87872017051000389.pdf> Acesso em 15 de Novembro de 2020.

MARTINS, S. H., HAMMES L. S., RAMOS J. G. , ARKADER, J. CORRÊA, M. D. , CAMANO, L. **Cesariana- Indicações**. Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. 14 de Agosto de 2002. Disponível em: < https://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/cesariana-indicacoes.pdf> Acesso em 15 de Novembro de 2020.

NASCIMENTO, Monique Batista. **Caça às bruxas, a história do presente: uma abordagem sobre o controle do corpo feminino**. Universidade Federal de Juiz de Fora, Instituto de Ciências Humanas Bacharelada interdisciplinar de ciências humanas. Disponível em:<<https://www.ufjf.br/bach/files/2016/10/MONIQUE-BATISTA-DO-NASCIMENTO.pdf>>

OLZA, iBONE e LEBRERO, ENRIQUE. 2012. **Nascer por cesariana?** Evitar cesarianas desnecessárias. Viver cesarianas respeitadas. Do original em língua espanhola “¿ Nascer por cesárea? Evitar cesáreas innecesarias. Vivir cesáreas respetuosas” (2012). Editorial OB STARE, Espanha.

OPTIMAL FETAL POSITIONING. **Spinning Babies**. Disponível em: < <https://www.spinningbabies.com>> Acesso em 14 de Novembro de 2020.

SOUZA, Gonçalves Rainer. Site História do mundo. **O PARTO ANTES DA CESARIANA**. Disponível em: <<https://www.historiadomundo.com.br/idade-antiga/o-parto-antes-da-cesariana.htm>> Acesso em: 14 de Novembro de 2020.

CÂNCER DE COLO UTERINO E GRAVIDEZ

Suèle Araújo Frota Barreto

Mestra em Ciências Médicas

suelearaujo@yahoo.com.br

RESUMO: Mundialmente, o câncer de colo uterino é o terceiro câncer feminino em incidência e mortalidade, sendo um dos três tumores mais comuns associados a gestação. O rastreamento durante o pré-natal é fundamental para seu diagnóstico e tratamento. As lesões intraepiteliais de alto grau diagnosticadas durante a gestação não devem ser conduzidas como na população de mulheres não-grávidas. A colposcopia é um procedimento factível durante a gravidez, porém só estará indicada a biópsia se houver suspeita de lesão invasiva. Os tratamentos propostos, após confirmação histopatológica, incluem uma gama de opções a depender do estadiamento. Em estágios iniciais, há evidências de que é possível manter a gestação e protelar o tratamento definitivo para o puerpério. Os procedimentos cirúrgicos, como conização alargada, traquelectomia simples e radical, via vaginal, abdominal ou laparoscópica, também são descritos na gravidez. A quimioterapia neoadjuvante deve levar em consideração os riscos de toxicidade para o feto, sendo a Platina uma droga de escolha devido às baixas concentrações encontradas no feto. A maioria dos regimes de quimioterapia podem ser administrados

após 14 semanas de idade gestacional. Como o câncer de colo uterino está associado à infecção persistente por alguns subtipos de Papilomavírus Humano de alto risco oncogênico, espera-se que, em longo prazo, a vacinação tenha um forte impacto no declínio da incidência de câncer de colo uterino. O diagnóstico de câncer de colo uterino que ocorre durante a gravidez não afeta negativamente o prognóstico da paciente. Exames de imagem com uso de radiação ionizante devem ser evitados. O gadolínio não deve ser utilizado na gestação por estar associado a riscos fetais. Linfadenectomia pode ser realizada por laparoscopia até 14-16 semanas de gestação e por laparotomia entre 16 e 22 semanas, sendo a via laparoscópica mais segura. Na abordagem da gestante com câncer de colo uterino é importante o atendimento por equipe multidisciplinar e a individualização dos casos. Deve-se levar em consideração a viabilidade fetal, técnicas cirúrgicas conservadoras e o envolvimento linfonodal, buscando a o melhor resultado oncológico e perinatal.

INTRODUÇÃO

O câncer de colo uterino (CCU) é o terceiro câncer feminino em incidência e mortalidade, após mama e pulmão, sendo a maioria em países pobres ou em desenvolvimento (FERLAY *et al.*, 2019). No Brasil fica atrás do câncer de mama e do colorretal, sendo a quarta causa de morte de mulheres por câncer. Na região Nordeste é o segundo tumor mais frequente, atrás apenas do câncer de mama. No Ceará a incidência estimada para 2018 foi de 19,98 casos para cada 100.000 mulheres (INCA, 2018).

OCCU é um dos três tumores mais comuns associados a gestação (EIBYE; KJÆR; MELLEMKJÆR, 2013). Sua incidência é de 1,4 a 4,6/100.000 gestações.(AMANT *et al.*, 2019). A incidência do câncer ginecológico na gravidez deve aumentar, como já demonstrado por grandes estudos populacionais(SMITH *et al.*, 2003) (EIBYE; KJÆR; MELLEMKJÆR, 2013) (LEE *et al.*, 2012). Uma das explicações para isso é uma tendência da população feminina de protelar a gravidez até uma idade mais avançada, principalmente em países desenvolvidos. Outro

fato importante é o teste pré-natal não invasivo (NIPT), que pode diagnosticar neoplasias assintomáticas durante o acompanhamento pré-natal (AMANT *et al.*, 2015).

O tipo histológico mais frequente é o carcinoma escamoso, seguido pelo adenocarcinoma. O fato de o diagnóstico de CCU ocorrer durante a gravidez não afeta negativamente o prognóstico da paciente.

O CCU é uma patologia associada ao Papilomavírus Humano (HPV) cujo pico de infecção ocorre no início da vida reprodutiva. A infecção é passível de prevenção com a vacina contra HPV. O Brasil não tem conseguido diminuir as taxas de mortalidade por CCU nos últimos 36 anos, de acordo com o Atlas de Mortalidade do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes Da Silva - INCA (INCA, 2019). Os motivos podem ser a baixa cobertura populacional ou a utilização de um teste com altas taxas de resultados falso negativos (INCA, 2017). No trabalho de Hecking *et al.*, os resultados de citologia oncológica (CO) do colo uterino de cinco pacientes com diagnóstico de CCU eram todos negativos para neoplasia (HECKING *et al.*, 2016).

Além do rastreamento (prevenção secundária), existe a vacinação contra HPV (prevenção primária) que teve início no Brasil no ano de 2014. Acontece com a vacina quadrivalente, que protege contra os HPV 6,11,16 e 18 (POP-BRASIL, 2017) que inicialmente contemplou meninas de 9 a 14 anos e depois foi estendida aos meninos entre 11 e 13 anos.

Na abordagem da gestante com CCU é importante o atendimento por equipe multidisciplinar e a individualização dos casos. Deve-se levar em consideração o desejo de continuar a gestação, técnicas cirúrgicas conservadoras, envolvimento linfonodal e idade gestacional, buscando a o melhor resultado oncológico e perinatal. O objetivo deste trabalho é oferecer bases científicas para decisões terapêuticas, através da revisão da literatura e mostrar as opções de tratamento do CCU gestacional.

FATORES DE RISCO

Os fatores de risco para esta neoplasia são (MENDONÇA *et al.*, 2010):

- Início precoce de atividade sexual
- Múltiplos parceiros sexuais
- Histórico de infecções sexualmente transmissíveis
- Tabagismo(HECKING *et al.*, 2016)
- Imunossupressão: corticoterapia, uso de imunossuppressores, infecção por vírus da imunodeficiência adquirida (HIV), pacientes transplantadas, portadoras de colagenoses, diabéticas e gestantes.
- Idade
- Multiparidade
- Deficiências nutricionais
- Microbioma vaginal
- Fatores genéticos
- Uso de anticoncepcionais oral
- Tipo de antígeno leucocitário humano (HLA do inglês “*Human Leukocyte Antigen*”)
- Infecção conjunta com outra IST, particularmente *Chlamydia Trachomatis*.

FISIOPATOLOGIA

Em 1983, Harald zur Hausen comprovou a presença de HPV nos carcinomas de colo uterino, tendo recebido por este trabalho o prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina em 2008. No ano de 1991, a IARC (*International Agency for Research on Cancer*) e a Organização Mundial da Saúde (OMS) concluíram oficialmente a associação entre o HPV e o CCU, e que a infecção por esse vírus é considerada fator causal para o mesmo.

Existem dois ramos filogenéticos do HPV, que são os HPV cutâneos (que comumente infectam mãos e pés, sob a forma de verrugas) e os HPV mucosos (que podem infectar as mucosas da vagina, vulva, ânus, pênis e colo uterino). Diversos estudos demonstraram que alguns tipos de HPV do tipo mucoso, denominados de HPV de alto risco (hrHPV), estão implicados na gênese do CCU (WALBOOMERS *et al.*, 1999). Os mais importantes hrHPV são o 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82 (LIMA; SILVA; RABENHORST, 2013). Dentre todos os casos de CCU no mundo, 70% se devem aos HPV dos tipos 16 e 18 (SNIJDERS *et al.*, 2006).

O evento inicial na gênese do CCU é a infecção, pelo HPV, das células de reserva, presentes na camada basal do epitélio escamoso do colo uterino. É uma célula que ainda conserva seu potencial mitótico. Outra teoria, ainda em estudo, seria a infecção das células juncionais escamo-colunares, que possuem maior predisposição oncogênica quando infectadas por hrHPV (HERFS *et al.*, 2012). O acesso à célula de reserva ocorre através de microfissuras no epitélio escamoso, decorrentes do ato sexual.

Após um contato inicial com o vírus HPV a paciente pode passar por um processo de erradicação do mesmo, chamado “*clearance viral*”. As lesões precursoras, chamadas de neoplasia intraepitelial cervical, podem sofrer regressão espontânea, principalmente em mulheres jovens (OSTÖR AG, 1993). As taxas de regressão são maiores para lesões menos diferenciadas (ARAÚJO, 1999).

O vírus possui proteínas de capsídeo que atuam em receptores específicos na superfície da célula, adentrando-a. Em seguida ocorre a perda do capsídeo viral, expondo o DNA viral à ação das enzimas intra-

celulares, favorecendo a expressão gênica do mesmo. A partir da entrada do HPV na célula hospedeira, o vírus pode tornar-se quiescente, sem causar nenhum tipo de lesão ou entrar na forma episossomal ou ainda na forma integrada.

Na forma episossomal, também chamada de forma replicante, o DNA do HPV permanece com sua forma circular, sem se integrar ao DNA do hospedeiro. Desta forma o epitélio mantém a produção de vírions, causando lesões transitórias, como as lesões intraepiteliais de baixo grau ou condilomas. A liberação dos vírions ocorre através da descamação celular na superfície do epitélio, que será transmitido através de relações sexuais.

O vírus se apresenta na forma integrada quando seu DNA se integra a um cromossomo do hospedeiro. Neste caso o DNA circular do HPV é quebrado e torna-se linear, para integrar-se ao DNA da célula hospedeira, tornando a infecção persistente. Ocorre então a expressão de oncogenes virais e perda do funcionamento normal da célula.

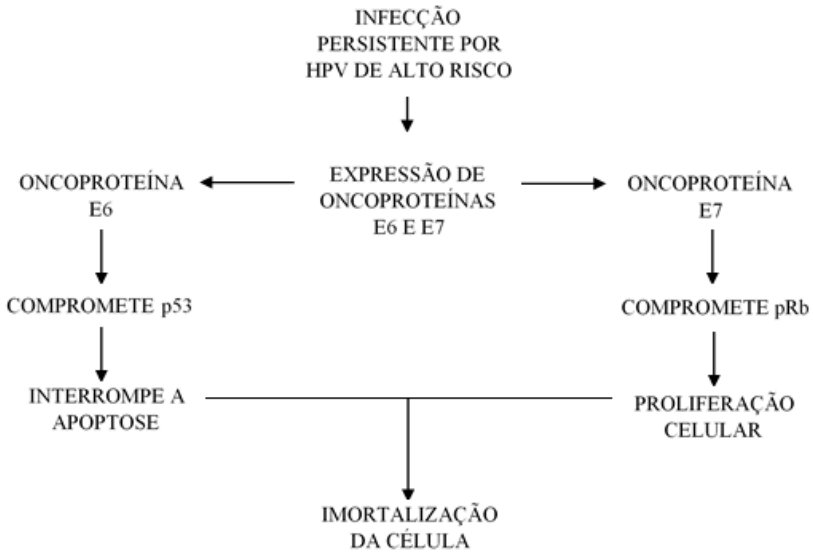
A infecção persistente por HPV considerados de alto risco oncogênico é que determina a evolução para lesões precursoras e CCU (GONÇALVES *et al.*, 2014). Os tipos de HPV com maior risco oncogênico são aqueles que possuem maior capacidade de integrar seu DNA ao da célula hospedeira. Durante esta integração há ruptura do DNA circular viral, com perda da região E2, responsável pela regulação na expressão dos genes E6 e E7. A perda da região E2 então leva à expressão desregulada de E6 e E7.

A proteína E7 se liga à pRb (que bloqueia a entrada da célula na fase S do ciclo celular) causando sua degradação e levando esta célula a entrar no ciclo celular. A proteína E6 tem como alvo a proteína p53 que atua na célula humana levando à apoptose aquelas que estejam com mutações no DNA. A ligação de E6 a p53 leva à inativação da última e a perda da capacidade de apoptose celular (GARCÍA *et al.*, 2017) (Figura 1).

A abolição da resposta imunológica inata do hospedeiro pelo HPV pode estar envolvida na persistência da infecção. Os receptores do tipo Toll (do inglês *Toll-like Receptor* – TLR) fazem parte de um conjunto de receptores que atravessam a membrana plasmática e reconhecem patógenos, levando ao desenvolvimento da imunidade natural e à resposta

inflamatória. Foi demonstrado que o vírus HPV é capaz de reduzir os níveis dos TRL dos tipos 7 e 9, contribuindo para a infecção persistente (YU *et al.*, 2012).

Figura 1. Fluxograma da oncogênese do HPV



Legenda:

HPV – Papilomavírus Humano.

pRb – proteína do Retinoblastoma.

p53 – Proteína P53.

Fonte: GARCÍA *et al.*, 2017.

Os estudos mostram uma pequena porcentagem de cânceres de colo uterino que se mostraram HPV-negativos, sendo estes associados a pior prognóstico (RODRÍGUEZ-CARUNCHIO *et al.*, 2015). A ausência de HPV em amostras de CCU pode ser explicada por métodos de detecção inadequados, tipos de hrHPV ainda desconhecidos e ruptura do DNA do HPV durante o processo de integração, inviabilizando sua detecção (WALBOOMERS; MEIJER, 1997).

RASTREIO

A ideia de doença pré-maligna do colo uterino foi inicialmente descrita em 1947, quando foram observadas características de doença neoplásica, porém restritas ao epitélio do colo (PUND *et al.*, 1947). Desde então os estudos confirmaram que o CCU é precedido por lesões pré-malignas devidas à infecção por HPV (Neoplasias Intraepiteliais Escamosas). São alterações celulares confinadas ao epitélio, sem ultrapassar a membrana basal do mesmo.

As lesões cervicais, mesmo quando persistem, tem uma evolução lenta, que pode levar de 10 a 15 anos para a transformação maligna (GONÇALVES *et al.*, 2014). O rastreamento populacional do CCU é possível devido a esse lento processo de transformação, possibilitando o diagnóstico da lesão HPV induzida antes da invasão da membrana basal do epitélio, quando esta lesão passa a ser considerada câncer.

Segundo a Sociedade Americana de Colposcopia e Patologia Cervical (do inglês *American Society for Colposcopy and Cervical Pathology* - ASCCP), o modelo de rastreamento de CCU ideal é aquele capaz de identificar lesões em colo uterino relacionadas ao HPV que tem maior probabilidade de evolução para câncer e, ao mesmo tempo, evita tratamentos destrutivos de alterações sem potencial de malignidade. No CCU é possível a utilização da CO (também chamado de teste de Papanicolaou) para rastreamento, devido ao lento processo, que pode durar alguns anos, de transformação das lesões precursoras no tumor propriamente dito (GONÇALVES *et al.*, 2014).

No Brasil o rastreamento do CCU e suas lesões precursoras se dá através da coleta de CO. O Ministério da Saúde do Brasil (MS) regula o rastreamento do CCU através da publicação do INCA: Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero. A última versão, publicada em 2016, preconiza o rastreamento de mulheres entre 25 e 64 anos com exames de CO do colo uterino, colhidos anualmente. A partir de dois resultados consecutivos negativos, preconiza-se que novas coletas sejam realizadas com intervalo de três anos (trienal) (INCA, 2016).

A gestante possui o mesmo risco de ser acometida por CCU que a população em geral. Os tumores de colo uterino são mais diagnosticados na população não rastreada rotineiramente para CCU (HECKING *et al.*, 2016). Durante o pré-natal a coleta de CO é considerada um exame oportunístico, detectando mulheres não rastreadas para CCU.

É recomendada a coleta de CO na primeira consulta pré-natal, atentando para uma inspeção cuidadosa do colo uterino (INCA, 2016). Exames citológicos alterados ou lesão suspeita durante a inspeção do colo uterino são as principais indicações para o exame colposcópico (Tabela 2). Mulheres com anormalidade citológica devem, sempre que possível, ser avaliadas e tratadas antes da concepção.

TABELA 2. CONDUTA INICIAL FRENTE AO RESULTADO DE EXAME CITOPATOLÓGICO DO COLO UTERINO.

DIAGNÓSTICO CITOPATOLÓGICO		FAIXA ETÁRIA	CONDUTA
CÉLULAS ESCAMOSAS ATÍPICAS DE SIGNIFICADO INDETERMINADO (ASCUS)	• Possivelmente não neoplásicas (ASC-US)	<25 anos	Repetir CO em 3 anos
		Entre 25-29 anos	Repetir CO em 1 ano
		≥30 anos	Repetir CO em 6 meses
	• Não se podendo afastar lesão de alto grau (ASC-H)		Colposcopia
CÉLULAS GLANDULARES ATÍPICAS DE SIGNIFICADO INDETERMINADO (AGC)	• Possivelmente não neoplásicas ou não se podendo afastar lesão de alto grau		Colposcopia
CÉLULAS ATÍPICAS DE ORIGEM INDEFINIDA (AOI)	• Possivelmente não neoplásicas ou não se podendo afastar lesão de alto grau		Colposcopia



LESÃO DE BAIXO GRAU (LSIL)	<25 anos	Repetir CO em 3 anos
	≥25 anos	Repetir CO em 6 meses
LESÃO DE ALTO GRAU (HSIL)		Colposcopia
LESÃO INTRAEPITELIAL DE ALTO GRAU NÃO PODENDO EXCLUIR MICROINVASÃO		Colposcopia
CARCINOMA ESCAMOSO INVASOR		Colposcopia
ADENOCARCINOMA <i>IN SITU</i> (AIS) OU INVASOR		Colposcopia

Fonte: INCA, 2016.

COLPOSCOPIA

A colposcopia consiste na observação do colo uterino, vagina ou vulva, com a utilização de fonte de luz branca e sob ampliação (BALLIGA, 2013). O colposcópico é um microscópio adaptado, com diversas lentes de aumento que variam entre os modelos existentes (CARDIAL *et al.*, 2018). Através do exame minucioso do colo é possível detectar alterações compatíveis com lesões pré-malignas, direcionando o local da biópsia. Desta forma é possível fazer um diagnóstico precoce e um tratamento adequado, evitando a progressão para câncer. O exame colposcópico deve ser realizado preferencialmente por médico ginecologista com treinamento na área.

As alterações visualizadas foram inicialmente classificadas por Hinselmann (1954) e passaram por diversas revisões até chegar à sua versão final (CARDIAL *et al.*, 2018). Atualmente utilizamos a nomenclatura preconizada pela Federação Internacional de Colposcopia e Pa-

tologia Cervical (IFCPC) no Rio de Janeiro em 2011 para a descrever as alterações encontradas (Tabela 3).

O epitélio do colo uterino atua como um filtro, sendo transpassado pela luz. A cor observada depende da quantidade de luz refletida, que varia com a espessura do epitélio e com a quantidade de vasos sanguíneos presentes no estroma subjacente (BALIGA, 2013). O objetivo de exame é a visualização da junção entre os epitélios escamoso e colunar do colo uterino, local denominado junção escamo-colunar (JEC), onde podemos observar três tipos de epitélio: escamoso, glandular e metaplásico. O termo “zona de transformação” (ZT) se deve à ocorrência da metaplasia do epitélio glandular em epitélio escamoso, na JEC, numa tentativa de tornar a ectocérvice mais resistente ao meio vaginal.

A análise do colo após a embebição com ácido acético, sob visão colposcópica, constitui a principal etapa da colposcopia, onde o profissional terá condições de investigar as possíveis lesões existentes e realizar as biópsias caso sejam necessárias. A colposcopia define o local da biópsia a partir dos achados colposcópicos mais significativos (Tabela 3).

TABELA 3. Terminologia colposcópica do colo uterino (IFCPC, 2011).

<p>AVALIAÇÃO GERAL</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Colposcopia adequada ou inadequada (especificar o motivo sangramento, inflamação, cicatriz, etc.) • Visibilidade da junção escamocolumnar: completamente visível, parcialmente visível e não visível • Zona de transformação Tipo 1, 2 ou 3 	
	<p>ACHADOS COLPOSCÓPICOS NORMAIS</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Epitélio escamoso original <ul style="list-style-type: none"> - Maduro - Atrófico • Epitélio colunar <ul style="list-style-type: none"> - Ectopia • Epitélio escamoso metaplástico <ul style="list-style-type: none"> - Cistos de Naboth - Orifícios (glândulas) abertos • Decidua na gravidez
			↑

ACHADOS COLPOSCÓPICOS ANORMAIS	Princípios gerais	<ul style="list-style-type: none"> • Localização da lesão Dentro ou fora da ZT e de acordo com a posição do relógio • Tamanho da lesão Número de quadrantes do colo uterino envolvidos pela lesão e Tamanho da lesão em porcentagem do colo uterino
	Grau 1 (Menor)	<p>Epitélio acetobranco ténue, de borda regular ou geográfica</p> <p>Mosaico fino, Pontilhado fino</p>
	Grau 2 (Maior)	<p>Epitélio acetobranco denso, Acetobranqueamento de aparecimento rápido, orifícios glandulares espessados</p> <p>Mosaico grosseiro, Pontilhado grosseiro, Margem demarcada, Sinal da margem interna, Sinal da crista (sobrelevado)</p>
	Não específico	<p>Leucoplasia (queratose, hiperqueratose), erosão, captação da solução de Lugol: positiva (corado) ou negativa (não corado) (teste de Schiller negativo ou positivo)</p>
SUSPEITA DE INVASÃO MISCELÂNEA	Vasos atípicos	<p>Sinais adicionais: vasos frágeis, superfície irregular, lesão exofítica, necrose, ulceração (necrótica), neoplasia tumoral/grosseira.</p>
	<p>Zona de transformação congênita, condiloma, pólipos (ectocervical/ endocervical), inflamação, estenose, anomalia congênita, seqüela pós-tratamento, endometriose.</p>	

Fonte: IFCPC, 2011.

O teste de Schiller, que consiste na aplicação de solução de Schiller no colo uterino e paredes vaginais, complementa o exame colposcópico. Ele atua colorindo as células onde o glicogênio está presente. Confere ao epitélio normal uma coloração marrom escura. Em lesões com alta atividade metabólica celular, há utilização do glicogênio, e essas células não se coram com a solução de Schiller, sendo o achado denominado área iodo-negativa. Se ocorre a coloração completa do colo o teste é negativo (Colo iodo positivo e Schiller negativo). Se há área sem coloração o teste é considerado positivo (Colo iodo negativo e Schiller positivo). É possível revisar a área iodo-negativa com o uso do ácido acético, removendo o iodo com o uso de Hipossulfito de Sódio a 1%, e realizar a biópsia caso necessário.

A colposcopia pode ser realizada na gestante em qualquer trimestre da gravidez, segundo as mesmas recomendações que na população não-grávida. Biópsia guiada por colposcopia é um procedimento factível durante a gravidez, com risco maior de sangramento que pode ser conduzido com pressão local (BALDAUF *et al.*, 1995). O ministério da saúde do Brasil indica a biópsia durante a gestação apenas quando há suspeita de invasão (INCA, 2016). Nos demais casos a paciente poderá ser reavaliada 90 dias após o parto, quando terá confirmação diagnóstica e tratamento (INCA, 2016).

DIAGNÓSTICO

Classicamente a propedêutica do colo uterino se baseava no tripé Citologia – Colposcopia – Histologia. Os métodos de biologia molecular, incluindo a reação em cadeia da polimerase (PCR) e a captura híbrida, hoje fazem parte dessa propedêutica, visando o reconhecimento das infecções persistentes por hrHPV. Essas estratégias se complementam e são fundamentais para o correto diagnóstico de lesões malignas ou pré-malignas de colo uterino.

A análise histopatológica é considerada o padrão-ouro no diagnóstico de lesões malignas ou precursoras do CCU. O colo uterino, em sua porção mais externa, denominada ectocérvice, pode ser dividido

histologicamente em camadas, indo desde o tecido conjuntivo e membrana basal até as células basais, parabasais intermediárias e superficiais (COELHO *et al.*, 2007):

No exame histopatológico, as atipias celulares podem ser observadas na ectocérvice ou endocérvice (canal em colo uterino que liga a cavidade endometrial à vagina) em decorrência de diversos fatores, principalmente inflamação e reparo (COELHO *et al.*, 2007).

O achado histopatológico de células escamosas com figuras mitóticas anormais, coilocitose no terço superior do epitélio, paraqueratose ou disqueratose superficial, anormalidades e desorganização do terço inferior do epitélio, aspecto de brotamento da lesão quando há envolvimento glandular, são compatíveis com o diagnóstico histológico de Lesão Intraepitelial de Baixo Grau (ARAÚJO, 1999).

As alterações encontradas em células escamosas que são compatíveis com o diagnóstico histológico de Lesão Intraepitelial de Alto Grau (NIC 2) são: desorganização da metade inferior do epitélio, células binucleadas e figuras mitóticas anormais. As alterações encontradas em células escamosas que são compatíveis com o diagnóstico histológico de Lesão Intraepitelial de Alto Grau (NIC 3) são: células com anormalidades nucleares, desorganização de mais da metade do epitélio, figuras mitóticas normais e anormais, podendo ocorrer paraqueratose superficial e envolvimento glandular endocervical (ARAÚJO, 1999).

A terminologia LAST (do inglês *Lower anogenital squamous terminology*) procura uniformizar as nomenclaturas para todas as lesões HPV-induzidas no trato genital inferior de ambos os sexos (colo uterino, vagina, ânus, pênis, vulva e períneo). O objetivo do LAST foi gerar uma nomenclatura histopatológica que refletisse o conhecimento atual sobre o papel oncogênico do HPV, através da utilização de biomarcadores celulares envolvidos na regulação do ciclo celular e assim propiciar um ambiente de maior clareza entre diferentes profissionais que atuam na área. No LAST foi questionado o termo Neoplasia Intraepitelial grau 2, devido à baixa reprodutibilidade desse diagnóstico, quando o material é avaliado por diferentes patologistas e com o uso de marcadores imuno-histoquímicos (DARRAGH *et al.*, 2012).

Os principais marcadores imuno-histoquímicos utilizados são o p16 INK4a, ki-67, DNA Topoisomerase II α (TopII α) e Minichromosome Maintenance Protein 2 (MCM2), estes dois últimos reunidos num teste conhecido como ProEx C. O marcador p16 INK4a é encontrado com muito baixa expressão em células escamosas normais. Sua expressão tende a parar o ciclo celular, mantendo as células em G0. Ele cora as células de marrom. O marcador ki-67 é uma proteína nuclear que está presente em todas as células que estão passando ativamente pelo ciclo celular (nas fases G1, S, G2 e mitose), ou seja, é um marcador de proliferação celular. Ele cora os núcleos em vermelho. O ProEx C tem características similares a ki-67, porém menos documentadas. O marcador TopII α é responsável pela separação das cromátides filhas durante a mitose. O MCM2 atua na montagem de um complexo pré-replicação em G1 e atua como uma helicase, desenrolando o DNA. A positividade concomitante de p16 e ki-57 caracteriza a anormalidade do ciclo celular, sendo o esperado nas Lesões Intraepiteliais de Alto Grau e câncer (DARRAGH *et al.*, 2012).

ESTADIAMENTO

O estadiamento do CCU segundo a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) pode ser visto na tabela 4.

TABELA 4. Estadiamento do CCU segundo a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), 2018.

Estágio I	O tumor é estritamente confinado ao colo uterino (extensão ao corpo uterino deve ser afastada).	
	IA	Tumor invasivo só diagnosticado por microscopia, com profundidade máxima de invasão < 5mm (a).
	IA1	Invasão < 3mm em profundidade.
	IA2	Invasão \geq 3mm e < 5mm em profundidade.
	IB	Tumor com invasão \geq 5mm (maior que estágio IA) e é limitado ao colo uterino (b).
	IB1	Invasão \geq 5mm e tumor < 2cm em sua maior dimensão.
	IB2	Tumor \geq 2cm e < 4cm em sua maior dimensão.



	IB3	Tumor \geq 4cm em sua maior dimensão.
Estágio II	O tumor invade além do útero, mas não chega ao terço inferior da vagina nem à parede pélvica.	
	IIA	Tumor envolve os 2/3 superiores da vagina sem invasão de paramétrios.
	IIA1	Tumor $<$ 4cm em sua maior dimensão.
	IIA2	Tumor \geq 4cm em sua maior dimensão.
	IIB	Envolvimento de paramétrios sem chegar à parede pélvica.
Estágio III	Tumor envolve o 1/3 inferior da vagina ou se estende à parede pélvica ou causa hidronefrose. Ou rim não funcionando ou envolvimento de linfonodos pélvicos ou para-aórticos (c).	
	IIIA	Tumor envolve o 1/3 inferior sem extensão à parede pélvica.
	IIIB	Tumor se estende à parede pélvica ou hidronefrose ou rim não funcionando (exceto se por outra causa).
	IIIC	Tumor atinge linfonodos pélvicos ou para-aórticos.
	IIIC1	Apenas metástases para linfonodos pélvicos.
	IIIC2	Apenas metástases para linfonodos para-aórticos (com anotações de r e p).
Estágio IV	Tumor se estende além da pelve verdadeira ou há envolvimento (comprovado por biópsia) da mucosa da bexiga ou reto. Edema bolhoso não permite que um caso seja atribuído ao estágio IV.	
	IVA	Tumor se propagou à órgãos adjacentes.
	IVB	Tumor se propagou à órgãos distantes.

(a) Exames de imagem e histopatológico podem ser usados, quando disponíveis, para suplementar os achados clínicos no tocante ao tamanho do tumor e sua extensão, em todos os estágios.

(b) O envolvimento dos espaços vascular/ linfático não muda o estágio. A extensão lateral da lesão não é mais considerada.

(c) Adicionar anotação sobre r (imagem) e p (histopatológico) para indicar achados que configuram estágio IIIC. Por exemplo, se exames de imagem indicam metástases para linfonodos pélvicos, o estágio deve ser IIIC1r e, se confirmado por exame de histopatologia, deve ser IIIC1p. O tipo de exame de imagem ou técnica de histopatológico deve sempre ser documentada.

Se o resultado é dúbio, o menor estágio deve ser o escolhido.

Fonte: FIGO, 2018.

EXAMES COMPLEMENTARES

Quando se faz necessário complementar o exame clínico, deve-se dar preferência aos não ionizantes, como a ultrassonografia e a Ressonância Nuclear Magnética (RNM). A RNM é o exame de escolha pois tem a capacidade de determinar o tamanho do tumor, extensão da invasão e envolvimento de linfonodos em qualquer trimestre da gravidez. A ressonância magnética de corpo inteiro é pouco utilizada, porém também não utiliza radiação ionizante e possui elevada resolução em tecidos moles, podendo ser usada para auxiliar no estadiamento ou avaliação de resposta terapêutica de gestantes com câncer (HOCHHEGGER, 2015). A ressonância de corpo inteiro ponderada por difusão poderia substituir a Tomografia Computadorizada com Emissão de Pósitrons (PET-TC) com igual eficácia na detecção de metástases à distância (HAN *et al.*, 2018).

O gadolínio não deve ser utilizado na gestação por estar associado a aumento do risco de doenças reumatológicas, inflamatórias ou doenças infiltrativas de pele no feto além de risco de natimortalidade ou morte neonatal (RAY *et al.*, 2016).

Os exames de imagem com uso de radiação ionizante devem ser evitados na gravidez pois sabidamente podem trazer efeitos deletérios ao concepto. A tomografia computadorizada (TC), com ou sem uso de contraste iodado, não é recomendada na gravidez. Apesar disso poderá ser realizada após ampla discussão sobre a correta indicação e a relevância clínica em casos selecionados. Caso seja extremamente necessária, ela poderá ser realizada como uma segunda opção à RNM (AMANT *et al.*, 2019).

HISTOLOGIA

O câncer de colo uterino é geralmente um Carcinoma de Células Escamosas (CEC) ou um Adenocarcinoma. Outras neoplasias malignas são raramente encontradas, e geralmente são tumores ginecológicos primários. Os tumores metastáticos raramente são encontrados no colo uterino devido às características da drenagem linfática e vascularização

do mesmo (KUMAR; HART, 1982). A OMS classifica histologicamente os tumores do colo uterino em:

- Tumores Epiteliais (com origem nos epitélios do colo: escamoso e glandular): compreende os tumores escamosos e glandulares e lesões precursoras (exemplos: Carcinoma de Células Escamosas; Adenocarcinoma). Constituem a imensa maioria dos casos.
- Tumores mesenquimais e lesões pseudotumorais (exemplos: Leiomiomas; Leiomiossarcomas).
- Tumores mistos epiteliais e mesenquimais (exemplos: Adenossarcomas; Tumor de Wilms).
- Tumores melanocíticos (exemplos: Melanoma maligno; Nevus azul).
- Tumores hematopoiéticos e linfoides (exemplos: Linfomas; Leucemias).
- Tumores secundários (exemplo: Tumor metastático).
- Outros tumores (exemplos: Tumores de células germinativas; Tumor do Seio Endodérmico).

TRATAMENTO

As lesões intraepiteliais de alto grau diagnosticadas durante a gestação não devem ser conduzidas como na população de mulheres não-grávidas. Quando existe uma lesão bem visualizada durante exame colposcópico e há concordância entre os achados da Colposcopia, CO e histologia, descartando malignidade, a mesma pode ser observada durante o período pré-natal, com uma periodicidade máxima de 8 semanas com CO e Colposcopia (COELHO *et al.*, 2007).

Durante a gestação só estará indicada a biópsia do colo uterino se existe suspeita de lesão invasiva (INCA, 2016). Quando existe confirmação histopatológica, através de biópsia ou conização, de que se trata de CCU, o mesmo será conduzido conforme estadiamento FIGO 2018 (Figura 3).

Há dados na literatura que reforçam que é seguro, em estágios iniciais do CCU, manter a gestação e protelar o tratamento definitivo para o puerpério (GERMANN *et al.*, 2005). Alguns procedimentos cirúrgicos tem sido descritos na literatura para tratamento de CCU durante a gravidez, como conização alargada, traquelectomia simples e radical, via vaginal, abdominal ou laparoscópica (AMANT *et al.*, 2019).

Estudos de CCU na população em geral demonstraram que, com linfonodos pélvicos negativos, o risco de envolvimento parametrial é insignificante, o que reforça o uso da conização alargada ou traquelectomia simples como tratamento (STRNAD *et al.*, 2008). A traquelectomia radical resulta em uma alta taxa de complicações obstétricas e cirúrgicas e não deve ser recomendado na gestação (AMANT *et al.*, 2019).

A conização pode ser usada para tratamento no estágio IA1 sem invasão do espaço linfovascular. Para o estágio IA1 com invasão do espaço linfovascular, IA2 e IB1, o estadiamento dependerá da linfadenectomia, que deverá ser realizada como uma primeira etapa. Isso pode ser feito com segurança até a 22ª semana de gestação (AMANT *et al.*, 2019). Quando o diagnóstico ocorre após a 22ª semana de gestação, pode-se protelar o tratamento para o pós-parto e indicar quimioterapia neoadjuvante (NACT) ou apenas acompanhar a paciente.

No diagnóstico de tumor IB2 após 22 semanas de gravidez, a paciente deverá receber NACT. Tumor IB2 diagnosticado com menos de 22 semanas de gestação impõe duas opções terapêuticas (AMANT *et al.*, 2019):

- Linfadenectomia pélvica + quimioterapia ou acompanhamento
- NACT com estadiamento cirúrgico posterior. Se nódulos positivos é indicada a interrupção da gestação. Para pacientes que recusam esta opção, a quimioterapia pode ser con-

siderada, sendo a mesma informada do possível impacto negativo no prognóstico.

No estágio IB3 a única opção de manter a gravidez é NACT, embora a literatura careça de dados, e a linfadenectomia para estadiamento permaneça controversa (RYDZEWSKA *et al.*, 2012). Neste estágio o seguimento sem terapia é inaceitável, por comprometer o prognóstico (AMANT *et al.*, 2019). Com o aumento da idade gestacional, um atraso do tratamento definitivo é o mais comum, embora NACT possa estar indicado até a 35 semanas para que a gravidez siga até o termo.

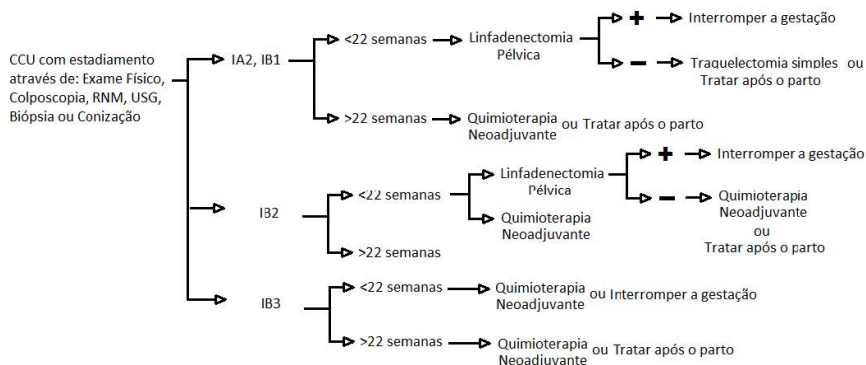
Na doença avançada (estágio IIB ou superior ou metástases em linfonodos) ou se a paciente opta, o tratamento poderá ser feito sem a intenção de preservar o feto. Brasil o aborto provocado não é punível pela Lei quando o mesmo ocorre para salvar a vida da mulher.

Se o tratamento cirúrgico estiver disponível, a histerectomia radical com feto intrauterino poderá ser realizada, no primeiro ou início do segundo trimestre. No final do segundo trimestre é necessária a histerotomia para retirada inicial do concepto (AMANT *et al.*, 2019).

Nos estágios IB3 e superiores, a quimio-radioterapia pode ser aplicado com o feto no útero (ocorre morte fetal em alguns dias), enquanto durante o segundo trimestre uma histerotomia inicial é recomendada, por causar menos complicações obstétricas e menor impacto psicológico. O feticídio prévio à quimio-radioterapia poderá ser considerado por razões éticas e psicológicas (AMANT *et al.*, 2019).

Sempre que existir viabilidade fetal, mesmo em estágios avançados, a cesariana ou NACT seguido de cesariana deve ser a escolha. A radio-quimioterapia deverá ser ter sua indicação revista no puerpério (HECKING *et al.*, 2016).

FIGURA 3. Algoritmo de opções de tratamento do Câncer de colo uterino na gestação de acordo com o estadiamento proposto pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO, 2018). Adaptado de Amant, 2019.



Quimioterapia neoadjuvante deve levar em consideração os riscos de toxicidade para o feto, sendo a Platina um agente escolhido na gravidez devido às concentrações baixas encontradas no feto. Este fato sugere uma filtração placentária desse agente (ZAGOURI *et al.*, 2013) (KÖHLER *et al.*, 2015). A maioria dos regimes padrão de quimioterapia podem ser administrados após 14 semanas de idade gestacional, mas não são recomendados após 35 semanas (AMANT *et al.*, 2019).

A linfadenectomia pode ser realizada por laparoscopia até 14-16 semanas de gestação e por laparotomia após isso. A laparoscopia na gravidez é viável, mas depende da idade gestacional, experiência do cirurgião, tipo de procedimento e órgãos de interesse. Um estudo recente, comparando laparotomia e laparoscopia, concluiu que na gravidez a laparoscopia foi associada a menos efeitos adversos fetais, menor tempo de cirurgia e menor permanência hospitalar (SHIGEMI *et al.*, 2019). Não está indicada a linfadenectomia após 22 semanas de gestação, pela ineficácia da ressecção linfonodal a partir desse período.

RESULTADOS PÓS-NATAIS

Na casuística de Hecking *et al.* não existiram sequelas fetais. Estes fetos nasceram com peso adequado para a idade gestacional (AIG) e permaneceram saudáveis no seguimento (HECKING *et al.*, 2016).

PERSPECTIVAS FUTURAS

Um trabalho mostrou que a vacinação aos 9 anos de idade é capaz de diminuir o risco de CCU em 76% ao passo que a vacinação aos 45 anos reduz o risco em apenas 6% (BURGER *et al.*, 2017). Espera-se que em longo prazo a vacinação tenha um forte impacto no declínio da incidência de CCU. No entanto, apesar da vacinação, o rastreamento para CCU deverá continuar a ser realizado, para detecção de tumores relacionados aos hrHPV não contemplados pela vacina (BUTLER; HELEY, 2016).

MENSAGENS PRINCIPAIS

- A incidência do câncer ginecológico na gravidez deve aumentar nos próximos anos.
- O CCU está associado à infecção persistente por hrHPV sendo passível de prevenção com a vacina.
- O diagnóstico de CCU que ocorre durante a gravidez não afeta negativamente o prognóstico da paciente.
- Biópsia guiada por colposcopia é um procedimento factível durante a gravidez, porém só estará indicada a biópsia se houver suspeita de lesão invasiva.
- O tipo histológico mais frequente é o carcinoma escamoso, seguido pelo adenocarcinoma.

- Os exames de imagem com uso de radiação ionizante devem ser evitados na gravidez.
- O gadolínio não deve ser utilizado na gestação por estar associado a riscos fetais.
- Linfadenectomia pode ser realizada por laparoscopia até 14-16 semanas de gestação e por laparotomia entre 16 e 22 semanas, sendo a via laparoscópica mais segura.
- Quimioterapia neoadjuvante, quando indicada, deve priorizar o uso da Platina.
- Na gestante com CCU, sempre que existir viabilidade fetal, a resolução da gestação deve ser considerada.
- Valorizar o desejo de continuar a gestação, técnicas cirúrgicas conservadoras, envolvimento linfonodal e idade gestacional.
- A gestante com CCU deve ser atendida por equipe multidisciplinar.

REFERÊNCIAS

AMANT, F. *et al.* Gynecologic cancers in pregnancy: Guidelines based on a third international consensus meeting. **Annals of Oncology**, [S. l.], v. 30, n. 10, p. 1601–1612, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz228>

AMANT, Frédéric *et al.* Presymptomatic identification of cancers in pregnant women during noninvasive prenatal testing. **JAMA Oncology**, [S. l.], v. 1, n. 6, p. 814–819, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.1883>

ARAÚJO, Samuel Regis. **Citologia E Histopatologia Básicas Do Colo Uterino para Ginecologistas**. 1. ed. Curitiba: [s. n.], 1999. *E-book*.

BALDAUF, Jean Jacques *et al.* Colposcopy and directed biopsy reliability during pregnancy: a cohort study. **European Journal of Obstetrics and Gyneco-**

logy, [S. l.], v. 62, n. 1, p. 31–36, 1995. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0301-2115\(95\)02178-A](https://doi.org/10.1016/0301-2115(95)02178-A)

BALIGA, B. Shakuntala. **COLPOSCOPIA: PRINCÍPIOS E PRÁTICA**. 2. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2013. *E-book*.

BURGER, Emily A. *et al.* The cost-effectiveness of cervical self-sampling to improve routine cervical cancer screening: The importance of respondent screening history and compliance. **Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention**, [S. l.], 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-0350>

BUTLER, Alexis; HELEY, Stella. HAVE YOU HAD THE HPV VACCINE? YOU STILL NEED TO BE SCREENED FOR CERVICAL CANCER. **Australian nursing & midwifery journal**, [S. l.], v. 24, n. 3, p. 20, 2016. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29243466>. Acesso em: 3 jul. 2018.

CARDIAL, Marcia Fuzaro Terra *et al.* **Manual de Diagnóstico e Condutas em Patologia do Trato Genital Inferior**. 1. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2018. *E-book*.

COELHO, FRG *et al.* **Câncer do Colo do Útero**. 1. ed. São Paulo: [s. n.], 2007. *E-book*.

DARRAGH, Teresa M. *et al.* The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: Background and Consensus Recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. **Arch Pathol Lab Med**, [S. l.], v. 136, n. October, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/PGP.0b013e31826916c7>

EIBYE, Simone; KJÆR, Susanne Krüger; MELLEMKJÆR, Lene. Incidence of pregnancy-associated cancer in Denmark, 1977-2006. **Obstetrics and Gynecology**, [S. l.], v. 122, n. 3, p. 608–617, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182a057a2>

FERLAY, J. *et al.* Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. **International Journal of Cancer**, [S. l.], v. 144, n. 8, p. 1941–1953, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ijc.31937>

GARCÍA, C. *et al.* E6 / E7 oncogenes in epithelial suprabasal layers and estradiol promote cervical growth and ear regeneration. **Oncogenesis**, [S. l.], n. June, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/oncsis.2017.73>

GERMANN, N. *et al.* Management and clinical outcomes of pregnant patients with invasive cervical cancer. **Annals of Oncology**, [S. l.], v. 16, n. 3, p. 397–402, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdi084>

GONÇALVES, Wagner José *et al.* **GINECOLOGIA ONCOLÓGICA**. São Paulo: Atheneu, 2014. *E-book*.

HAN, Sileny N. *et al.* Feasibility of whole-body diffusion-weighted MRI for detection of primary tumour, nodal and distant metastases in women with cancer during pregnancy: a pilot study. **European Radiology**, [S. l.], v. 28, n. 5, p. 1862–1874, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00330-017-5126-z>

HECKING, Thomas *et al.* Individual management of cervical cancer in pregnancy. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, [S. l.], v. 293, n. 5, p. 931–939, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3980-y>

HERFS, Michael *et al.* A discrete population of squamocolumnar junction cells implicated in the pathogenesis of cervical cancer. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [S. l.], v. 109, n. 26, p. 10516–10521, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.1202684109>. Acesso em: 3 maio. 2018.

HOCHHEGGER, Bruno. Ressonância magnética de corpo inteiro: Uma técnica eficaz e pouco utilizada. **Radiologia Brasileira**, [S. l.], v. 48, n. 3, p. ix–x, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2015.48.3e3>

INCA. **Diretrizes brasileiras para o rastreamento do cancer do colo do utero**. 2. ed. Rio de Janeiro: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016. *E-book*. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/control_cancer

INCA. **Estimativas da incidência e mortalidade por câncer**. Rio de Janeiro: [s. n.], 2017. *E-book*. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/estimativa-2018.pdf>

ATLAS DA MORTALIDADE. In: INCA. **Atlas da Mortalidade**. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Disponível em: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/>. Acesso em: 16/05/2019., 2019.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2017.

KÖHLER, Christhardt *et al.* How much platinum passes the placental barrier? Analysis of platinum applications in 21 patients with cervical cancer during pregnancy. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, [S. l.], v. 213, n. 2, p. 206.e1-206.e5, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.02.022>

KUMAR, NB; HART, WR. Metastasis to the Uterine Corpus from extragenital Cancers. A clinicopathologic study of 63 cases. **Cancer**, [S. l.], v. 50, p. 2163–2169, 1982.

LEE, Y. Y. *et al.* Incidence and outcomes of pregnancy-associated cancer in Australia, 1994-2008: A population-based linkage study. **BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology**, [S. l.], v. 119, n. 13, p. 1572–1582, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2012.03475.x>

LIMA, Marcos Antonio Pereira de; SILVA, Cláudio Gleidiston Lima da; RABENHORST, Silvia Helena Barem. Papel das Proteínas Precoces do Papilomavírus Humano na Carcinogênese Role of the Human Papillomavirus Early Proteins in the Carcinogenesis. **Revista Brasileira de Cancerologia**, [S. l.], v. 59, n. 4, p. 565–573, 2013.

MENDONÇA, Vilma Guimarães de *et al.* Infecção cervical por papilomavírus humano: genotipagem viral e fatores de risco para lesão intraepitelial de alto grau e câncer de colo do útero. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, [S. l.], v. 32, n. 10, p. 476–485, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-72032010001000002>

OSTÖR AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. **International Journal of Gynecological Pathology**, [S. l.], v. 12, n. 2, p. 186–192, 1993.

POP-BRASIL. **Estudo epidemiológico sobre a prevalência nacional de infecção pelo hpv**. [S. l.: s. n.]. E-book.

PUND, E. R.; NIEBURGS, H. E. Preinvasive carcinoma of the cervix uteri; seven cases in which it was detected by examination of routine endocervical smears. **Archives of pathology**, [S. l.], v. 44, n. 6, p. 571–577, 1947. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18920551>

RAY, Joel G. *et al.* Association between MRI exposure during pregnancy and fetal and childhood outcomes. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, [S. l.], v. 316, n. 9, p. 952–961, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.12126>

RODRÍGUEZ-CARUNCHIO, L. *et al.* HPV-negative carcinoma of the uterine cervix : a distinct type of cervical cancer with poor prognosis. **Gynaecological oncology**. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, [S. l.], p. 119–127, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13071>

RYDZEWSKA, Larysa *et al.* Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [S. l.], v. 2012, n. 12, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007406.pub3>

SHIGEMI, Daisuke *et al.* Safety of Laparoscopic Surgery for Benign Diseases during Pregnancy: A Nationwide Retrospective Cohort Study. **Journal of Minimally Invasive Gynecology**, [S. l.], v. 26, n. 3, p. 501–506, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2018.06.008>

SMITH, Lloyd H. *et al.* Cancer associated with obstetric delivery: Results of linkage with the California cancer registry. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, [S. l.], v. 189, n. 4, p. 1128–1135, 2003. Disponível em: [https://doi.org/10.1067/S0002-9378\(03\)00537-4](https://doi.org/10.1067/S0002-9378(03)00537-4)

SNIJDERS, Peter J. F. *et al.* HPV-mediated cervical carcinogenesis: Concepts and clinical implications. **Journal of Pathology**, [S. l.], v. 208, n. 2, p. 152–164, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/path.1866>

STRNAD, Pavel *et al.* A prospective study of sentinel lymph node status and parametrial involvement in patients with small tumour volume cervical cancer. **Gynecologic Oncology**, [S. l.], v. 109, n. 2, p. 280–284, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.02.004>

WALBOOMERS, J. M.; MEIJER, C. J. Do HPV-negative cervical carcinomas exist? **The Journal of pathology**, [S. l.], v. 181, n. 3, p. 253–254, 1997. Disponível em: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(199703\)181:3<253::AID-PATH755>3.0.CO;2-0](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(199703)181:3<253::AID-PATH755>3.0.CO;2-0). Acesso em: 3 jul. 2018.

WALBOOMERS, Jan M. M. *et al.* Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. **The Journal of Pathology**, [S. l.], v. 189, n. 1, p. 12–19, 1999. Disponível em: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(199909\)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F). Acesso em: 18 maio. 2018.

YU, Shui-Lian *et al.* Antagonist-mediated down-regulation of toll-like receptors increases the prevalence of human papillomavirus infection in systemic lupus erythematosus. **Arthritis Research and Therapy**, [S. l.], v. 14, n. 2, p. 30–32, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/ar3803>

ZAGOURI, Flora *et al.* Platinum derivatives during pregnancy in cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. **Obstetrics and Gynecology**, [S. l.], v. 121, n. 2 PART 1, p. 337–343, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31827c5822>

COMPORTAMENTO SEDENTÁRIO EM ADOLESCENTES E FATORES ASSOCIADOS: APONTAMENTOS DA LITERATURA

Antônio Lincoln de Freitas Rocha

Especialização Latu Sensu
antonio.lincoln@hotmail.com

Daniela Araújo Veloso Popoff

Pós-Doutorado
anielaveloso@yahoo.com.br

Josiane Santos Brant Rocha

Doutorado
josianenat@yahoo.com.br

Yanca Curty Ribeiro Christoff Ornelas

RESUMO: O sedentarismo revela-se uma preocupação mundial e sua prevalência é significativa e vem aumentando entre os adolescentes. O conhecimento dos adolescentes sobre os benefícios do exercício físico para a saúde influencia no hábito da prática de atividade física. São necessárias intervenções para reverter o aumento da prevalência de estilos de vida não saudáveis. Reforça-se, assim, a iniciativa e importância das intervenções em educação em saúde. A combinação de vários comportamentos relacionados à saúde

para criar uma expressão de estilo de vida saudável pode ser importante para políticas públicas de saúde, influenciando a maneira como os programas criados para promover estilos de vida saudáveis na adolescência são estruturados. Fatores como idade, sexo, conhecimento do adolescente acerca dos benefícios da atividade física, tempo de tela, tempo sentado, variações climáticas, nível socioeconômico, socioambientais (ocupação laboral, grau de escolaridade, clima, acesso a locais e programas adequados) e fatores relacionados ao tipo de atividade (habilidades, intensidade, frequência, duração) estão relacionados a esse padrão de comportamento, porém são necessários mais estudos para subsidiar estratégias que repercutam na melhora dos níveis de saúde desse público.

PALAVRAS-CHAVE: Adolescência; Comportamento Sedentário; Estilo de Vida Saudável.

INTRODUÇÃO

O comportamento sedentário pode ser definido como qualquer tipo de comportamento caracterizado por um gasto energético $\leq 1,5$ equivalente metabólico (MET), incluindo atividades realizadas na posição sentada, reclinada ou deitada, determinando baixo gasto energético (TREMBLAY *et al*, 2017). O sedentarismo é observado nos vários ciclos de vida ou em diferentes faixas etárias, incluindo a adolescência (LOURENÇO *et al*, 2018).

Os adolescentes se tornam cada vez mais independentes com a idade, começam a apresentar interesses diferentes, sofrem forte influência dos colegas e passam muito tempo na escola sem a supervisão dos pais. É necessário promover estilos de vida saudáveis e conscientizar os adolescentes sobre os potenciais benefícios para a saúde pois muitos comportamentos relacionados à saúde são sedimentados durante esse período. Compreender a melhor forma de promover estilos de vida saudáveis é providencial nessa fase da vida (MARQUES *et al.*, 2020).

Diversos fatores associados ao estilo de vida influenciam a saúde, entre eles fatores psicológicos, sociais e comportamentais. A

prevenção como elemento essencial do estilo de vida está relacionada com o Índice de Massa Corporal de adolescentes, pois em muitos casos são estimulados desde a sua infância a praticar hábitos saudáveis como a atividade física regular, favorecendo uma qualidade de vida na fase adulta (SILVA *et al.*, 2020).

Não está claro se o padrão de comportamento sedentário do adolescente pode variar de acordo com características sociodemográficas (como por exemplo sexo, faixa etária e condição socioeconômica), particularmente em países e regiões em desenvolvimento. Por isso, é necessário ampliar conhecimentos sobre o comportamento sedentário de adolescentes e suas variações entre os períodos da semana e contextos de exposição, bem como sua ocorrência em determinados subgrupos (MENDONÇA *et al.*, 2018).

Nesse sentido, é importante conhecer o estilo de vida de adolescentes e o estado de massa corporal em que se encontram, na tentativa de entender os fatores que podem levar ao aumento do excesso de peso e dos hábitos de saúde prejudiciais que vem ocorrendo com os adolescentes brasileiros, como as doenças crônicas, problemas psicológicos e sociais, uma vez que o excesso de peso e a obesidade podem provocar problemas metabólicos constituem importantes problemas de saúde pública atualmente, acarretando altos custos financeiros aos municípios e estados (SILVA *et al.*, 2020).

Assim, este estudo se propôs a buscar na literatura os principais fatores associados ao comportamento sedentário entre adolescentes, justificando-se por sumarizar os principais apontamentos acerca desse relevante tema em saúde, contribuindo para a sistematização do conhecimento, o que pode subsidiar estratégias para intervenções em saúde.

DESENVOLVIMENTO

Metodologia

Para a execução deste estudo foi realizada revisão integrativa de literatura, por meio de levantamento bibliográfico nos bancos de dados Scielo, BVS e PubMed. Foram utilizados os descritores: Adolescência;

Comportamento Sedentário; Estilo de Vida Saudável. Uma leitura de resumos e introdução permitiu selecionar publicações em português, inglês e espanhol, a partir do ano 2017, que apresentaram pertinência e enfatizaram o tema de comportamento sedentário nos adolescentes, apontando os principais fatores associados a esse padrão de comportamento.

Resultados

As estratégias de busca possibilitaram a identificação de 17 publicações articuladas ao tema. O Quadro 1 mostra sua distribuição nas bases pesquisadas.

Quadro 1 – Distribuição nas Bases de dados e seleção dos artigos.

Base de Dados	Estratégia de Busca	Artigos Encontrados	Artigos Selecionados
Scielo	Adolescência AND Comportamento Sedentário.	13	2
	Adolescência AND Estilo de Vida Saudável.	13	1
BVS	Adolescência AND Comportamento Sedentário.	1.816	6
	Adolescência AND Estilo de Vida Saudável.	685	5



Pubmed	Adolescência AND Comportamento Sedentário.	1.584	3
	Adolescência AND Estilo de Vida Saudável.	2	0

Após a leitura dos títulos, 342 publicações foram excluídas por estarem indexadas em mais de uma base de dados e 4096 foram excluídas por não possuírem relação direta com o tema. Dessa forma, a amostra final totalizou 17 artigos que atenderam aos critérios de inclusão.

Os artigos incluídos na amostra são apresentados no Quadro 2. O periódico que mais publicou sobre o tema foi a Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde (3 artigos). A “Revista Brasileira de Epidemiologia” e “Ciência & Saúde Coletiva” publicaram dois estudos cada uma. As demais revistas apresentaram apenas 1 publicação: a) Revista Brasileira de Ciências do Esporte; b) Motricidade; c) Journal of Human Growth and Development; d) Revista Andaluza de Medicina del Deporte; e) Revista Rene; f) Revista Brasileira de Ciência e Movimento; g) Jornal de Pediatria; h) Revista de Saúde Pública; i) Revista Ciência e Saúde Coletiva; j) Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR; k) Revista International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity; l) Revista Arquivos Brasileiros de Cardiologia.

Quadro 2 – Relação dos Artigos Incluídos no Estudo.

Título	Revista	Ano	Região
Tempo e <i>bouts</i> em comportamento sedentário e marcadores cardiometabólicos em adolescentes.	Revista Brasileira de Ciências do Esporte1	2019	Nordeste/Brasil
Comportamentos de Risco à Saúde em adolescentes: uma associação entre o Tempo de Televisão e uso de álcool.	Motricidade 1	2020	Portugal
Efeito de uma intervenção sobre atividade física moderada a vigorosa e comportamento sedentário no tempo escolar de adolescentes.	Revista Brasileira de Epidemiologia 2	2019	Sudeste/Brasil
Conhecimento de adolescentes acerca dos benefícios do exercício físico para a saúde mental.	Ciência & Saúde Coletiva2	2019	Sudeste/Brasil
Comportamento de crianças e adolescentes em relação ao tempo de tela em Porto Velho, Amazônia Ocidental Brasileira.	Journal of Human Growth and Development.	2021	Sudeste/Brasil



Fatores de risco cardiovascular em estudantes de 11 a 16 anos em Paranavá (Brasil) e Cáceres (Espanha).	Revista Andaluza de Medicina del Deporte	2020	Espanha
Validação clínica dos fatores associados ao Estilo de vida sedentário em adolescentes.	Revista Rene	2019	Nordeste/Brasil
Comportamento sedentário em adolescentes: prevalência e fatores associados.	Revista Brasileira de Ciência e Movimento	2018	Centro-Oeste/Brasil
Estilo de Vida Saudável dos Adolescentes.	Jornal de Pediatria	2020	Sul/Brasil
Padrões de comportamento sedentário em adolescentes de um município da região Nordeste do Brasil.	Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde	2018	Sul/Brasil
Hábitos alimentares, atividade física e comportamento sedentário entre escolares brasileiros: Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar, 2015.	Revista Brasileira de Epidemiologia	2020	Sudeste/Brasil
Latin American interventions in children and adolescents' sedentary behavior: a systematic review.	Revista de Saúde Pública	2020	Sudeste/Brasil



Associação entre supervisão parental e comportamento sedentário e de inatividade física em adolescentes brasileiros.	Revista Ciência e Saúde Coletiva	2021	Sudeste/Brasil
O tempo sentado está associado aos fatores de risco cardiometabólicos em adolescentes?	Revista Brasileira de Atividade de Física & Saúde	2020	Sul/Brasil
Relação entre o estilo de vida e índice de massa corporal de adolescentes.	Arquivos de Ciências da Saúde de da UNIPAR	2020	Sul/Brasil
Comportamento sedentário em adolescentes brasileiros: uma revisão sistemática.	Revista Brasileira de Atividade de Física & Saúde	2020	Sul/Brasil
Sedentary Behavior Research Network (SBRN) – Terminology Consensus Project process and outcome.	Revista International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity.	2017	Reino Unido
Healthy School, Happy School: Design and Protocol for a Randomized Clinical Trial Designed to Prevent Weight Gain in Children.	Revista Arquivos Brasileiros de Cardiologia	2017	Sudeste/Brasil

O ano de 2020 ganhou destaque com o maior número de publicações, com 8 estudos, seguido pelo ano de 2019, com 4 publicações. Os anos de 2017 e 2018 apresentaram 2 publicações. Os artigos incluídos apresentaram coerência quanto a objetivos, principais resultados e conclusões, permitindo a discussão de suas ideias.

Discussão

Os artigos incluídos neste estudo sugerem a existência de fatores comuns que permeiam o comportamento sedentário entre os adolescentes, contribuindo para o surgimento de fatores de risco importantes para o surgimento de doenças cardiometabólicas já nessa época da vida. São apontados como mais propensos a apresentar um comportamento sedentário aqueles que passam mais tempo diante de tela, sexo feminino e pertencer a classe econômica mais alta, apensar de não haver consenso acerca desses dados. Percebeu-se certa carência de estudos de intervenção na redução do comportamento sedentário em adolescentes.

O comportamento sedentário tem sido habitualmente representado pela exposição aos comportamentos de tela, que abrangem as medidas (unificadas ou distintas) do tempo de televisão, *videogame*, *tablets*, aparelhos celulares e computador. Um estudo apontou que a prevalência geral de exposição de tempo de tela maior que duas horas diárias foi de 65,9%. Os resultados evidenciaram que a exposição igual ou maior a duas horas de tela diária era alta. Os estudantes mais expostos a este desfecho apresentaram as características: sexo masculino, idade menor ou igual a 14 anos, de quinta, sexta e sétima série do ensino fundamental, praticar aulas de educação física menor ou igual a duas horas semanais, consumir mais de três refeições diárias e estar com excesso de gordura corporal (FARIAS *et al.*, 2021).

O sedentarismo e o consumo de alimentos não saudáveis têm aumentado, mostrando-se alta em um estudo, o qual destacou a necessidade de ampla divulgação acerca da importância de uma boa alimentação e da prática de atividade física regular. É importante uma redução no tempo sentado prolongado, além do aumento do tempo dedicado ao

exercício físico. Os pais precisam estar atentos nesse sentido, já que o maior tempo de comportamento sedentário ocorre no ambiente familiar. É necessária a intensificação e ampliação de ações de promoção de saúde direcionadas a jovens, constituindo-se um conjunto de ações programadas para manutenção do sistema de vigilância de fatores de risco à saúde dirigido a adolescentes (MONTEIRO *et al.*, 2020).

Existe alta prevalência de adolescentes fisicamente inativos e elevado tempo gasto em comportamentos sedentários (tempo assistindo televisão, usando o computador e celular). O consumo de uma dose de bebida alcoólica por semana foi associado a passar mais de uma hora assistindo televisão na semana e no fim de semana. Isso pode ser resultado de diferentes formas de comportamento, vida social ou segurança urbana, o que tende a diminuir as práticas de atividades de lazer ativo (NERY *et al.*, 2020).

As inter-relações entre o tempo gasto em comportamento sedentário e os fatores de risco para doenças cardiometabólicas em adolescentes ainda são inconclusivas, principalmente quando se considera a prática de atividade física moderada a vigorosa (SANTOS *et al.*, 2020).

Constata-se associação significativa entre o tempo sentado e os fatores de risco para doenças cardiometabólicas em adolescentes. O tempo gasto em comportamento sedentário foi associado aos fatores de risco isolados (circunferência da cintura, glicose e pressão arterial diastólica), porém não com o escore de risco cardiometabólico. Na comparação entre os sexos, foi verificado que os meninos gastaram mais tempo diário em atividades sedentárias e em atividades físicas de intensidade moderada-vigorosa quando comparado ao sexo feminino. Os adolescentes que gastaram mais tempo em atividades sedentárias apresentaram maior escore de risco cardiometabólico agrupado em relação a seus pares que passaram menos tempo nestas atividades, inferindo que os padrões hipocinéticos repercutem de maneira negativa na saúde deste grupo populacional (SANTOS *et al.*, 2020).

De forma semelhante, um estudo que adotou o conceito de *bouts* (período de tempo de exposição ininterrupta a comportamento sedentário) constatou que a exposição a um maior tempo e número de *bouts* < 30 minutos de comportamento sedentário parece contribuir para me-

lhores níveis de perfil lipídico no sexo masculino e IMC em adolescentes ambos os sexos. No sexo feminino, a exposição a um maior número de *bouts* ≥ 30 minutos em comportamento sedentário favorece o aumento nos valores de IMC (FILHO *et al.*, 2019).

O estilo de vida está relacionado positivamente com o índice de massa corporal de adolescentes através de dois elementos: prática de atividade física e comportamento preventivo. Os benefícios de uma vida saudável são capazes de proporcionar uma melhor qualidade de vida no futuro aos adolescentes, evitando a ocorrência de doenças crônicas (SILVA *et al.*, 2020).

Pode-se perceber uma forte queda na prática de atividade física dos 11 a 15 anos. O custo das atividades influencia nessa diminuição. Durante a infância, a atividade física é essencialmente informal. Contudo, os adolescentes tendem a praticar atividade física formal, acarretando custos econômicos. Assim, entre os adolescentes socioeconomicamente desfavorecidos, há menos oportunidades e o número de praticantes de atividade física diminui com a idade. À medida que a idade aumentou, a prevalência de adolescentes com estilo de vida saudável diminuiu. Somente 4,7% dos meninos e 4,4% das meninas com 11 anos, 3,0% dos meninos e 2,0% das meninas com 13 anos e 1,5% dos meninos e 0,8% das meninas com 15 anos de idade obtiveram um escore perfeito no estilo de vida saudável (MARQUES *et al.*, 2020).

Os resultados encontrados em um estudo apontam que o conhecimento dos adolescentes sobre os benefícios do exercício físico para a saúde mental influencia no hábito da prática de atividade física. Os participantes mais ativos apresentaram maior conhecimento em relação às vantagens do exercício físico sobre a saúde mental, $p = 0,002$. No estudo, 168 (55,6%) responderam que praticam atividade física, sendo que entre os adolescentes do sexo feminino, 55% não praticam exercícios físicos e esportes e no sexo masculino, 25% responderam não praticar atividades. A maior parte dos participantes foi classificada como ativa no critério nível de atividade física. Os indivíduos classificados como sedentários evidenciaram menor conhecimento sobre o tema. Assim, reforça-se a iniciativa e importância das intervenções em educação e saúde (CAMPOS *et al.*, 2019).

O comportamento sedentário esteve associado às variáveis sexo, faixa etária, situação de estágio/trabalho, período de estudo e série de ensino, conforme dados de uma pesquisa. Quanto ao sexo, o masculino teve 1,78 mais chance de apresentar comportamento sedentário que o feminino. Os adolescentes que não trabalhavam ou estagiavam e aqueles do 1º e 2º anos de ensino apresentaram, respectivamente, 2,23, 1,89 e 1,97 mais chances de comportamento sedentário do que adolescentes que estagiam/trabalham e aqueles do 3º ano de ensino. Os que consumiam frutas com frequência inferior a cinco vezes por semana apresentaram 1,47 vezes mais chances de comportamento sedentário quando comparados aos de maior consumo (LOURENÇO *et al.*, 2018).

A prevalência do sedentarismo na população estudada de outro trabalho foi alta especialmente nos fins de semana. O comportamento sedentário foi mais evidente nos indivíduos de maior nível socioeconômico e em meninas, com exceção dos jogos eletrônicos. Adolescentes das séries escolares mais avançadas e os mais velhos parecem ser mais propensos a se envolver em atividades sedentárias no turno inverso da escola e a usar a Internet. É importante que os profissionais das áreas de saúde e educação sensibilizem os jovens e seus cuidadores acerca dos riscos de uma rotina excessivamente sedentária (FERREIRA *et al.*, 2015). Esses dados corroboram com os encontrados por Guedes *et al.* (2019), sendo a prevalência de estilo de vida sedentário no estudo em questão de 68,3% (GUEDES *et al.*, 2019).

Em consonância, prevalência do comportamento sedentário em uma pesquisa foi de 81,6% (IC95%: 78,8 - 84,4), sendo maior no sexo masculino (84,9%: 82,6 - 87,2, $p = 0,018$), os de menor faixa etária (14 e 15 anos, 86,9%: 84,7 - 89,1, $p = 0,002$), os que não estagiavam ou trabalhavam (85,1%: 82,8 - 87,4, $p < 0,001$), os do período de estudo diurno (83,5%: 81,1 - 85,9, $p = 0,008$) e aqueles do 1º e 2º anos de ensino ($p < 0,001$). Nenhuma das variáveis comportamentais ou de saúde estudadas apresentou diferenças entre suas categorias para prevalência do comportamento sedentário (LOURENÇO *et al.*, 2018).

Uma pesquisa realizada na região Nordeste do Brasil, que incluiu 9.520 adolescentes do sexto ano do ensino fundamental constatou que 30,2% estavam excessivamente expostos a comportamentos seden-

tários, sendo a proporção maior no sexo feminino (34,3%) em comparação ao masculino (25,6%; $p = 0,015$), e nos de classe alta (43,0%) comparados aos de classe média-baixa (25,4%; $p = 0,020$); os adolescentes permaneciam mais da metade do tempo acordados em comportamento sedentário, sobretudo nos dias de meio de semana e no horário escolar, com maior acúmulo do tempo sedentário em bouts (blocos) de curta duração e elevado número de breaks (interrupções). Adolescentes mais velhos apresentaram maior número de bouts de longa duração e menor número de breaks, enquanto os do sexo masculino e de classe média-baixa apresentaram menor número de bouts curtos e maior número de breaks de longa duração. Ter identificado que adolescentes de classe alta apresentaram maior tempo de exposição excessiva e acúmulo de bouts curtos em comportamento sedentário, e os de classe média-baixa maior número de breaks de longa duração, foram achados importantes do presente estudo. Esses resultados reforçam a hipótese de que adolescentes com melhor condição socioeconômica podem ter maior acesso a dispositivos eletrônicos, deslocamento passivo por veículos automotores e dedicação a um maior número de atividades que exigem permanecer na posição sentada, como os estudos e cursos. Entre os adolescentes de condição socioeconômica mais baixa, a participação em atividades físicas e brincadeiras de rua seria mais consistente, favorecendo para um padrão de comportamento menos sedentário (MENDONÇA *et al.*, 2018).

Uma revisão sistemática verificou que o tempo de tela foi o indicador mais utilizado para caracterizar o comportamento sedentário entre os adolescentes. O ponto de corte mais frequente foi o de 2 horas/dia, porém foram identificados 17 pontos de corte diferentes. Medidas objetivas para mensurar o comportamento sedentário foram utilizadas em apenas 13,1% das pesquisas. A falta de padronização nos indicadores e pontos de corte do comportamento sedentário dificultam a comparação entre os resultados das pesquisas, sendo necessário utilizar medidas objetivas para informações mais confiáveis. Observou-se carência de estudos de intervenção na redução do comportamento sedentário em adolescentes brasileiros (SILVA FILHO *et al.*, 2020).

Quanto à associação da supervisão parental com o comportamento sedentário e a inatividade física em adolescentes um estudo que

utilizou dados da Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar (PeNSE) de 2015, considerou sedentários os adolescentes que ficavam ≥ 3 horas/dia sentados e inativos os que praticaram < 60 min/dia de atividade física. A supervisão parental foi avaliada pela frequência (nunca, às vezes, sempre) de atividades com verificar o dever, saber sobre o tempo livre e entender os problemas do adolescente. As análises de regressão logística, ajustadas para variáveis sociodemográficas, apontaram que 56,3% eram sedentários e 78,1% inativos. Verificar atividades escolares se associou à menor odds de inatividade e sedentarismo; ter ciência do que o adolescente fazia no tempo livre e mexer nas coisas do adolescente se associaram a menor odds de inatividade física. A compreensão de problemas pelos responsáveis se associou à menor odds de sedentarismo. A conclusão do estudo foi no sentido de que a supervisão parental se associou a menor sedentarismo e menor inatividade física entre adolescentes (SANTANA *et al.*, 2021).

As variações climáticas podem influenciar no comportamento relacionado à atividade física nas escolas, pois em dias de chuva a utilização das quadras cobertas é prejudicada. Não é possível concluir o quanto a condição climática impactou a prática de atividade física em um estudo, porém o autorrelato dos pesquisadores de plantão em uma escola durante a semana de coleta dos dados mostra indícios de que houve mudança considerável nas atividades comumente praticadas pelos escolares, o que não foi observado na escola controle (COSTA *et al.*, 2019).

Levando-se em conta a presença de fatores de risco modificáveis em determinado contexto, enfatiza-se a necessidade de se intervir em grupos vulneráveis. Programas objetivando a prevenção de doenças cardiovasculares e obesidade devem começar precocemente com estímulo à atividade física regular e dieta saudável por exemplo (FERREIRA-LIMA *et al.*, 2020).

É importante adotar estratégias de incentivo aos jovens a substituir parte do tempo sedentário com atividades físicas leves e posteriormente progredir para atividades de intensidade moderada; disponibilizar locais e projetos que estimulem os adolescentes a se engajar em atividades físicas de intensidade moderada à vigorosa no ambiente escolar e no tempo livre, além da definição de estratégias que estimulem a realização

de interrupções no tempo sedentário (breaks), evitando permanecer por longos períodos sentados de forma contínua (SANTOS *et al.*, 2020).

As escolas tornaram-se elemento importante para a promoção de intervenções de saúde e obesidade, auxiliando no desenvolvimento da consciência crítica para a promoção de uma alimentação saudável, atividade física e acompanhamento do estado nutricional na infância e adolescência (SCHUH *et al.*, 2017). O envolvimento dos professores na sensibilização dos adolescentes quanto aos efeitos deletérios do comportamento sedentário é importante na busca pela redução da exposição a esse comportamento, pois o adolescente passa grande parte de seu dia no ambiente escolar (SILVA FILHO *et al.*, 2020).

É evidente que o sedentarismo se constitui preocupação mundial e que sua prevalência, conquanto seja variável, é significativa. São necessárias intervenções dos profissionais de saúde, no sentido de modificar a tendência desse problema de saúde pública. Sugere-se uma abordagem interdisciplinar, juntamente com a escola, para promoção da saúde (GUEDES *et al.*, 2019).

A combinação de vários comportamentos relacionados à saúde para criar uma expressão de estilo de vida saudável pode ser importante para políticas públicas de saúde, influenciando a maneira como os programas criados para promover estilos de vida saudáveis na adolescência são estruturados. Há também a necessidade de compreender como comportamentos e um estilo de vida saudável variam durante essa fase da vida (MARQUES *et al.*, 2020).

Por fim, uma revisão sistemática concluiu que intervenções baseadas na comunidade foram capazes de reduzir o comportamento sedentário em adolescentes. Novos estudos devem incluir a proposição de estratégias para a redução desse comportamento, com foco em tempo de tela, tempo sentado em casa, mediante a utilização de ferramentas objetivas e questionários para medir o comportamento sedentário (RIBEIRO *et al.*, 2020).

Uma limitação deste estudo reside na dificuldade em combinar publicações que podem ter diferenças, mesmo que discretas, nas populações dos estudos primários. A falta de padronização nos indicadores e pontos de corte do comportamento sedentário eventualmente dificul-

tam a comparação entre os resultados das pesquisas. O ponto forte desta revisão da literatura reside na sumarização atualizada dos principais aspectos sobre o tema em estudo, uma vez constatada a abundância de informações publicadas sobre o comportamento sedentário em adolescentes nos últimos cinco anos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em síntese, a literatura acerca do comportamento sedentário na adolescência aponta que fatores como idade, sexo, conhecimento do adolescente acerca dos benefícios da atividade física, supervisão parental, tempo de tela, tempo sentado, variações climáticas, nível socioeconômico, socioambientais (ocupação laboral, grau de escolaridade, clima, acesso a locais e programas adequados) e fatores relacionados ao tipo de atividade (habilidades, intensidade, frequência, duração) estão relacionados a esse padrão de comportamento, porém são necessários mais estudos para subsidiar estratégias que repercutam na melhora dos níveis de saúde desse público, evitando o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis na idade adulta. Ações de educação em saúde podem repercutir positivamente sobre os adolescentes, no sentido de modificar os padrões de comportamento sedentário, as quais podem ser implementadas no âmbito da atenção primária e também no ambiente escolar.

REFERÊNCIAS

COSTA, Bruno Gonçalves Galdino da; SILVA, Kelly Samara da; SILVEIRA, Pablo Magno da; BERRIA, Juliane; MACHADO, André Ribeiro; PETROSKI, Edio Luiz. Efeito de uma intervenção sobre atividade física moderada a vigorosa e comportamento sedentário no tempo escolar de adolescentes. **Rev Bras Epidemiol** 2019; 22: E190065.

CAMPOS, Cezenário Gonçalves; MUNIZ, Luciene Aparecida. BELO, Vinícius Silva. ROMANO, Márcia Christina Caetano. LIMA, Maira de Castro. Conhe-

cimento de adolescentes acerca dos benefícios do exercício físico para a saúde mental. **Ciência & Saúde Coletiva**, 24(8):2951-2958, 2019.

FARIAS, Edson dos Santos; CARVALHO, Wellington Roberto Gomes de; LEITÃO, Francisco Naildo Cardoso; SANTOS, Josivana Pontes dos; CASTRO, Rafael Fonseca de; SOUZA, Orivaldo Florêncio de. Comportamento de crianças e adolescentes em relação ao tempo de tela em Porto Velho, Amazônia Ocidental Brasileira. **J Hum Growth Dev**. 2021; 31(1):66-75.

FERREIRA-LIMA, W.; SILVA-LIMA, S. Bandeira; BANDEIRA-LIMA, F. É.; BANDEIRA-LIMA, F.; MOLENA-FERNANDE, C. A.; FUENTES, J. P.; Fatores de risco cardiovascular em estudantes de 11 a 16 anos em Paranavaí (Brasil) e Cáceres (España). **Rev Andal Med Deporte**. 2020; 13(2): 81-86.

FILHO, Alcides Prazeres; BARBOSA, Arthur Oliveira; JÚNIOR, José Cazuza de Farias. Tempo e bouts em comportamento sedentário e marcadores cardiometabólicos em adolescentes. **Rev Bras Ciênc Esporte**. 2020; 42: e2028.

GUEDES, Nirla Gomes; LOPES, Marcos Venícios de Oliveira; SILVA, Viviane Martins da; FARIAS, Lara Jales Rodrigues; SILVA, Leonardo Alexandrino da; BESSA, Cristina Costa. Validação clínica dos fatores associados ao Estilo de vida sedentário em adolescentes. **Rev Rene**. 2019; 20:e40395.

LOURENÇO, C.L.M; ZANETTI, H.R; AMORIM, P.R.S; MOTA, J.A.P.S; MENDES, E.L. Comportamento sedentário em adolescentes: prevalência e fatores associados. **R. bras. Ci. e Mov** 2018;26(3):23-32.

MARQUES, Adilson; LOUREIRO, Nuno; AVELAR-ROSA, Bruno; NAIA, Ana; MATOS, Margarida Gaspar de. Estilo de Vida Saudável dos Adolescentes. **J Pediatr** (Rio J). 2020;96(2):217-224.

MENDONÇA, Gerefeson; FILHO, Alcides Prazeres; BARBOSA, Arthur Oliveira; JÚNIOR, José Cazuza de Farias. Padrões de comportamento sedentário em adolescentes de um município da região Nordeste do Brasil. **Rev Bras Ativ Fís Saúde**, 2018.

MONTEIRO, Luciana Zaranza; VARELA, Andrea Ramirez; SOUZA, Priscila de; MANIÇOBA, Ana Caroline Magalhães; JÚNIOR, Francelino Braga. Há-

bitos alimentares, atividade física e comportamento sedentário entre escolares brasileiros: Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar, 2015. **Rev Bras Epidemiol** 2020; 23: E200034.

NERY, Simone Silva Santos; SOUZA, Wellington Lins de; LUCENA, Joana Marcela Sales de; SANTOS, José Carlos dos; NUNES, Agda Pereira; GUIMARÃES, Márcia Cardoso Ferreira; BRITO, Aline de Freitas. Comportamentos de Risco à Saúde em adolescentes: uma associação entre o Tempo de Televisão e uso de álcool. **Motricidade**. 2020, vol. 16, n. 2, pp. 184-195.

RIBEIRO, Evelyn Helena Corgosinho; GUERRA, Paulo Henrique; OLIVEIRA, Ana Carolina de; SILVA, Kelly Samara da; SANTOS, Priscila; SANTOS, Rute; OKELY, Anthony; FLORINDO, Alex Antonio. Latin American interventions in children and adolescents' sedentary behavior: a systematic review. **Rev Saude Publica**. 2020;54:59.

SANTANA, Clara Pereira; NUNES, Hiago Alessandro Soares; SILVA, Aline Natália; AZEREDO, Catarina Machado. Associação entre supervisão parental e comportamento sedentário e de inatividade física em adolescentes brasileiros. **Ciência & Saúde Coletiva**, 26(2):569-580, 2021.

SANTOS, Géssika Castilho dos; CAMPOS, Wagner de; FARIA, Wayne Ferreira de; SILVA, Jadson Marcio da; BOZZA, Rodrigo; MASCARENHAS, Luis Paulo Gomes; ULBRICH, Anderson Zampier; NETO, Antonio Stabelini. O tempo sentado está associado aos fatores de risco cardiometabólicos em adolescentes? **Rev Bras Ativ Fís Saúde**. 2020.


SCHUH, Daniela Schneid; GOULART, Maíra Ribas; BARBIERO, Sandra Mari; SICA, Caroline D'Azevedo; BORGES, Raphael. MORAES, David William; PELLANDA, Lucia Campos. Healthy School, Happy School: Design and Protocol for a Randomized Clinical Trial Designed to Prevent Weight Gain in Children. **Arq Bras Cardiol**. 2017; 108(6):501-507.

SILVA, R. F. da; MOLETTA, A. F.; CARVALHO, P. L. de; LIMA, A. P. de. Relação entre o estilo de vida e índice de massa corporal de adolescentes. **Arq. Cienc. Saúde UNIPAR**, Umuarama, v. 24, n. 1, p. 15-20, jan./abr. 2020.

SILVA FILHO, Rodolfo Carlos dos Santos; LEMES, Thiago Matheus Mendes Alves e; SASAKI, Jeffer Eidi; GORDIA, Alex Pinheiro; ANDAKI, Alynn Christian

Ribeiro. Comportamento sedentário em adolescentes brasileiros: uma revisão sistemática. **Rev Bras Ativ Fís Saúde**. 2020.

TREMBLAY, Mark S.; AUBERT, Salomé; BARNES, Joel D.; SAUNDERS, Travis J.; CARSON, Valerie; LATIMER-CHEUNG, Amy E.; CHASTIN, Sebastien F.M.; ALTENBURG, Teatske M.; CHINAPAW, Mai J.M. Sedentary Behavior Research Network (SBRN) – Terminology Consensus Project process and outcome. **International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity**. 2017.



CULTURA DE SEGURANÇA DO PACIENTE NA REDE DE ATENÇÃO PSICOSSOCIAL

Marcos Cordeiro Araripe

Doutorando
marcosararipe@gmail.com

Francisco Naildo Cardoso Leitão

Doutorando
nacalbusiness@gmail.com

Juliana Maria Bello Jastrow

Graduanda
enf.julianabello@gmail.com

Italla Maria Pinheiro Bezerra

PhD
italla.bezerra@emescam.br

Saina Cristina Ferreira Araripe

Graduanda
sainaararipe@gmail.com

Daniella Talita Ruppel Araripe

<http://lattes.cnpq.br/6991165870513564>

Mauro José de Deus Morais

<http://lattes.cnpq.br/1730942079384074>

Luiz Carlos de Abreu

<http://lattes.cnpq.br/6796970691432850>

Luiz Vinicius de Alcantara Souza

<http://lattes.cnpq.br/2015113938948866>

Rubens Wajnsztein

<http://lattes.cnpq.br/2567173646214934>

RESUMO: Introdução: A segurança do paciente é um ponto chave do juramento de Hipócrates, pois nada é mais contrário à Medicina do que prejudicar indivíduos, que buscam cuidados e assistência médica. Os erros médicos têm chamado atenção do público desde o lançamento do relatório “Errar é Humano”, em 1999, publicado pelo *Institute of Medicine*, nos Estados Unidos. Desse modo, esta pesquisa apresenta os resultados da análise sobre a Cultura de Segurança do Paciente, segundo a percepção dos profissionais de saúde, que trabalham na Rede de Atenção Psicossocial, formada pelo Hospital de Saúde Mental do Acre (HOSMAC) e Centro de Atenção Psicossocial Álcool e Drogas (CAPS AD III), do município de Rio Branco – Acre. **Objetivo:** Descrição da Cultura de Segurança do Paciente, segundo a percepção dos profissionais de saúde na rede de atenção psicossocial. **Método:** Por se tratar de um estudo transversal, foi utilizado o questionário *Hospital Survey on Patient Safety Culture*, da *Agency for Healthcare Research and Quality* que, por sua vez, foi aplicado a 69 profissionais. Foi realizada a análise descritiva dos dados e a consistência interna do instrumento. **Resultados:** As melhores dimensões avaliadas foram “Expectativas e ações de promoção de segurança dos supervisores e gerentes” (75%), “Apoio da gestão hospitalar para a segurança do paciente” (64%) e “Transferências internas e passagem de plantão” (56%). As piores avaliações foram para “Respostas não punitivas aos erros” (27%) e “Percepções gerais sobre segurança do paciente” (35%). A análise de confiabilidade interna das dimensões variou entre 0,12 e 0,89. **Conclusão:** Demonstra-se que há fragilidades na Cultura de Segurança do Paciente nas duas instituições. Os valores do Alpha de

Cronbach apresentaram semelhanças com resultados obtidos por outros processos de validação.

PALAVRAS-CHAVE: Segurança do Paciente; Cultura de Segurança do Paciente; Unidade psicossocial; Profissionais da saúde.

DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram não haver conflito de interesse que poderia se constituir em um impedimento para a publicação deste artigo.

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) conceitua a “segurança do paciente” como ausência de dano real ou potencial, relacionado com os serviços de saúde, e a partir de 2004, criou-se a aliança internacional para o desenvolvimento de uma série de atividades importantes, com impacto global, que elevou, conseqüentemente, para o status de programa (SILVA; BARBOSA; PADILHA, 2016; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2009).

O programa, nesse sentido, busca promover a cultura de segurança como um dos indicadores básicos para nortear as boas práticas clínicas, priorizando a utilização de medidas estratégicas mais seguras para evitar danos ao paciente, através da efetiva notificação de incidentes e capacitação para aqueles que devem prestar uma assistência livre de danos, ao focar os problemas identificados (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2009; GUERRERO *et al.*, 2013).

Na última década, constatou-se o interesse crescente por parte de pesquisadores e profissionais na área da saúde voltadas para a segurança do paciente (ANVISA, 2013; PROQUALIS, 20--). Nesse sentido, destacou-se o nível de comprometimento dos profissionais da organização com a promoção contínua de um ambiente terapêutico seguro e a influência em comportamentos e resultados de segurança tanto para os profissionais de saúde como para os pacientes (FILHO; ANDRADE; MARINHO, 2011; CLARO *et al.*, 2011).

Ao constituir-se em um tema cuja notoriedade tem sido cada vez mais visível em diversos países, sobretudo no Brasil, e a partir de 2001, quando foram definidas as seis dimensões ou atributos chave da qualidade dos serviços de saúde para a segurança do paciente. A saber, portanto: boas práticas no campo da saúde, sua formulação e desenvolvimento, fundamentos teóricos (evidências científicas), a compreensão do ambiente e do contexto no qual se localizam, e que influenciam a mudança de comportamento, atitude e organizacional, mais saudável, para alcançar a segura do paciente (ABRAÃO *et al.*, 2010).

O impacto dos resultados do estudo *To Err is Human* (Errar é humano, 1999) colocou em alerta as instituições de saúde quanto à magnitude dos eventos adversos gerados por problemas relacionados à falta de segurança nos processos de cuidado e trabalho nessas instituições (MAKARY; DANIEL, 2016; JAMES, 2013), ressaltada em outras publicações de fundo científico 2003 (ANDRADE, 2016).

Portanto, é necessário voltar o olhar para a aplicabilidade das práticas seguras em todos os hospitais em razão da evidência científica da sua efetividade ao diminuir os eventos adversos (BADHWAR *et al.*, 2016; BURSTIN; LEATHERMAN; GOLDMANN, 2016). Além disso, tais práticas contribuem, significativamente, para a organização de uma cultura de segurança positiva enfocando a comunicação fundamentada na cooperação mútua (ABRAÃO *et al.*, 2010), garantindo, dessa forma, a efetividade de medidas preventivas (REIS, 2013).

Devido à existência de escassez de estudos sobre a CSP em instituições ligadas a saúde mental, tal fato impossibilita a análise dos reais problemas relacionadas às práticas seguras, criando, por consequência, barreiras que favoreçam as melhores intervenções, tanto da percepção quanto da atitude relacionada à segurança, em áreas problemáticas, para que haja, efetivamente, o planejamento e a programação de intervenções (MARTINS, 2017; PATTERSON *et al.*, 2017).

Diante desse quadro, um questionamento se impõe: qual é a percepção dos profissionais que trabalham no âmbito da saúde sobre a segurança do paciente? Assim, o presente estudo tem como objetivo analisar a cultura de segurança do paciente CSP, segundo a percepção dos

profissionais de saúde que trabalham na Rede de Atenção Psicossocial na região norte do Brasil.

MÉTODO

O estudo respeitou os aspectos éticos e legais da pesquisa envolvendo seres humanos, obtendo parecer do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Acre: Parecer 1.392.345, e protocolos n. 59/10 de 25/10/2010 e n.1113 de 29/11/2010, respectivamente.

Trata-se, portanto, de um estudo descritivo observacional transversal, com abordagem quantitativa, realizado com profissionais de saúde que trabalham na Rede de Atenção Psicossocial, localizado no município de Rio Branco, estado do Acre, norte do Brasil.

A população do estudo foi composta por profissionais de duas unidades de saúde, que prestam assistência em saúde mental vinculada ao Sistema Único de Saúde (SUS) entre médicos, enfermeiros, fisioterapeutas, técnicos e auxiliares de enfermagem. Cumpre informar, ainda, que gerentes, supervisores e administradores foram incluídos à pesquisa por prestarem atendimento direto a pacientes psiquiátricos.

Nessa diretriz, a amostra compreendeu uma equipe com 69 profissionais de saúde, obtendo-se uma taxa de resposta de 100,0%, considerando que os incluídos no estudo tinham uma experiência mínima de seis meses em serviço, ao considerar que esse período é um tempo necessário para compreender a rotina hospitalar em relação à cultura de segurança do paciente nas instituições. Sendo excluídos desse universo os profissionais de saúde sem vínculo empregatício como: estagiários de profissões da saúde, acadêmicos, residentes e profissionais interinos e profissionais da saúde sem interação com os pacientes.

A coleta de dados ocorreu entre janeiro e abril de 2017, através de visitas ao Hospital de Saúde Mental do Acre (HOSMAC) e ao CAPS AD III, em diferentes turnos (manhã, tarde e noite), durante quatro semanas para cada instituição.

Para a avaliação da cultura de segurança do paciente, foi aplicada a versão do questionário traduzido para o português do Brasil, do

instrumento *Hospital Survey On Patient Safety Culture* (HSOPSC) (KII-AEI *et al.*, 2016), que foi criado pela *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) nos Estados Unidos (ROSEN *et al.*, 2013; SADEGHI *et al.*, 2015). Trata-se de um instrumento que, desde 2004, é de domínio público e vem sendo amplamente utilizado no mundo para mensurar a cultura de segurança entre profissionais de hospitais, cujo trabalho influencia, a terapêutica do paciente (MELLO, 2011).

O instrumento contém 50 itens no total, dos quais 44 itens estão relacionados a questões específicas da cultura de segurança e 6 itens estão relacionados a informações pessoais. Ainda contemplam sete dimensões do nível da unidade hospital e três dimensões do nível da organização hospitalar, duas variáveis de resultado, possibilitando, assim, avaliar as dimensões de resultado da Cultura de Segurança do Paciente (REIS *et al.*, 2016; MINUZZI *et al.*, 2016).

O instrumento é constituído por variáveis sociodemográficas; variáveis de dimensão da cultura de segurança no âmbito da unidade (trabalho em equipe na unidade, expectativas e ações de promoção da segurança do paciente do supervisor/ gerente, aprendizado organizacional e melhoria contínua, *feedback* e comunicação a respeito de erros; abertura para as comunicações, pessoal e respostas não punitivas aos erros); variáveis de dimensão da cultura de segurança no âmbito da organização hospitalar (apoio da gestão hospitalar para a segurança do paciente, trabalho em equipe entre as unidades hospitalares, transferências internas e passagens de plantão); e variáveis de resultado (percepção geral de segurança do paciente, frequência de eventos relatados); acrescidas de duas questões, que visam a avaliação global da segurança do paciente e o número de eventos comunicados pelos profissionais nos últimos 12 meses (MINUZZI; SALUM LOCKS, 2016).

Para a análise HSOPSC, foram avaliados os dados, conforme o percentual de respostas obtidas das dimensões do nível da unidade hospitalar e três dimensões do nível da organização hospitalar, que permitem contemplar as dimensões de resultado da Cultura de Segurança do Paciente. Os dados obtidos permitem realizar análises estatísticas para verificar se os escores obtidos nas dimensões do âmbito hospitalar e/ou

do nível da organização influenciam os escores obtidos em dimensões consideradas variáveis de resultados (SORRA; NIEVA, 2014).

As porcentagens classificadas como fortes são as dimensões em que 75% dos sujeitos responderam, afirmativamente, às perguntas formuladas, de forma positiva, e negativamente às perguntas formuladas, de forma negativa; e áreas críticas são as que os sujeitos que estão na faixa de 50-75% de respostas negativas para perguntas formuladas positivamente ou respostas positivas para perguntas formuladas negativamente (ROSEN *et al.*, 2013; SADEGHI *et al.*, 2015).

Cada um dos critérios de confiabilidade, quanto a consistência interna, foi examinada pelo cálculo do Alfa (α) Cronbach para os itens nas 12 dimensões do questionário. O α de Cronbach é uma medida da confiabilidade de consistência interna de uma escala de medição, e avalia em que medida os itens em uma determinada dimensão estão inter-relacionados. O critério mínimo para confiabilidade aceitável é um α de em, pelo menos, 0,70. Análises de confiabilidade analisam até que ponto o instrumento de medição, como um questionário em uma pesquisa, mede, consistentemente, a construção desejada. O α de Cronbach varia de 0 a 1, com os valores mais elevados indicando maior confiabilidade (SANTOS; CARVALHO; ARAÚJO, 2016).

Para organizar os dados coletados, os quais foram digitados em planilha eletrônica no Programa *Excel for Windows*, a frequência percentual de cada dimensão foi calculada e classificada, conforme preconizado pela AHRQ (ROSEN *et al.*, 2013; SADEGHI *et al.*, 2015). Em relação aos dados sociodemográficos, estes foram analisados por meio de estatística descritiva, sendo realizada a contagem absoluta e a frequência relativa para os dados. A análise de confiabilidade foi realizada no programa IBM SPSS versão 22.

RESULTADOS

A amostra foi formada por 69 profissionais, que têm contato direto com os pacientes no Hospital de Saúde Mental do Acre e CAPS AD III. A maioria dos profissionais de saúde encontra-se no setor de psiquiatria e

saúde mental, com 42 profissionais, equivalendo a 60,9%, sendo que 89,9% dos profissionais trabalham no Hospital de Saúde do Acre e a maioria área de enfermagem, principalmente técnicos de enfermagem equivalendo a 37,7%, seguido por enfermeiros 13,0% da amostra (Tabela 01).

Com relação ao tempo de serviço dos profissionais avaliados, observa-se que esse tempo varia de 1 a 5 anos, equivalendo a 31,9% e de 6 a 10 anos, equivalendo a 23,2%; demonstrando uma rotatividade crescente desses profissionais, a mesma informação se repete com um pequeno percentual de diferença, no que concerne ao tempo em que trabalha na atual área/unidade do hospital em anos. Observa-se que os profissionais de 1 a 5 anos, equivalendo a 31,9%, sendo seguido pelos profissionais de 6 a 10 anos, com 27,5%, conforme se verifica na tabela 1, confirmando, dessa forma, a alta rotatividade de profissionais que atuam em ambas as instituições avaliadas.

No que se refere à interação com os pacientes, verifica-se que a maioria dos profissionais interage e tem contato diretamente os pacientes equivalendo a 79,0%. A maioria dos profissionais lotados nas unidades respondentes apresenta uma carga horária de trabalho semanal alta. Dos profissionais entrevistados, 44,9% trabalham entre 20 e 39 horas por semana, seguido por 36,2%, que trabalha de 40 a 59 horas semanais, o que pode ser um indicador de trabalho excessivo.

Com relação à atual especialidade, comparada ao tempo em que exercem essa função, observa-se que a maioria dos profissionais é experiente. Em sua grande maioria, os dados analisados estão no grupo de 6 a 10 anos, com 27,5%, sendo seguido pelos profissionais com mais de 21 anos de profissão, cuja percentagem é de 23,2%.

Ao avaliar os dados da CSP do HOSMAC e CAPS AD, apresentados pelo HSOPSC, conforme as taxas de respostas positivas dos profissionais (Tabela 02), observa-se que a dimensão relacionada às expectativas e ações de promoção de segurança dos supervisores e gerentes apresentou o maior índice com 75%, sendo seguido pelo apoio da gestão hospitalar para segurança do paciente com 64%, o que sugere uma segurança dos profissionais em relação aos supervisores, gerentes e apoio da atual gestão.

Já as dimensões com menores índices foram percepções gerais sobre segurança do paciente com 35% e respostas não punitivas aos erros com 27%, o que sugere uma administração ineficiente na área de segurança do paciente por parte da direção das duas unidades avaliadas.

O valor de Alfa de Cronbach foi estimado para todos os itens do instrumento HSOPSC, o qual apresentou um valor global de 0,86, e separadamente para todas as 12 dimensões, as quais apresentaram valores que variaram entre 0,10 e 0,89. As dimensões frequência de eventos relacionados, abertura de comunicação e apoio da gestão hospitalar para a segurança do paciente apresentaram os maiores coeficientes, 0,89, 0,79 e 0,79, respectivamente. Contudo, as dimensões *staffing*, com o valor de 0,12, e respostas não punitivas aos erros, com o valor de 0,10 apresentaram os menores coeficientes (Tabela 03).

Conforme os dados da Figura 01, 34 profissionais do HOSMAC e CAPS AD III classificaram a nota da Cultura de Segurança do Paciente como regular, 18, como muito bom e 10 como regular. Com relação ao número de eventos adversos reportados nas duas unidades avaliadas, 63 profissionais não reportaram nenhum evento adverso nos últimos 12 meses.

DISCUSSÃO

O processo de investigação deve ser claro quanto as sequelas que os pacientes podem ser submetidos, e, sobretudo, reduzir a probabilidade de que eles tenham riscos e/ou lesões.

Partindo desta lógica, a proposta deste trabalho foi a de investigar a percepção do clima de segurança entre profissionais, que fazem parte de uma equipe multidisciplinar, na qual se incluem: enfermeiros, técnicos de enfermagem, médicos, fonoaudiólogos, psicólogos, farmacêuticos, bioquímicos, biomédicos, nutricionistas e outros) atuantes nas unidades CAPS AD III e no Hospital de Saúde Mental localizado na região do norte do Brasil.

Logo, pôde-se notar que, dos 69 questionários respondidos a unidade com maior número de profissionais que se encontra no setor de psiquiatria e saúde mental do hospital, equivale a 89,9% de todos os pro-

fissionais pesquisados. Este fato justifica-se por se tratar de um hospital de referência para outras unidades do serviço público no quesito saúde mental, e possui o maior número de funcionários em relação ao CAPS ADIII. Basta observar os técnicos de enfermagem, equivalendo, na sua maioria, com 37,7%.

Apesar de ambas as instituições serem compostas, em sua grande maioria, por profissionais com pouco tempo de serviço, identificou-se que existe uma relação com os pacientes, que pode estar associada ao aumento da carga de trabalho excessiva, com cerca de 40 a 59 horas semanais, e, conseqüentemente, levando à fadiga e ao estresse, por situações tensas ou hostis, prejudicando o seu desempenho profissional e corroborando para a ocorrência de erros (AZIMI, BAHADORI, 2012).

Consoante pesquisas anteriores, que indicam que a carga horária superior a 20 horas semanais dos profissionais está muito mais correlacionada ao seu regime de trabalho, prejudicando, desse modo, o desempenho de suas atividades rotineiras, ao contrário daqueles que, com carga horaria de trabalho mais baixa, conseguem conciliar melhor os fatores, que podem ser os causadores de estresse e, conseqüentemente, têm uma relação direta com o seu desempenho profissional (FERMO et al., 2015; CINTRA et al., 20--).

Com relação ao tempo de serviço dos profissionais avaliados, observa-se uma grande rotatividade, com a entrada de novos profissionais para assumirem função devido à aposentadoria de outros profissionais no serviço público.

A rotatividade é apontada como uma das maiores causas associada à insatisfação profissional e correlacionadas com a ocorrência de eventos adversos, como erros de medicação, infecções nosocomiais e quedas (MULLER; DALLÁGNOL; BERYL, 2013; DUARTE *et al.*, 2015).

Quanto ao tempo de atuação, observou-se que os profissionais, com mais de 1 a 10 anos de atuação, somam mais de 64,1% do total de participantes pelo tipo de vínculo trabalhista de regime estatutário dos profissionais com a instituição.

A estabilidade por parte de alguns profissionais pode contribuir para mudanças no processo de trabalho, uma vez que a instituição não deveria sofrer as conseqüências das altas taxas de substituição de pes-

soal (*turnover*), mas, pelo fato de se tratar de profissionais por tempo de carreira, muitos têm se aposentado, acarretando grande número de profissionais novos (CARVALHO *et al.*, 2015).

Em um estudo, verificou-se que profissionais que atuavam há 21 anos ou mais apresentaram melhor percepção quanto ao clima de segurança do paciente, considerando todos os domínios (SOMENSE; DURAN, 2014). No entanto, contrariando este resultado, um estudo identificou que profissionais com menos de 6 a 10 de atuação apresentaram melhor percepção do clima de segurança do que os profissionais com mais tempo de atuação (RIGOBELLO *et al.*, 2012)³⁶.

O domínio “percepção da gerência do hospital” apresentou maiores escores entre os profissionais de respondentes, evidenciando um ótimo trabalho exercido pela gestão hospitalar, diferindo da literatura. Este é um fator importante para a garantia da segurança do paciente, uma vez que este domínio reflete a concordância do profissional quanto às ações da gerência ou da administração do hospital e da unidade relacionadas à segurança do paciente (SILVA; BARROSO, 2014).

Em relação às “respostas punitivas aos erros”, foi percebido o menor escore de satisfação, indicando que muitos não estão satisfeitos com a forma como estas estão sendo empregadas, fato este que foi confirmado por Da Silva *et al* (2015), a qual aponta que a cultura punitiva ainda está presente dentro da instituição de saúde (SILVA; BARROSO, 2014).

É dever da instituição de saúde elaborar medidas de proteção que impossibilitem o erro. Deve ficar claro aos profissionais que a maior parte dos erros não pode ser prevenida pelo trabalho de profissionais da saúde de maneira individual, mas trabalhá-lo coletivamente, no intuito de se evitar erros futuros por parte da equipe como um todo. Uma melhora na comunicação entre gestores e profissionais, entre os próprios funcionários, permitirá com que os erros sejam abordados de forma sistêmica, e toda preocupação com a segurança do paciente seja discutida de maneira clara e assertiva, sem medo de punições (RODRIGUES; GUERREIRO, 2016).

Segundo a literatura, discutir e gerenciar os erros comprometem o reconhecimento da possibilidade de falha humana, a notificação de incidentes, o aprendizado coletivo a partir da identificação do erro, o

conhecimento dos fatores contribuintes e de sua causa-raiz, o que facilita a sua repetição. É de extrema importância a compreensão do profissional com relação ao erro e sua existência, fatores contribuintes que participam na sua origem ou evolução (MINUZZI; SALUM; LOCKS, 2016; AZIMI; BAHODORI, 2012).

Criar uma atmosfera multiprofissional no ambiente de trabalho propicia um diálogo aberto sobre erros, e um ambiente não punitivo e treinamento contínuo dos profissionais são algumas das principais ações da administração do hospital e da unidade, que podem causar impacto positivo na segurança do paciente (ANDRADE, 2016).

A equipe da unidade estudada é composta por diversas categorias profissionais da área de saúde, que tem por objetivo comum prestar cuidado adequado ao paciente psicossocial e a saúde mental. Essa realidade pode ser explicitada pelo fato de os profissionais, em sua grande maioria trabalhar, há anos, na mesma instituição e, conseqüentemente, ter maior experiência quanto à rotina profissional e da instituição na área da saúde como psicossocial e a saúde mental, repercutindo, positivamente, na relação interpessoal e resolução de discordâncias entre os membros da equipe, além de um maior empoderamento para o desenvolvimento de suas funções (MINUZZI *et al.*, 2016; SORRA; NIEVA, 2014), o que acaba por acarretar em menor probabilidade de dúvidas em relação às condutas diagnósticas e terapêuticas como também maior experiência/habilidades no enfrentamento de problemas (CINTRA *et al.*, 20--).

No entanto, para melhorar a relação dos profissionais durante o processo de trabalho e, assim, evitar discordâncias, é preciso que a coordenação do trabalho em equipe atue como um facilitador, através da comunicação acerca de problemas percebidos com o cuidado ao paciente (MINUZZI *et al.*, 2016). Diante disso, percebe-se a importância de promover educação em saúde continuada acerca da temática para aumentar a qualidade da comunicação entre os profissionais da saúde e gestores (SILVA; BARROSO, 2014).

As áreas profissionais da saúde são complementares e interdependentes, mas cada categoria profissional tem suas especificidades, saber técnico, instrumentos de trabalho e atividades, que o caracterizam, formando uma complexa rede de trabalho. Nesse processo, é fundamen-

tal a manutenção da ajuda mútua, o respeito e a comunicação clara e efetiva, a fim de integrar as habilidades individuais na busca por metas e objetivos comuns, objetivando, por fim, prestar um serviço, zelando pela qualidade e segurança (RODRIGUES; GUERREIRO, 2016).

Como o sistema de saúde é um conjunto de elementos dependentes, que interagem para alcançar um objetivo comum, é preciso incorporar meios necessários para reduzir os obstáculos estruturais, fomentar a liderança, envolver os profissionais e não ocasionar a culpa sem trabalhar o conhecimento, a evolução e a melhora para que, assim, busque a reavaliação do sistema a fim de constatar as prováveis lacunas que transpõem as resistências do sistema, no propósito de modificar o cuidado ao paciente seguro e uma prática cotidiana de acessível cumprimento (AZIMI; BAHADORI, 2012; FERMO *et al.*, 2015). De acordo com os resultados desse estudo, observa-se que a percepção quanto ao “clima de segurança”, que avalia as percepções dos profissionais quanto ao compromisso forte e proativo da organização para a segurança do paciente (CLARO *et al.*, 2011; BURSTIN; LEATHERMAN; GOLDMANN, 2016).

Existe a necessidade de melhorias referentes ao domínio “aprendizado organizacional” e “*feedback* e comunicação” sobre erros. Nesse sentido, cumpre registrar que ambos apresentaram escore mediano. A partir da abordagem sistêmica dos erros, o retorno adequado sobre o desempenho dos profissionais e o encorajamento entre os colegas do setor a relatar preocupações com a segurança do paciente são verdadeiros estímulos para um melhor desempenho dos profissionais (CARVALHO *et al.*, 2015).

Um estudo brasileiro identificou essa mesma realidade e inferiu que os profissionais não reconhecem as condições de trabalho como potenciais facilitadores para ocorrência de erros, centrando a responsabilidade pela qualidade e segurança do trabalho nos profissionais (ANDRADE, 2016).

A necessidade do fortalecimento de uma cultura de segurança no nível organizacional é apontada como medida fundamental ao processo de melhoria da segurança do paciente no contexto hospitalar (DUARTE *et al.*, 2015). Para uma cultura de segurança positiva, faz-se necessário que os gestores da instituição enfatizem a segurança, e que,

durante o processo de trabalho, assumam uma postura de aceite a críticas e opiniões contrárias, promovam e incentivem o *feedback*, estabeleçam parâmetros de segurança e possibilitem o treinamento dos profissionais (CARVALHO *et al.*, 2015).

É imprescindível valorizar a informação acerca da segurança, e é de extrema importância que os colaboradores notifiquem os erros, relatem os fatos, que foram implicados na ocorrência, no intuito de investigar a razão e determinar soluções de melhorias, e, conseqüentemente, haverá uma melhora nas condições de trabalho e uma significativa redução de acidentes (PROQUALIS, 20--).

Caso a instituição implemente ações de melhorias através da abordagem do aprendizado organizacional, a longo prazo, a baixa rotatividade e o empoderamento dos profissionais acerca do cuidado seguro podem contribuir para a segurança do paciente (BURSTIN; LEATHERMAN; GOLDMANN, 2016). Estudos apontam que as principais dificuldades vivenciadas por profissionais da área de saúde em relação às atividades que desenvolvem, caracterizam-se pela falta de recursos materiais, má remuneração, ausência de educação continuada, falta de recursos humanos e de reconhecimento pelo trabalho que realizam, falta de integração da equipe de trabalho e sobrecarga de trabalho. Essas fragilidades acabam repercutindo, negativamente, na satisfação profissional (ALVES *et al.*, 2016).

No Brasil, estudos apontam para a insatisfação do profissional de saúde, que está relacionada ao acúmulo de atividades e às escassas perspectivas de obter novos conhecimentos, prejudicando a qualidade do seu desempenho junto com o paciente (BURSTIN; LEATHERMAN; GOLDMANN, 2016). A dimensão “percepção geral sobre a segurança do paciente” foi um fator negativo com baixo escore. Observou-se que a maioria deles ainda não conhece os meios adequados para encaminhar as questões relacionadas à segurança do paciente.

A segurança do paciente é prioridade nas instituições de saúde, sendo resultado de um sistema complexo, que necessita de políticas e programas que estabeleçam medidas conjuntas de segurança, com posterior avaliação dos efeitos causados por sua efetivação (RODRIGUES; GUERREIRO, 2016).

Vale ressaltar que os profissionais, em geral, estão de acordo com as ações tomadas pela gerência do hospital e da unidade quanto ao domínio “apoio da gestão hospitalar a segurança do paciente”, observado pelo alto grau de satisfação, evidenciado pelo alto escore. Os resultados do presente estudo permitiram o diagnóstico das atitudes dos profissionais, que têm dificultado a formação de uma cultura de segurança positiva e serve de base para que os profissionais da saúde e gestores da unidade investigada elaborem e implementem estratégias eficazes para melhoria da segurança do paciente, com maior foco nas atitudes que não atingiram avaliação positiva (MELLO, 2011).

A realização do presente estudo possibilitou a sensibilização dos profissionais para a temática, através da implementação do questionário (REIS, 2013). Além disso, fortalece o conhecimento acerca da segurança e incentiva a sua replicação em outros cenários de cuidado com a saúde (SEXTON *et al.*, 2006). Nesse sentido, a mensuração do clima de segurança entre os profissionais da saúde complementa as métricas retrospectivas relacionadas à segurança do paciente, como o número de eventos adversos, permitindo o reconhecimento das fragilidades do sistema assim como as dimensões nas quais o serviço precisa investir mais intensamente (KIAEI *et al.*, 2016; ROSEN *et al.*, 2013).

O desenvolvimento de uma cultura organizacional, que priorize a segurança, é fundamental para a consolidação das estratégias de melhoria da qualidade e do clima de segurança do paciente. As recomendações dos profissionais de saúde obtidas neste estudo possibilitaram identificar e promover a segurança do paciente nas unidades de atendimento psicossocial e saúde mental do estado do Acre. Essas recomendações revelaram fragilidades em alguns aspectos da cultura de segurança nas instituições onde foram desenvolvidos os estudos (MULLER *et al.*, 2013).

Sugere-se que a equipe de profissionais da saúde, em conjunto com seus gestores, diante dos dados obtidos desse estudo, discuta as ações que possam vir a ser efetivadas, no tocante a fortalecer a cultura de segurança do paciente no setor (SILVA; BARBOSA; PADILHA, 2016; CLARO *et al.*, 2011).

Adicionalmente, valores baixos do Alpha de Cronbach também foram encontrados na validação do instrumento na versão turca

(n=309), espanhola (n=174), holandesa (n=583) e japonesa (n=6395). Tais estudos ressaltam que esses resultados podem ter influência pelo tamanho da amostra, pois quanto maior for a amostra, maiores serão as chances de repetição na análise do alpha e, por fim, maior poderá ser o seu valor. Dessa maneira, reforçam-se as recomendações para utilização do HSOPSC em demais estudos no Brasil, pois somente utilizando o instrumento em diferentes amostras é que poderão ser confirmadas a sua validade e, também, a confiabilidade (REIS *et al.*, 2016).

É de suma importância que todos os profissionais envolvidos na gestão e funcionamento das unidades avaliadas compreendam que o erro é uma ótima oportunidade de aprendizado e não de represálias aos colegas de profissão diante de situações que possam colocar o paciente em risco (ALVES *et al.*, 2016). Consideram-se como limitações do estudo o fato de o instrumento de coleta de dados ser autoaplicável, sendo que alguns profissionais que receberam, deixaram determinados itens sem assinalar, por não quererem respondê-los e ou pelas dificuldades de compreensão do que estava sendo questionado. Outro aspecto refere-se ao preenchimento durante o horário de trabalho, por vezes interrompido diante da necessidade do serviço, favorecendo a não conclusão das respostas por alguns participantes. Observou-se, também, que, apesar do grande número de estudos sobre a cultura da segurança do paciente em área afim do cuidado, com relação à área da saúde mental, ainda existe escassa produção de conhecimento. Cabe acrescentar, ainda, que não foi encontrado nenhuma referência associando o aumento da carga de trabalho com o aumento vinculado com o paciente destacado neste estudo. Assim, há necessidade de realizar mais estudos na área da saúde envolvendo outro perfil de funcionários e serviços.

CONCLUSÃO

Tais dados servirão de base para futuras pesquisas, tais como: avaliar a cultura de segurança ao longo do tempo, o impacto que esta avaliação da cultura de segurança possa promover nas unidades de saúde, possíveis intervenções quanto aos achados da pesquisa, reconheci-

mento da situação organizacional para averiguar o impacto de intervenções realizadas, e o grau do poder de sensibilização dos profissionais de saúde diante da temática de implantação do questionário, entre outros.

Além disso, este estudo tem pretende corroborar com a dinâmica de fortificação da segurança do paciente, permitindo novas pesquisas de natureza quantitativas e/ou qualitativas, em outros cenários de cuidado, para melhor compreensão dos resultados ora apresentados (DUARTE *et al.*, 2013; CARVALHO *et al.*, 2015).

AGRADECIMENTOS

À Secretaria de Estado de Saúde do Acre (SESACRE), À Universidade Federal do Acre (UFAC) e ao Centro Universitário Saúde ABC (FMABC), pela parceria interinstitucional através do Convênio nº. 0007/2015, para a formação de profissionais de Saúde no Acre, Amazônia Ocidental, Brasil.

REFERÊNCIAS

ABDOU, Hala A.; SABER, Kamilia M. A baseline assessment of patient safety culture among nurses at student university hospital. **World Journal of Medical Sciences**, v. 6, n. 1, p. 17-26, 2011.

ABRAÃO, S. R. *et al.* Characterization motivation and satisfaction level of nursing technicians of a university hospital. **Rev Enferm UERJ [internet]**, v. 18, n. 2, p. 253-58, 2010.

ALVES, SR *et al.* Sobrecarga de trabalho da Enfermagem em saúde mental. Northeast **Network Nursing Journal**. 2016.

ANDRADE, Luiz Eduardo Lima de. **Evolução da Cultura de Segurança em Hospitais antes e após a Implantação do Programa Nacional de Segurança do Paciente**. 2016. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

ANVISA, Brasil. Boletins Informativo - **Segurança do paciente e qualidade em serviços de saúde**. 2013.

AZIMI, Leila; BAHADORI, Mohammadkarim. The Effect of Safety Culture Education on Improvement of Managers' Attitudes towards Patients' Safety. **International Journal of Collaborative Research on Internal Medicine & Public Health**, v. 4, n. 3, p. 0-0, 2012.

BADHWAR, Vinay *et al.* The society of thoracic surgeons mitral repair/replacement composite score: a report of the society of thoracic surgeons quality measurement task force. **The Annals of thoracic surgery**, v. 101, n. 6, p. 2265-2271, 2016.

BARBOSA, Maria Helena *et al.* Clima de segurança do paciente em um hospital especializado em oncologia. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, v. 17, n. 4, 2015.

BURSTIN, Helen; LEATHERMAN, Sheila; GOLDMANN, Donald. The evolution of healthcare quality measurement in the United States. **Journal of internal medicine**, v. 279, n. 2, p. 154-159, 2016.

CARVALHO, Paloma Aparecida *et al.* Cultura de segurança no centro cirúrgico de um hospital público na percepção dos profissionais de saúde. **Revista latino-americana de enfermagem**, v. 23, p. 1041-1048, 2015.

CINTRA, H. D. *et al.* Fatores que prejudicam o trabalho do enfermeiro que atua em hospital. **Seminário Internacional "Experiências de Agendas**, v. 21.

CLARO, Carla Matilde *et al.* Adverse events at the Intensive Care Unit: nurses' perception about the culture of no-punishment. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 45, n. 1, p. 167-172, 2011.

DUARTE, Sabrina da Costa Machado *et al.* Eventos adversos e segurança na assistência de enfermagem. **Revista brasileira de enfermagem**, v. 68, p. 144-154, 2015.

FERMO, Vivian Costa *et al.* Cultura de segurança do paciente em unidade de Transplante de Medula Óssea. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 68, p. 1139-1146, 2015.

GONÇALVES FILHO, Anastacio Pinto; ANDRADE, José Célio Silveira; MARI-NHO, Marcia Mara de Oliveira. Culture e safety management: the proposal of a model. **Gestão & Produção**, v. 18, p. 205-220, 2011.

GUERRERO, Patricia *et al.* User embracement as a good practice in primary health care. **Texto & Contexto-Enfermagem**, v. 22, n. 1, p. 132-140, 2013.

JAMES, John T. A new, evidence-based estimate of patient harms associated with hospital care. **Journal of patient safety**, v. 9, n. 3, p. 122-128, 2013.

KIAEI, Mohammad Zakaria *et al.* Patient safety culture in teaching hospitals in Iran: assessment by the hospital survey on patient safety culture (HSOPSC). **Journal of Health Management & Information Science**, v. 3, n. 2, p. 51-56, 2016.

MAGALHÃES, Ana Maria Müller de; DALL'AGNOL, Clarice Maria; MARCK, Patricia Beryl. Carga de trabalho da equipe de enfermagem e segurança do paciente-estudo com método misto na abordagem ecológica restaurativa. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 21, p. 146-154, 2013.

MAKARY, Martin A.; DANIEL, Michael. Medical error—the third leading cause of death in the US. **Bmj**, v. 353, 2016.

MARTINS, Renato Miguel Mendão. **Investigação de incidentes e acidentes de trabalho num terminal portuário**. 2017. Tese de Doutorado. Instituto Politécnico de Setúbal. Escola Superior de Ciências Empresariais.

MELLO, Janeide Freitas de *et al.* Cultura de segurança do paciente em unidade de terapia intensiva: perspectiva da enfermagem. 2011.

MINUZZI, Ana Paula; SALUM, Nádia Chiodelli; LOCKS, Melissa Orlandi Honório. Avaliação da cultura de segurança do paciente em terapia intensiva na perspectiva da equipe de saúde. **Texto & Contexto-Enfermagem**, v. 25, 2016.

MINUZZI, AP *et al.* Contribuições da equipe de saúde visando à promoção da segurança do paciente no cuidado intensivo. **Escola Anna Nery Revista de Enfermagem**. 2016.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Marco Conceptual de la Clasificación Internacional para la Seguridad del Paciente Versión 1.1. Informe Técnico.** WHO, 2009.

PATTERSON, P. Daniel *et al.* Network analysis of team communication in a busy emergency department. **BMC Health Services Research**, v. 13, n. 1, p. 1-12, 2013.

PROQUALIS, Icict, Fiocruz. (s.d.). **Centro Colaborador para a Qualidade do Cuidado e a Segurança do Paciente.** Disponível em: <http://proqualis.net/>.

REIS, C T. A cultura do paciente: validação de um instrumento de mensuração para o contexto hospitalar brasileiro [tese]. Rio de Janeiro: **Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca da Fundação Oswaldo Cruz**; 2013.

REIS, Cláudia Tartaglia *et al.* Reliability and validity of the Brazilian version of the Hospital Survey on Patient Safety Culture (HSOPSC): a pilot study. **Cadernos de saúde pública**, v. 32, n. 11, 2016.

RIGOBELLO, Mayara Carvalho Godinho *et al.* The climate of patient safety: perception of nursing professionals. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 25, p. 728-735, 2012.

RODRIGUES, MC; GUERREIRO, MO. Cultura de segurança: a percepção dos profissionais de enfermagem intensivistas. **Enfermería Global**. 2016.

ROSEN, Amy K. *et al.* Examining the impact of the AHRQ Patient Safety Indicators (PSIs) on the Veterans Health Administration: the case of readmissions. **Medical Care**, p. 37-44, 2013.

SADEGHI, Banafsheh *et al.* Melhor codificação de trombose venosa profunda pós-operatória e embolia pulmonar em dados administrativos (indicador de segurança do paciente AHRQ 12) após a introdução de novos códigos de diagnóstico CID-9-CM. **Assistência médica**

SANTOS, KOB; CARVALHO, FM; ARAÚJO TM. Internal consistency of the self-reporting questionnaire-20 in occupational groups. **Rev Saude Publica**. 2016.

SEXTON, John B. *et al.* The Safety Attitudes Questionnaire: psychometric properties, benchmarking data, and emerging research. **BMC health services research**, v. 6, n. 1, p. 1-10, 2006.

SILVA, Carla Maria Ferreira; BARROSO, Fernando Fausto. Promover uma cultura de segurança em cuidados de saúde primários. **Revista Portuguesa de Saúde Pública/Portuguese Journal of Public Health**, v. 32, n. 2, 2014.

SILVA, Natasha Dejigov Monteiro da *et al.* Segurança do paciente na cultura organizacional percebida por lideranças de instituições hospitalares com diferentes tipos de administração. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 50, n. 3, pág. 490-497, 2016.

SOMENSE, Carolina Bueno; DURAN, Erika Christiane Marocco. Fatores higiênicos e motivacionais do trabalho do enfermeiro em enfermaria de cardiologia. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 35, p. 82-89, 2014.

SORRA, Joann; NIEVA, Veronica F. **Hospital survey on patient safety culture**. Agency for Healthcare Research and Quality, 2004.

DIFERENÇAS NAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E COMPLEMENTARES DE APÊNDICES NORMAIS E INFLAMADOS COM DIAGNÓSTICO DE APENDICITE

Pedro Luiz do Nascimento Júnior

Mestre em Cirurgia e Oftalmologia, UFMG
PEDROLUIZ.DR@GMAIL.COM

RESUMO: INTRODUÇÃO: Apesar do grande avanço nos meios diagnósticos, a incidência de apêndices morfológicamente normais retirados de pacientes com manifestações clínicas e complementares de apendicite aguda continua superando os 20%.

OBJETIVO: Comparar as manifestações clínicas, laboratoriais e ultrassonográficas de apendicopatias inflamatórias e não inflamatórias com diagnóstico de apendicite aguda.

MÉTODO: Foram estudados 208 prontuários de pacientes com quadro clínico laboratorial e ultrassonográfico indicativo de apendicite agudo e distribuído em dois grupos: grupo 1 - 94 pacientes, cujo resultado anatomopatológico foi de apêndice normal, grupo 2 - 114 pacientes com exames histopatológicos que confirmaram a apendicite aguda.

As variáveis estudadas foram: idade do paciente à época da operação, sexo, náuseas e vômitos, hiporexia, febre, dor que migrou para fossa ilíaca direita, dor à palpação em fossa ilíaca direita, sinal de Blumberg, hemograma, ultrassonografia e escore de Alvarado.

RESULTADOS: Os apêndices inflamados associaram-se a hiporexia, dor à palpação em fossa ilíaca direita, diâmetro superior a 6 mm e escore de Alvarado superior a 6 ($p < 0,001$). Por outro lado, febre foi mais encontrada em apendicopatias não inflamatórias ($p < 0,001$).

CONCLUSÃO: Hiporexia, dor à palpação na fossa ilíaca direita, diâmetro apendicular superior a 6 mm e escore de Alvarado maior do que 6 indicam apendicopatia inflamatória, já a febre é mais presente nas apendicopatia não inflamatórias.

PALAVRAS-CHAVE: Apendicite aguda; Apendicite não inflamatória; Apendicectomia; Apêndice cecal; Diagnóstico; Tratamento.

INTRODUÇÃO

Apendicite aguda é uma das causas mais frequentes de abdome agudo cirúrgico, com incidência média global de aproximadamente 233/100.000 habitantes, maior entre homens (1,4: 1), sendo que, ao longo da vida ocorre em 8,6% dos homens e em 6,7% das mulheres. [1-3] A maior parte dos pacientes é de cor branca (74%), com pequena incidência em negros ($< 5\%$). [3,5] Aproximadamente 310.000 apendicectomias são realizadas a cada ano nos Estados Unidos e 47.000 no Reino Unido, a um custo médio, nos Estados Unidos, de 33.000 dólares por paciente. [6-8]

Estudos no Reino Unido indicaram que mais de um quinto das apendicectomias tiveram exame histopatológico normal. [9] Casuísticas de outros países também apresentam exames anatomopatológicos normais em mais de 20% dos casos com manifestações clínicas e complementares típicas de apendicite aguda e também indicações cirúrgicas por incerteza diagnóstica. [10]

Embora o diagnóstico de apendicite não seja aparentemente difícil, apresentações atípicas podem resultar em condutas inadequadas. [11,12] Lu et al (2016) verificaram que apendicectomias indicadas mesmo em casos incertos se acompanham de complicações pós-operatórias, principalmente abscesso local e dor crônica decorrente de aderências. [13]

A teoria fisiopatológica mais aceita para apendicite aguda é a obstrução apendicular por fecalitos, corpos estranhos, sementes, parasitas, hiperplasia linfoide, processos infecciosos, tumores benignos ou malignos, que aumentam a pressão intraluminal e intramural, resultando em trombose, além de oclusão vascular sanguínea e linfática. [1,11] À medida que o comprometimento vascular sanguíneo e linfático progride, ocorre estase e a parede do apêndice torna-se isquêmica e necrosa. [11]

No entanto, conteúdo intraluminal do apêndice é encontrado frequentemente em apêndices normais, sem provocar inflamação, hipertensão apendicular nem manifestação alguma. [1,11] Portanto, a etiopatogenia da apendicite aguda continua desconhecida e muitas das teorias não são subsidiadas por exames clínicos, complementares e histológicos além de não explicarem a evolução pós-operatória de muitos pacientes. [14,15]. Experimentalmente, não se conseguiu ainda provocar apendicite aguda morfológicamente similar à humana para comprovar as teorias fisiopatológicas existentes. Há a possibilidade de a doença apendicular ser múltipla com quadros clínicos e complementares similares ao da apendicite aguda, porém sem inflamação do apêndice e cuja causa pode ser neurogênica, endócrina ou imunitária. [16,17]

Apesar de o apêndice ser aparentemente uma projeção da parede do ceco, suas características morfológicas são diferentes das encontradas no restante do tubo digestório, com muito maior número de folículos linfáticos e células do sistema neuroendócrino nas criptas de Lieberkühn, indicando relação desse órgão com os sistemas imunitário e neuroendócrino. [18, 19,20-24]. Enquanto o câncer mais comum em todo sistema digestório é o adenocarcinoma, a neoplasia prevalente do apêndice cecal é o tumor carcinoide, pertencente ao sistema neuroendócrino e que é encontrado em até 0,7% das apendicectomias. [19]

Em apêndices aparentemente normais, retirados de pacientes com quadro clínico de apendicite aguda foram encontradas alterações

nos marcadores neuroendócrinos substância P, polipeptídeo vaso ativo intestinal, proteína ligada ao cálcio, ciclooxigenases 1 e 2, prostaglandina E2, óxido nítrico sintetase e complexo de histocompatibilidade classe 2. [20-23] Comprovaram-se alterações desses neuroimunomoduladores em presença de quadro clínico de apendicite aguda, porém sem inflamação apendicular e indicando a possibilidade da apendicopatia neuroimunoendócrino, simulando apendicite aguda. [24]

A apresentação clínica tanto da apendicite aguda quanto da apendicopatia neuroendócrina inclui dor abdominal migratória do epigástrico para a região periumbilical e depois para o quadrante inferior direito, hiporexia, náuseas e vômitos associados com dispepsia e alteração evacuatória. Cerca de 80% dos pacientes apresentam leucocitose e desvio à esquerda. [24, 25] Nos exames de imagem, a radiografia simples de abdome mostra, em 98% dos pacientes, dilatação do ceco e conteúdo fecal em seu interior, decorrente de íleo localizado no ceco. [14-15] Ao ultrassom (US) e tomografia computadorizada (TC) identificam-se dilatação do ceco com conteúdo fecal e espessamento da parede do apêndice acima de 2 mm, bem como diâmetro apendicular superior a 6 mm e aumento do tecido conjuntivo periapendicular. [12-15]

Vários escores foram criados para maior acerto diagnóstico. [26-34] Entre eles, o mais utilizado tem sido o de Alvarado (1986), cujo valor superior a sete pontos aumenta a probabilidade de apendicite aguda. Outro escore é o da resposta inflamatória na apendicite (AIR), que utiliza critérios clínicos (vômitos, febre, intensidade de dor em fossa ilíaca direita) associados com contagem de leucócitos e proteína C reativa (PCR), que tentam quantificar a intensidade da resposta inflamatória. [28] Há também o escore da apendicite em adultos (AAS) utilizando dados clínicos, leucograma e PCR, que reduziu a incidência das apendicectomias negativas em um terço. [33] Acrescenta-se o escore radiográfico desenvolvido no hospital de Singapura, o Raja Isteri Pengiran Anak Saleha Appendicitis (RIPASA), cuja sensibilidade e especificidade em pacientes orientais foi maior que a do escore de Alvarado [29,30], porém sua eficácia em populações ocidentais ainda não foi comprovada. [31]

Mesmo utilizando corretamente todos esses escores, ainda há muitos erros diagnósticos e retardo na conduta médica correta. [27] En-

tretanto, nenhum escore levou em consideração a diversidade de grupos étnicos, a idade e o sexo dos pacientes, principalmente ao considerar-se que a faixa etária prevalente de apendicite aguda é a mesma das doenças inflamatórias pélvicas do sexo feminino.

A elevada incerteza diagnóstica com base nos exames clínicos e complementares originou este estudo, que teve por objetivo investigar os parâmetros utilizados para diagnóstico de apendicite aguda e verificar a existência de diferenças em relação à apendicopatias não inflamatórias com quadro clínico e complementar similar. Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi comparar as manifestações clínicas, laboratoriais e US de apendicopatias inflamatórias e não inflamatórias com diagnóstico de apendicite aguda.

MÉTODO

Este estudo atendeu aos requisitos da “Declaração de Helsinque” para pesquisa em seres humanos, e à resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (Brasil Ministério da Saúde, 2012). A coleta dos dados foi realizada depois da aprovação do Projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Ciências Sociais e Aplicadas (CAAE 29448120.2.0000.5175). Todos os participantes foram pacientes operados no Hospital de Emergência e Traumas de Campina Grande, no período entre 2010 e 2019.

Foi realizado estudo observacional, retrospectivo, em que foram analisados os achados anatomopatológicos de apêndices extraídos de pacientes com diagnóstico clínico, laboratorial e ultrassonográfico pré-operatórios de apendicite aguda. Os achados clínicos, laboratoriais e de imagem foram coletados nos prontuários e no Serviço de Radiologia do Hospital de Emergência e Traumas de Campina Grande.

Foram estudados 208 prontuários de pacientes com quadro clínico laboratorial e ultrassonográfico indicativo de apendicite aguda e distribuídos em dois grupos: grupo 1: 94 pacientes, cujo resultado anatomopatológico foi de apêndice normal grupo 2: 114 pacientes com exames histopatológicos que confirmaram a apendicite aguda.

As variáveis estudadas foram: idade do paciente à época da operação, sexo, náuseas e vômitos, hiporexia, febre, dor que migrou para fossa ilíaca direita, dor à palpação em fossa ilíaca direita (FID), sinal de Blumberg, hemograma com leucocitose acima de 10.000/mm³ e com desvio para esquerda, diâmetro do apêndice > 6 mm ao US e escore de Alvarado.

As análises estatísticas foram realizadas no software IBM SPSS Statistics, versão 20.0. As variáveis qualitativas foram expressas por frequências absoluta e relativa e as variáveis quantitativas foram expressas por média e desvio padrão da média. As variáveis categóricas foram comparadas em tabelas de contingência utilizando testes qui ao quadrado de associação. Foi calculada a razão de risco, como medida de risco relativo, determinando seu intervalo de confiança de 95%. Por não passar no teste de normalidade, foi usado o teste Mann-Whitney para análise da idade e da variável escore de Alvarado. Para as variáveis dicotômicas, foi aplicado o teste t de Student. Para associação de variáveis qualitativas, são utilizadas medidas de associações, entretanto, por ser um estudo coorte, utilizou-se o risco relativo. O nível de significância adotado foi superior a 95%, correspondendo ao valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Quanto ao sexo, no grupo 1 houve 44 homens (46,8%) e 50 mulheres (53,2%), enquanto no grupo 2 foram 55 homens (48,2%) e 59 mulheres (51,8%), portanto houve homogeneidade na distribuição por sexo ($p = 0,836$). No grupo 1, a idade variou entre 10 e 86 ($32,7 \pm 15,1$) anos e no grupo 2 as idades variaram de 16 e 79 ($33,5 \pm 15,8$) anos, $p = 0,684$, sem diferença entre si.

Verificaram-se associações entre hiporexia, dor à palpação em FID, febre e diâmetro do apêndice maior que 6 mm com apêndices inflamados. As demais variáveis não apresentaram significância. Por outro lado, a febre esteve mais associada à apendicopatia não inflamatória (Tabela 1) A maioria dos pacientes com apêndice inflamado tiveram hiporexia, enquanto, apenas um terço dos pacientes com apêndice não inflamado apresentaram esse sintoma. Quase todos os pacientes com in-

flamação apendicular tiveram dor à palpação da FID, enquanto apenas metade dos sem inflamação apresentaram essa manifestação. Apêndices com diâmetro apendicular maior que 6 mm à ultrassonografia esteve presente em mais de três quartos dos inflamados e em apenas um quarto dos não inflamados. O escore de Alvarado foi maior que 6 nos pacientes com apendicopatia inflamatória e menor que 4 nas não inflamatórias. Já a febre esteve presente em menos de um quarto dos apêndices inflamados e quase três quartos dos não inflamados.

Tabela 1. Avaliação clínica, laboratorial, ultrassonográfica e do escore de Alvarado em pacientes com quadro clínico e complementar de apendicite aguda com apêndice morfológicamente normal (grupo 1) e morfológicamente inflamado (grupo 2)

Variáveis	Grupo 1	Grupo 2	P	Risco Relativo
Dor migrada para FID (n, %)	77(81,9)	96(84,2)	0,685*	1,06
Hiporexia (n, %)	36(38,3)	83(72,8)	0,027*	1,29
Náuseas e vômitos (n, %)	69(73,4)	86(75,4)	0,738*	1,050
Febre (n, %)	61(64,9)	27(23,6)	0,001*	2,52
Dor à palpação em fossa ilíaca direita (n, %)	53(55,2)	100(87,7)	0,001*	2,696
Blumberg positivo (n, %)	68(77,1)	88(77,1)	0,421*	1,128
Leucócitos acima de 10000/mm ³ (n, %)	54(57,4)	68(59,6)	0,748*	1,042
Desvio à esquerda (n, %)	17(18)	24(21)	0,592*	1,086
US com apêndice > 6 mm	25(26,6)	91(79,8%)	0,001*	3,138
Escore de Alvarado (M ± DPM)	3,34±2,95	6,29 ± 1,88	0,001**	-

*Teste qui ao quadrado, **Teste de Mann-Whitney
n = número absoluto, M = média, DPM = desvio padrão da média

DISCUSSÃO

Em muitos diagnósticos de apendicite aguda com base no quadro clínico e exames complementares, a aparência do apêndice no ato operatório e os achados anatomopatológicos não encontram inflamação. Essa apendicopatia tem em comum com a apendicite aguda o quadro clínico, os exames laboratoriais e os imaginológicos, além de, histologicamente, encontrarem-se aumento dos tecidos linfático e nervoso principalmente na submucosa. [16-18, 20-24]

Cabe ressaltar que alguns pacientes diagnosticados com apendicite aguda têm sido tratados apenas com antibióticos e saram completa e definitivamente [35-36], enquanto outros melhoram transitoriamente e a doença recrudescer após o tratamento com piora para apendicite aguda complicada. [37-39] Cabe considerar que talvez os resultados do tratamento clínico sejam díspares por abordarem apendicopatias diferentes entre si. Por incerteza quanto ao tipo de apendicopatia, o tratamento clínico tem sido indicado apenas quando há contraindicação para apendicectomia, por falta de cirurgião ou ambiente cirúrgico adequado. Por desconhecer-se o estado do apêndice e o tipo de apendicopatia em que se teve sucesso apenas com antibioticoterapia, não há como indicar de forma segura o tratamento clínico na apendicite aguda.

A retirada do apêndice aparentemente normal de pacientes com quadro clínico e laboratorial indicativo de apendicite aguda acompanhada de desaparecimento imediato e definitivo das queixas clínicas e das manifestações encontradas nos exames complementares laboratoriais e radiológicos. [40] Essa evolução pós-operatória sugere que o apêndice aparentemente normal retirado em decorrência de quadro clínico indicativo de apendicite aguda era portador de apendicopatia não inflamatória e não diagnosticada ao exame anatomopatológico de rotina. Não fosse um apêndice com alguma doença o que provocou o abdome agudo, não haveria a melhora imediata logo após a sua retirada em todos os casos [41]

Em pacientes idosos e em imunodeprimidos, o quadro clínico de apendicite aguda associa-se com isquemia e elevação do D-dímero. [42] Nesse sentido, é possível que o quadro apendicular desses pacientes

não seja decorrente de inflamação do apêndice, mas de um quadro isquêmico provocado por doença arterial ileoapendiculocólica. Provavelmente, por esse motivo, a chamada apendicite do idoso e dos imunodeprimidos evolui rapidamente para peritonite generalizada sem bloqueio peritoneal periapendicular.

Além do Alvarado, o escore de apendicite aguda no adulto e o escore de resposta inflamatória na apendicite não utilizam exames de imagem em seus critérios de pontuação, apesar destes poderem reduzir o número de apendicectomias com apêndices normais [43-46], conforme foi evidenciado neste estudo, $p = 000,1$. Dilatação da luz apendicular e espessamento de sua parede, bem como dilatação do ceco com conteúdo fecal em seu interior são sinais de apendicopatia inflamatória, com especificidade superior a 90%. [14-15] Já as operações realizadas em pacientes que não possuem esses sinais específicos de apendicite aguda nos exames de imagem associam-se com maior incidência de apêndices não inflamados.

Atualmente, só é possível identificar a apendicopatia neuroimunoendócrina não inflamatória por meio de exames imuno-histoquímicos específicos para mediadores neuroimunoendócrinos presentes nos apêndices retirados. [19] Barroso e Petroianu (2019) fizeram uma extensa revisão da literatura e encontraram 14 neuropeptídeos analisados por diferentes autores, que confirmaram a existência da apendicopatia neurogênica em apêndices morfológicamente normais removidos de pacientes com apresentação clínica de apendicite aguda. [25] Em 2020, esses autores estudaram 12 mediadores neuroimunoendócrinos em pacientes com apêndices normais de pacientes sem queixas apendiculares, apêndices aparentemente normais de pacientes com quadro clínico de apendicite aguda e apêndices inflamados de pacientes com diagnóstico clínico de apendicite aguda. Esse trabalho mostrou que pacientes com apêndices morfológicamente normais removidos por clínica de apendicite aguda apresentam desordem apendicular com manifestações clínicas laboratoriais e imagiológicas similares às da apendicite aguda e associada a aumento das expressões de mediadores neuroimunoendócrinos, com destaque para sinaptofisina, enolase, triptase relacionada aos mastócitos e produto gene-proteína 9.5 em estruturas da parede apendicular. [47] Portanto, as manifestações clínicas laboratoriais e de imagem caracterís-

ticas de apendicite aguda estão associadas a apendicopatia inflamatória e também a neuroimunoendócrina, o que explica a cura definitiva dos doentes imediatamente após a apendicectomia.

Neste estudo constatou-se que hiporexia, dor à palpação em fossa ilíaca direita, apêndice com diâmetro superior a 6 mm à ultrasonografia e escore de Alvarado acima de seis indicam apendicite inflamatória. Por outro lado, febre é mais frequente na apendicopatia não inflamatória. Apesar de a febre ser característica de doenças infecciosas, vários peptídeos, como as interleucinas 1 e 6, e o fator de necrose tumoral também atuam no hipotálamo posterior, induzindo à produção de prostaglandinas no endotélio hipotalâmico e ativação da região pineal pela liberação sistêmica de peptídeos a partir do apêndice resultando em elevação térmica, por atuarem no centro hipotalâmico regulador da temperatura. [48-52]

A hiporexia é a manifestação mais frequentemente encontrada em todas as desordens inflamatórias, a ponto de sua ausência na apendicite aguda levar a dúvida quanto ao diagnóstico, tendo em vista a frequência dessa manifestação em muitas desordens agudas e crônicas. [53] Assim como a febre, a hiporexia pode resultar de ativação alterada das prostaglandinas e outros mediadores no hipotálamo, principalmente na sua parte lateral e em outras regiões do sistema nervoso central. [54,55]

Apesar de o escore de Alvarado ser muito questionado em seu valor, nesta pesquisa, sua especificidade para apendicopatia inflamatória foi precisa quando seu valor foi superior a seis. Todavia, sua limitação está na ausência de exames de imagem, que, de acordo com este estudo foram os mais sensíveis para o diagnóstico de apêndices inflamados. Sendo assim, o escore de Alvarado deve ser associado a exames de imagem radiográfico, ultrassonográfico ou tomográfico para elevar a incidência de diagnósticos corretos de apêndices inflamados. [12,14-15,44-46]

Ao compararem-se a apendicopatia inflamatória com a não inflamatória, encontrou-se que a dor está mais presente quando o apêndice é inflamado. A dor como característica de todas as inflamações já é conhecida desde os escritos de Galeno e provavelmente até muito antes dele. Contudo, as desordens dos mediadores neuroendócrinos também

podem manifestar-se com dor, mesmo que seja de menor intensidade e não ser causada por irritação peritoneal.

CONCLUSÃO

Hiporexia, dor à palpação na fossa ilíaca direita, diâmetro apendicular superior a 6 mm e escore de Alvarado maior do que 6 indicam apendicopatia inflamatória, já a febre é mais presente nas apendicopatia não inflamatórias.

REFERÊNCIAS

1. Di Saverio S, Podda M, De Simone B, Ceresoli M, Augustin G, Gori A, Boermeester M, Sartelli M, Coccolini F, Tarasconi A, De' Angelis N, Weber DG, Tolonen M, Birindelli A, Biffl W, Moore EE, Kelly M, Soreide K, Kashuk J, Ten Broek R, Gomes CA, Sugrue M, Davies RJ, Damaskos D, Leppäniemi A, Kirkpatrick A, Peitzman AB, Fraga GP, Maier RV, Coimbra R, Chiarugi M, Sganga G, Pisanu A, De' Angelis GL, Tan E, Van Goor H, Pata F, Di Carlo I, Chiara O, Litvin A, Campanile FC, Sakakushev B, Tomadze G, Demetrashevili Z, Latifi R, Abu-Zidan F, Romeo O, Segovia-Lohse H, Baiocchi G, Costa D, Rizoli S, Balogh ZJ, Bendinelli C, Scalea T, Ivatury R, Velmahos G, Andersson R, Kluger Y, Ansaloni L, Catena F. Diagnosis and treatment of acute appendicitis: 2020 update of the WSES Jerusalem guidelines. *World J Emerg Surg.* 2020;15(1):27. doi: 10.1186/s13017-020-00306-3.
2. Ferris M, Quan S, Kaplan BS, Molodecky N, Ball CG, Chernoff GW, Bhala N, Ghosh S, Dixon E, Ng S, Kaplan GG. The global incidence of appendicitis. *Ann Surg.* 2017, Aug; 266(2):237-41. doi: 10.1097/SLA.0000000000002188.
3. Petroianu A, Oliveira-Neto JE, Alberti LR. Comparative incidence of acute appendicitis in a mixed population, related to skin color. *Arq Gastroenterol.* 2004;41(1):24-6. doi: 10.1590/s0004-28032004000100005. Epub 2004 Oct 15.
4. Anderson JE, Bickler SW, Chang DC, Talamini MA. Examining a common disease with unknown etiology: trends in epidemiology and surgi-

- cal management of appendicitis in California, 1995-2009. *World J Surg.* 2012;36(12):2787-2794. doi: 10.1007/s00268-012-1749-z.
5. Luckmann R, Davis P. The epidemiology of acute appendicitis in California. *Epidemiology.* 1991;2(5):323-30. doi: 10.1097/00001648-199109000-00003. PMID: 1742380.
 6. Wang HT, Sax HC. Incidental appendectomy in the era of managed care and laparoscopy. *J Am Coll Surg.* 2001;192(2):182-188. doi: 10.1016/s1072-7515(00)00788-.
 7. D'Souza N, Nugent K. Appendicitis. *Am Fam Physician.* 2016;93(2):142-3. PMID: 26926413.
 8. Horn CB, Tian D, Bochicchio GV, Turnbull IR. Incidence, demographics, and outcomes of nonoperative management of appendicitis in the United States. *J Surg Res.* 2018;223:251-258. doi: 10.1016/j.jss.2017.10.007.
 9. National Surgical Research Collaborative. Multicentre observational study of performance variation in provision and outcome of emergency appendectomy. *Br J Surg.* 2013;100(9):1240-52. doi: 10.1002/bjs.9201.
 10. Omundsen M, Dennett E. Delay to appendectomy and associated morbidity: a retrospective review. *ANZ J Surg.* 2006 Mar; 76(3): 153-155. doi: 10.1111/j.1445- 2197.2006.03673.x.
 11. Jaffe BM, Berger DH. The appendix. In: *Schwartz's Principles of Surgery*, 11th ed, Schwartz SI, Brunickardi CF, McGraw-Hill Companies, New York 2019.
 12. Petroianu A. Diagnosis of acute appendicitis. *Int J Surg.* 2012;10(3):115-9. doi: 10.1016/j.ijssu.2012.02.006.
 13. Lu Y, Friedlander S, Lee SL. Negative Appendectomy: Clinical and Economic Implications. *Am Surg.* 2016;82(10):1018-1022. PMID: 27779997.

14. Petroianu A, Alberti LR. Accuracy of the new radiographic sign of fecal loading in the cecum for differential diagnosis of acute appendicitis in comparison with other inflammatory diseases of right abdomen: a prospective study. *J Med Life*. 2012; 22;5(1):85-91. PMID: 22574093.
15. Petroianu A, Alberti LR, Zac RI. Assessment of the persistence of fecal loading in the cecum in presence of acute appendicitis. *Int J Surg*. 2007;5(1):11-16. doi: 10.1016/j.ijisu.2006.01.012.
16. Höfler H. Neurogene Appendicopathie - Neurogenic appendicopathy -- a common disorder, seldom diagnosed. *Langenbecks Arch Chir*. 1980;351(3):171-8. German. doi: 10.1007/BF01262709.
17. Partecke LI1, Thiele A, Schmidt-Wankel F, Kessler W, Wodny M, Dombrowski F, Heidecke CD, von Bernstorff W. Appendicopathy. *Int J Colorectal Dis*. 2013;28(8):1081-9.
18. Gartner, L. P. & Hiatt, J. L. *Tratado de histologia em cores*. 3 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.
19. Moris D, Tsilimigras DI, Vagios S, Ntanasis-Stathopoulos I, Karachaliou G-S, Papalampros A, Alexandrou A, Blazer DG, Felekouras E. Neuroendocrine neoplasms of the appendix. *Anticancer Research*. 2018;38(2):601-611. doi: 0.21873/anticancer.12264.
20. Di Sebastiano P, Fink T, di Mola FF, Weihe E, Innocenti P, Friess H, Büchler MW. Neuroimmune appendicitis. *Lancet*. 1999; 354(9177):461-6. doi: 10.1016/S0140- 6736(98)10463-4.
21. Xiong S, Puri P, Nemeth L, O'Briain DS, Reen DJ. Neuronal hypertrophy in acute appendicitis. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124(10):1429-33. doi: 10.1043/0003- 9985(2000)124<1429:NHIAA>2.0.CO;2.
22. Donato R. Perspectives in S-100 protein biology. *Cell Calcium*. 1991; 12(10): 713-26. doi: 10.1016/0143-4160(91)90040-1.
23. Nemeth L, Reen DJ, O'Briain DS, McDermott M, Puri P. Evidence of an inflammatory pathologic condition in normal appendices following emer-

- gency appendectomy. *Arch Pathol Lab Med.* 2001;125(6):759-64. doi: 10.1043/0003-9985(2001)125<0759.
24. Villar Barroso TV, Petroianu A. Neuroimmunoendocrine peptides on inflamed and morphologically normal appendices removed due to clinical acute appendicitis. *Int J Surg.* 2019;67:76-78. doi: 10.1016/j.ijssu.2019.05.017.
 25. Snyder MJ, Guthrie M, Cagle S. Acute Appendicitis: Efficient Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2018 Jul 1;98(1):25-33. PMID: 30215950.
 26. Jones PF. Suspected acute appendicitis trends in management over 30 years. *Br J Surg* 2001 Dec; 88(12): 1570-7. doi: 10.1046/j.0007-1323.2001.01910.x
 27. Impellezzeri P, Centoze A, Antonuccio P, Turiaco N, Basile M, Argento S, Romeo C. Utility of a scoring system in the diagnosis of acute appendicitis in pediatric age: a retrospective study. *Minerva Chir* 2002; 57(3): 341-6. PMID: 12029229.
 28. Andersson M, Andersson RE. The appendicitis inflammatory response score: a tool for the diagnosis of acute appendicitis that outperforms the Alvarado score. *World J Surg.* 2008 Aug;32(8):1843-1849. doi:10.1007/s00268-008-9649-y.
 29. Chong CF, Adi MI, Thien A, et al. Development of the RIPASA score. *Singapore Med J.* 2010;51(3):220-5. PMID: 20428744.
 30. Alvarado A. A practical score for early diagnosis of acute appendicitis. *Ann Emerg Med* 1986; 15(5):557-64. doi: 10.1016/s0196-0644(86)80993-3.
 31. Díaz-Barrientos CZ, Aquino-González A, Heredia-Montaña M, Navarro-Tovar F, Pineda-Espinosa MA, Espinosa de Santillana IA. The RIPASA score for the diagnosis of acute appendicitis: A comparison with the modified Alvarado score. *Rev Gastroenterol Mex.* 2018 2018;83(2):112-116. doi:10.1016/j.rgmx.2017.06.002.
 32. Andersson M, Kolodziej B, Andersson RE; STRAPPSCORE Study group. randomized clinical trial of appendicitis inflammatory response score-based management of patients with suspected appendicitis. *Br J Surg.* 2017;104(11):1451- 1461. doi:10.1002/bjs.1063.

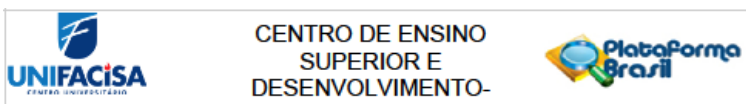
33. Sammalkorpi HE, Mentula P, Savolainen H, Leppäniemi A. The introduction of adult appendicitis score reduced negative appendectomy rate. *Scand J Surg.* 2017;106(3):196-201. doi:10.1177/1457496916683099.
34. RIFT Study Group On behalf of the West Midlands Research Collaborative. Right iliac fossa pain treatment. *BMJ Open.* 2018;8(1):e017574.. doi:10.1136/bmjopen-2017-017574.
35. Poprom N, Numthavaj P, Wilasrusmee C, Rattanasiri S, Attia J, McEvoy M, Thakkinstian A. The efficacy of antibiotic treatment versus surgical treatment of uncomplicated acute appendicitis: Systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trial. *Am J Surg.* 2019;218(1):192-200. doi:10.1016/j.amjsurg.2018.10.009.
36. Di Saverio S, Sibilio A, Giorgini E, Biscardi A, Villani S, Coccolini F, Smerieri N, Pisano M, Ansaloni L, Sartelli M, Catena F, Tugnoli G. The non operative treatment for acute appendicitis. *Ann Surg.* 2014;260(1):109-117. doi:10.1097/SLA.0000000000000560.
37. Salminen P, Tuominen R, Paajanen H, Rautio T, Nordström P, Aarnio M, Rantanen T, Hurme S, Mecklin JP, Sand J, Virtanen J, Jartti A, Grönroos JM. Five-year follow-up of antibiotic therapy for uncomplicated acute appendicitis in the APPAC randomized clinical trial. *JAMA.* 2018 25;320(12):1259-1265. doi: 10.1001/jama.2018.13201.
38. Podda M, Gerardi C, Cillara N, Fearnhead N, Gomes CA, Birindelli A, Mulliri A, Davies RJ, Di Saverio S. Antibiotic treatment and appendectomy for uncomplicated acute appendicitis in adults and children: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2019; 270(6): 1028-1040. doi: 10.1097/SLA.0000000000003225. PMID: 30720508.
39. Georgiou R, Eaton S, Stanton MP, Pierro A, Hall NJ. Efficacy and safety of nonoperative treatment for acute appendicitis: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2017;139(3):e20163003. doi:10.1542/peds.2016-3003.
40. Phillips AW, Jones AE, Sargen K. Should the macroscopically normal appendix be removed during laparoscopy for acute right iliac fossa pain when no other explanatory pathology is found?. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2009;19(5):392-4. doi:10.1097/SLE.0b013e3181b71957.

41. Bhangu A, Søreide K, Di Saverio S, Assarsson JH, Drake FT. Acute appendicitis: modern understanding of pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet*. 2015 Sep 26;386(10000):1278-1287. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00275-5.
42. Kumar S, Maurya J, Kumar S, Patne SK, Dwivedi AND. A study of C-reactive protein and D-dimer in patients of appendicitis. *J Family Med Prim Care*. 2020 Jul 30;9(7):3492-3495. doi: 10.4103/jfmprc.jfmprc_197_20. PMID: 33102319; PMCID: PMC7567200.
43. Benabbas R, Hanna M, Shah J, Sinert R. Diagnostic accuracy of history, physical examination, laboratory tests, and point-of-care ultrasound for pediatric acute appendicitis in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2017;24(5):523-551. doi:10.1111/acem.13181.
44. Benedetto G, Ferrer Puchol MD, Llavata Solaz A. Suspicion of acute appendicitis in adults. *Radiologia*. 2019;61(1):51-59. doi: 10.1016/j.rx.2018.08.007.
45. Eng KA, Abadeh A, Ligoocki C, et al. Acute Appendicitis: A meta-analysis of the diagnostic accuracy of US, CT, and MRI as second-line imaging tests after an initial US. *Radiology*. 2018;288(3):717-727. doi:10.1148/radiol.2018180318.
46. Giljaca V, Nadarevic T, Poropat G, Nadarevic VS, Stimac D. Diagnostic accuracy of abdominal ultrasound for diagnosis of acute appendicitis. *World J Surg*. 2017;41(3):693-700. doi: 10.1007/s00268-016-3792-7.
47. Villar Barroso TV, Petroianu A. Neuroendocrine appendicopathy in morphologically normal appendices of patients with diagnosis of acute appendicitis. *Ann Med Surg*. (Lond) 2020- in press.
48. Ogoina D. Fever, fever patterns and diseases called 'fever'-a review. *J Infect Public Health*. 2011;4(3):108-24. doi: 10.1016/j.jiph.2011.05.002.
49. Walter EJ, Hanna-Jumma S, Carraretto M, Forni L. The pathophysiological basis and consequences of fever. *Crit Care*. 2016;20(1):200. doi: 10.1186/s13054-016-1375-5. PMID: 27411542; PMCID: PMC4944485.

50. Blomqvist A, Engblom D. Neural mechanisms of inflammation-induced fever. *Neuroscientist*. 2018;24(4):381-399. doi: 10.1177/1073858418760481.
51. Dinarello CA. Cytokines as endogenous pyrogens. *J Infect Dis*. 1999;179 Suppl 2:S294-S304. doi:10.1086/513856.
52. Prajitha N, Athira SS, Mohanan PV. Pyrogens, a polypeptide produces fever by metabolic changes in hypothalamus: mechanisms and detections. *Immunol Lett*. 2018;204:38-46. doi:10.1016/j.imlet.2018.10.006.
53. Burfeind KG, Michaelis KA, Marks DL. The central role of hypothalamic inflammation in the acute illness response and cachexia. *Semin Cell Dev Biol*. 2016;54:42-52. doi:10.1016/j.semcdb.2015.10.038.
54. Nilsson A, Wilhelms DB, Mirrasekhian E, Jaarola M, Blomqvist A, Engblom D. Inflammation-induced anorexia and fever are elicited by distinct prostaglandin dependent mechanisms, whereas conditioned taste aversion is prostaglandin independent. *Brain Behav Immun*. 2017;61:236-243. doi: 10.1016/j.bbi.2016.12.007.
55. Wang Y, Kim J, Schmit MB, Cho TS, Fang C, Cai H. A bed nucleus of stria terminalis microcircuit regulating inflammation-associated modulation of feeding. *Nat Commun*. 2019 24;10(1):2769. doi: 10.1038/s41467-019-10715-x.

APÊNDICES

Apêndice 1 - Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UNIFACISA - Centro Universitário de Ensino Superior e Desenvolvimento.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EVOLUÇÃO PÓS OPERATÓRIA DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM APENDICITE AGUDA E COM ANATOMOPATOLÓGICO NORMAIS

Pesquisador: PEDRO LUIZ DO NASCIMENTO JUNIOR

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 29448120.2.0000.5175

Instituição Proponente: Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.894.634

Apresentação do Projeto:

Quanto as Informações Básicas do Projeto, referente ao arquivo "PB_INFORMAÇÕES _BÁSICAS_DO_PROJETO_ 1514647 .pdf", postado na Plataforma Brasil em 27/02/2020."

No item "introdução", lê-se que Apendicite é uma inflamação do apêndice vermiforme e é uma das causas mais frequentes de abdome agudo cirúrgico 1,2 . A presença de células linfóides B e T na mucosa e submucosa da lâmina própria torna o apêndice histologicamente distinto do ceco 5 . Essas células criam uma polpa linfóide que auxilia a função imunológica, produzindo substâncias como a imunoglobulina do tipo A(IgA) 6 .A apendicite ocorre com mais frequência na segunda e terceira décadas de vida. A incidência é de aproximadamente 233 / 100.000 habitantes, maior entre os homens (1,4: 1) 7 .

A história natural da apendicite é semelhante à de outros processos inflamatórios que envolvem órgãos viscerais ocos. A inflamação inicial da parede apendicular é seguida por isquemia localizada, perfuração e desenvolvimento de abscesso contido ou peritonite generalizada.A obstrução apendicular foi proposta como a principal causa de apendicite 3,8-11 , porém mostrou-se que havia pressão intraluminal elevada em apenas um terço dos pacientes com apendicite 12 .

Endereço: SENADOR ARGEMIRO DE FIGUEIREDO 1901
Bairro: ITARARE **CEP:** 58.411-020
UF: PB **Município:** CAMPINA GRANDE
Telefone: (83)2101-8857 **Fax:** (83)2101-8857 **E-mail:** cep@cesed.br

Apêndice 2 - Tabela com registro individual das variáveis clínicas, laboratoriais, ultrassonográficas e somatório do escore de Alvarado para os pacientes diagnosticados com apendicite e com apêndices macro ou microscopicamente sem inflamação (grupo 1).

PACIENTE	IDADE	SEXO	DOR QUE MIGRA PARA FID	HIPOREXIA	NÁUSEAS E VÔMITOS	DOR À PALPAÇÃO NA FID	BLUMBERG POSITIVO	TEMPERATURA ACIMA DE 37,5°C	LEUCOCITOSE ACIMA DE 10000/mm ³	DESVIO À ESQUERDA	PONTUAÇÃO DE ALVARADO	US: APÊNDICE MAIOR QUE 0,6cm
1	28	F	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	7	Sim
2	46	M	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Não	6	Não
3	15	M	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	7	Não
4	29	F	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	4	Não
5	36	F	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não	4	Não
6	17	F	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	4	Não
7	16	M	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	7	Não
8	32	M	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	6	Não
9	29	F	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	8	Não
10	18	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	8	Não



11	36	F	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	6	Não
12	48	F	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	7	Não
13	17	F	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	6	Não
14	32	M	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	7	Não
15	14	M	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	5	Não
16	17	F	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	6	Não
17	33	M	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	7	Não
18	33	M	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	6	Sim
19	50	M	Não	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	1	Não
20	12	M	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	7	Não
21	21	F	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	6	Não
22	26	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	6	Não
23	16	F	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	9	Não
24	22	F	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Sim	3	Não
25	22	M	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	8	Não
26	16	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	6	Não
27	16	F	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	4	Não
28	34	M	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	4	Não
29	20	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	6	Não
30	30	M	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	4	Não



DIFERENÇAS NAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E COMPLEMENTARES
DE APÊNDICES NORMAIS E INFLAMADOS COM DIAGNÓSTICO DE APENDICITE

31	44	M	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	5	Não	Sim
32	86	M	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	6	Não	Não
33	57	M	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	6	Sim	Sim
34	66	M	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	5	Não	Não
35	31	M	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	5	Sim	Sim
36	34	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	6	Não	Não
37	17	F	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	7	Sim	Sim
38	35	M	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	7	Não	Não
39	49	F	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	7	Não	Não
40	58	F	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	5	Sim	Sim
41	63	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	4	Não	Não
42	31	F	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	7	Não	Não
43	47	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	7	Não	Não
44	34	F	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	8	Não	Não
45	19	M	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	7	Não	Não
46	20	M	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	6	Não	Não
47	58	F	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	5	Não	Não
48	10	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	7	Não	Não
49	21	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	6	Não	Não
50	26	M	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	6	Sim	Sim



51	32	F	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	6	Não
52	41	M	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	5	Sim
53	47	M	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	6	Não
54	27	M	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	7	Não
55	21	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	8	Não
56	31	M	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	6	Não
57	22	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	7	Não
58	23	F	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não	3	Sim
59	18	F	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	6	Sim
60	46	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não	5	Sim
61	20	M	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	7	Sim
62	29	F	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não	4	Sim
63	44	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	8	Não
64	19	M	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	6	Não
65	31	F	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	8	Não
66	21	F	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não	4	Sim
67	31	F	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	8	Sim
68	22	M	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	6	Não
69	28	F	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	3	Não
70	32	F	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não	1	Não



DIFERENÇAS NAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E COMPLEMENTARES
DE APÊNDICES NORMAIS E INFLAMADOS COM DIAGNÓSTICO DE APENDICITE

71	68	M	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	3	Sim
72	27	F	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Não	3	Não
73	57	M	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	8	Não
74	38	M	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não	4	Não
75	19	M	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	3	Sim
76	36	M	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	8	Não
77	78	M	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	4	Não
78	56	M	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	4	Sim
79	41	F	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	4	Sim
80	40	F	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	7	Não
81	39	M	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	7	Não
82	22	F	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	6	Não
83	44	M	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	6	Não
84	49	M	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	4	Não
85	33	M	Não	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	6	Não
86	19	M	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	4	Não
87	21	M	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	8	Não
88	32	F	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	6	Não
89	26	F	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	6	Não
90	20	F	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	6	Não



91	37	F	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	8	Não
92	33	M	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	8	Não
93	47	M	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	6	Não
94	22	F	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	8	Não

FID = Fossa ilíaca direita US = Ultrassonografia

F = Feminino M = Masculino

Apêndice 3 – Tabela com registro individual das variáveis clínicas, laboratoriais, ultrassonográficas e somatório do escore de Alvarado para diagnosticados com apendicite e com inflamação macro e/ou microscópica no apêndice (grupo 2).

PACIENTE	IDADE	SEXO	DOR QUE MIGRA PARA FID	HIPOREXIA	NÁUSEAS E VÔMITOS	DOR À PALPAÇÃO NA FID	BLUMBERG POSITIVO	TEMPERATURA ACIMA DE 37,5°C	LEUCOCITOSE ACIMA DE 10000/mm ³	DESVIO À ESQUERDA	PONTUAÇÃO DE ALVARADO	US: APÊNDICE MAIOR QUE 0,6cm
1	23	F	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	5	Sim
2	24	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	9	Sim
3	36	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	7	Sim



DIFERENÇAS NAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E COMPLEMENTARES
DE APÊNDICES NORMAIS E INFLAMADOS COM DIAGNÓSTICO DE APENDICITE

4	26	M	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	4	Sim
5	50	M	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	9	Sim
6	20	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	6	Sim
7	16	M	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	9	Sim
8	39	F	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	4	Sim
9	41	F	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	3	Sim
10	44	M	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	7	Não
11	34	M	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	4	Não
12	45	M	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	7	Sim
13	35	M	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	7	Sim
14	19	F	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	7	Sim
15	26	M	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	8	Sim
16	20	M	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	6	Sim
17	25	M	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	5	Sim
18	73	M	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	6	Não
19	33	M	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	5	Sim
20	33	M	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	8	Sim
21	33	M	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	8	Sim
22	33	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	8	Não
23	20	M	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	6	Sim



24	24	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	10	Sim	Sim
25	61	M	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Não	6	Sim	Sim
26	79	M	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	6	Não	Sim
27	43	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Não	4	Sim	Sim
28	36	F	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	8	Sim	Sim
29	49	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	8	Sim	Sim
30	36	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	9	Sim	Sim
31	30	M	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	6	Sim	Sim
32	20	M	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	2	Sim	Sim
33	16	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	8	Sim	Sim
34	36	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	4	Sim	Sim
35	34	M	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	8	Sim	Sim
36	31	M	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	7	Sim	Sim
37	29	M	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	6	Não	Sim
38	28	M	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	6	Sim	Sim
39	22	F	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	8	Não	Sim
40	35	F	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	5	Sim	Sim
41	25	M	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	4	Sim	Sim
42	26	M	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	5	Sim	Sim
43	22	F	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	7	Sim	Sim



DIFERENÇAS NAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E COMPLEMENTARES
DE APÊNDICES NORMAIS E INFLAMADOS COM DIAGNÓSTICO DE APENDICITE

44	21	F	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	4	Sim
45	69	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	6	Sim
46	32	F	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	3	Sim
47	25	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	6	Não
48	23	M	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	7	Sim
49	48	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	8	Não
50	21	M	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	1	Sim
51	46	M	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	9	Sim
52	75	M	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	6	Sim
53	16	M	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	8	Sim
54	68	M	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	8	Sim
55	34	M	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	8	Sim
56	63	M	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	6	Sim
57	23	M	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	3	Sim
58	23	M	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	10	Não
59	21	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	7	Sim
60	41	F	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	8	Sim
61	27	M	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	9	Sim
62	18	M	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	6	Sim
63	20	M	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não	6	Sim



64	39	F	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	9	Sim	Sim
65	54	F	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	5	Não	Sim
66	57	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	8	Não	Sim
67	39	M	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	5	Não	Sim
68	49	M	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	5	Não	Sim
69	29	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	8	Não	Não
70	33	M	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	5	Não	Sim
71	25	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	7	Não	Sim
72	56	F	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	7	Não	Não
73	31	F	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	7	Não	Sim
74	32	F	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	7	Não	Sim
75	17	F	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	6	Sim	Sim
76	19	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	9	Sim	Sim
77	45	F	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	2	Não	Sim
78	38	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	6	Não	Sim
79	55	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	7	Não	Sim
80	32	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	8	Não	Sim
81	16	M	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	9	Não	Não
82	30	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	5	Não	Não
83	17	M	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	7	Não	Não



DIFERENÇAS NAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E COMPLEMENTARES
DE APÊNDICES NORMAIS E INFLAMADOS COM DIAGNÓSTICO DE APENDICITE

84	16	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	6	Não
85	46	M	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	7	Não
86	23	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	8	Sim
87	33	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	9	Sim
88	46	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	5	Sim
89	23	M	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não	3	Sim
90	53	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	7	Sim
91	40	F	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	5	Sim
92	22	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	7	Sim
93	44	F	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	7	Sim
94	16	M	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	4	Não
95	26	F	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	6	Sim
96	20	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	7	Não
97	17	F	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	4	Sim
98	22	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	5	Sim
99	52	M	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	4	Sim
100	32	M	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	8	Sim
101	16	M	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	5	Sim
102	19	M	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	4	Sim
103	20	M	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	6	Não



104	49	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	8	Sim
105	22	F	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	8	Não
106	62	M	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	4	Sim
107	70	M	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	7	Sim
108	18	F	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	7	Sim
109	31	F	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	4	Sim
110	16	M	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	3	Não
111	21	F	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	4	Sim
112	25	M	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não		Não	7	Sim
113	44	F	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	8	Não
114	17	F	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	4	Sim

FID = Fossa ilíaca direita US = Ultrassonografia

F = Feminino M = Masculino

Apêndice 4 – Artigo correspondente à tese para publicação.

DIFFERENCES BETWEEN INFLAMED AND NONINFLAMED APPENDICES DIAGNOSED AS ACUTE APPENDICITIS

RUNNING TITLE: Inflamed and noninflamed appendices in appendicitis

AUTHORS:

Pedro Luiz do Nascimento Junior, MD
Carlos Teixeira Brandt, MD, PhD, Professor of Surgery Andy Petroianu, MD, PhD,
Professor of Surgery

INSTITUTION:

University of Social and Applied Sciences Campina Grande City, Brazil

CORRESPONDENCE TO:

Professor Andy Petroianu
Avenida Afonso Pena 1626 - apto. 1901 Belo Horizonte, Brazil - 30130-005
Telephone: (55-31) 98884-9192 - Fax: (55-31) 3274-7744
email: petroian@gmail.com

ABSTRACT: INTRODUCTION: Despite the great advances in diagnostic methods, the incidence of removal of a morphologically normal appendix in patients with clinical and complementary signs of acute appendicitis continues to exceed 20%.

OBJECTIVE: To compare the clinical, laboratory, and ultrasound findings of inflammatory and noninflammatory appendiceal conditions diagnosed as acute appendicitis.

METHOD: The medical records of a total of 208 patients with clinical, laboratory, and ultrasound findings indicative of acute appendicitis were studied. The patients were divided into two groups: group 1 comprising 94 patients whose histological results suggest a normal appendix and group 2 comprising 114 patients with histopathological tests confirming acute appendicitis. The analyzed variables were age at the time of surgery, sex, nausea and vomiting, inappetence, fever, pain migrating to the right iliac fossa, pain on palpation of the right iliac fossa, Blumberg's sign, blood counts, ultrasound findings, and Alvarado score.

RESULTS: The inflamed appendices were associated with inappetence, pain on palpation of the right iliac fossa, appendiceal diameter > 6 mm, and Alvarado score > 6 ($p < 0.001$). In contrast, fever was more frequently found in noninflammatory appendiceal conditions ($p < 0.001$).

CONCLUSION: Inappetence, pain on palpation of the right iliac fossa, appendiceal diameter > 6 mm, and Alvarado score > 6 indicate an inflammatory appendiceal disease, whereas fever is more often present in noninflammatory appendiceal diseases.

KEYWORDS: Acute appendicitis; Noninflammatory appendiceal disease; Appendectomy; Cecal appendix; Diagnosis; Treatment.

HIGHLIGHTS

- Morphologically normal appendices are found in more than 20% of appendectomies.
- All clinical and complementary manifestations of acute appendicitis disappear immediately after appendectomy even when the morphological appearance of the appendix seems to be normal.

- Classical pathophysiology theories attributed to acute appendicitis cannot be proved in experimental and clinical studies.
- Non inflammatory appendiceal disorders may be associated with similar clinical and complementary manifestations of acute appendicitis.
- Specific clinical and complementary manifestations of acute appendicitis may be different in inflammatory and not inflammatory appendices.

INTRODUCTION

Acute appendicitis is one of the most frequent causes of an acute surgical abdomen. It has an incidence of approximately 233 in 100,000 persons, is more common in men (1.4:1), and occurs throughout life in 8.6% of men and 6.7% of women [1–3]. Most patients with appendicitis are white (74%), and appendicitis has a low incidence in black people (< 5%) [3–5]. Annually, approximately 310,000 appendectomies are performed in the United States and 47,000 in the United Kingdom, at a mean cost of U.S.\$33,000 per patient in the United States [6–8]. Studies in the United Kingdom have indicated that more than one-fifth of appendectomies show normal histopathological results [9]. Cases from other countries have also presented normal histological results in > 20% of cases with typical clinical and complementary signs of acute appendicitis and with surgical indications owing to diagnostic uncertainty [10].

Although the diagnosis of appendicitis is not difficult, atypical presentations can result in inappropriate management [11,12]. Lu et al. reported that appendectomies indicated for uncertain cases are associated with postoperative complications, mainly local abscess and adhesion-related chronic pain [13].

The most accepted pathophysiological theory for acute appendicitis is appendiceal obstruction by fecaliths, foreign bodies, seeds, parasites, lymphoid hyperplasia, infectious processes, and benign or malignant

tumors, which increase the intraluminal and intramural pressures, resulting in thrombosis and blood and lymphatic vascular occlusion [1,11]. As blood and lymphatic vascular involvement progresses, stasis occurs and the appendiceal wall becomes ischemic and necrotic [11].

However, intraluminal appendiceal content is often found in normal appendixes without causing inflammation, appendiceal hypertension, or any other signs [1,11]. Therefore, the pathogenesis of acute appendicitis remains unknown. Moreover, many of the theories are not supported by clinical, complementary, and histological tests, and do not explain the postoperative progression of many patients [14,15]. It has not yet been possible to cause experimental acute appendicitis that is morphologically similar to human appendicitis to prove the existing pathophysiological theories. A possibility exists that there are multiple appendiceal diseases, with clinical and complementary conditions similar to those of acute appendicitis but without appendiceal inflammation and with possible neurogenic, endocrine, or immune causes [16,17].

Although the appendix appears as a projection of the cecal wall, its morphological characteristics differ from those of the rest of the digestive tract. The appendix has a much larger number of lymphatic follicles and neuroendocrine system cells in the Lieberkühn crypts, indicating the relationship of this organ to immune and neuroendocrine systems [18–24]. Although the most common histological type of digestive system malignancies is adenocarcinoma, the prevalent cecal appendiceal neoplasm is carcinoid tumor, which belongs to the neuroendocrine system and is found in up to 0.7% of all appendectomies [19].

Apparently normal appendixes removed from patients with a clinical presentation of acute appendicitis present changes in substance P neuroendocrine markers, vasoactive intestinal gastric inhibitory peptide polypeptide, calcium-binding protein, cyclooxygenases 1 and 2, tumor necrosis factor, prostaglandin E₂, mast cell tryptase, nitric oxide synthase, CD8 lymphocytes, protein gene product 9.5, vascular endothelial growth factor, class 2 histocompatibility complex, synaptophysin, enolase, and S100 protein [20–24]. Changes in these neuroimmunomodulators have been proven in the presence of a clinical presentation of acute appendicitis without appendiceal inflammation, indicating the possibi-

lity of a neuroimmune endocrine appendiceal disease simulating acute appendicitis [24].

The clinical presentation of both acute appendicitis and neuroendocrine appendiceal disease includes migrating abdominal pain from the epigastrium to the periumbilical region and subsequently to the right lower quadrant, as well as inappetence, nausea and vomiting associated with dyspepsia, and evacuation changes. About 80% of patients have leukocytosis and left shift [24,25]. In plain abdominal radiography, 98% of patients show cecal dilation with fecal content owing to the ileum being inside the cecum [14,15]. Ultrasound (US) and computed tomography (CT) show cecal dilation with fecal content, appendiceal wall thickening > 2 mm, appendiceal diameter > 6 mm, and increased peri-appendiceal connective tissues [12–15].

Several scores have been created for greater diagnostic accuracy [26–34]. The most frequently used is the Alvarado score, with > 7 points indicating an increased probability of acute appendicitis. Another score is the appendicitis inflammatory response (AIR), which uses clinical criteria such as vomiting, fever, and pain intensity in the right iliac fossa (RIF) associated with leukocyte count and C-reactive protein (CRP) level to attempt to quantify the intensity of the inflammatory response [28]. Another score is the adult appendicitis score (AAS), which uses clinical data, white cell count, and CRP level. These criteria have been reported to reduce the incidence of removal of apparently normal appendixes to 66%, compared with cases in which they were not used [33]. A radiographic score has also been developed at a hospital in Singapore, the RIPASA (Raja Isteri Pengiran Anak Saleha Appendicitis) score, with greater sensitivity and specificity in Eastern patients than the Alvarado score [29,30]; however, its effectiveness in Western populations is yet to be proven [31].

Even when all these scores are correctly used, the possibilities of diagnostic errors and delayed proper management remain [27]. However, none of these scores consider ethnic group diversity and the patients' age and sex. Especially, they do not consider that the prevalent age group for acute appendicitis is the same as that for female pelvic inflammatory diseases.

The high diagnostic uncertainty based on clinical and complementary tests prompted this study, which aimed to investigate the parameters used in the diagnosis of acute appendicitis and to verify the existence of differences with respect to noninflammatory appendiceal diseases with similar clinical and complementary presentations. Thus, the objective of this study was to compare the clinical, laboratory and US findings between inflammatory and noninflammatory appendiceal conditions diagnosed as acute appendicitis.

METHODS

This study met the requirements of the Declaration of Helsinki for research involving human subjects and Resolution 466/2012 of the National Health Council (Brazilian Ministry of Health 2012). Data were collected after obtaining approval from the Research Ethics Committee of the University of Social and Applied Sciences (CAAE 29448120.2.0000.5175). All participants were patients who underwent surgery between 2010 and 2019 at the Campina Grande Emergency and Trauma Hospital.

This retrospective study analyzed the medical records of 208 patients with clinical, laboratory, and US findings indicative of acute appendicitis at the Campina Grande Emergency and Trauma Hospital. The histological findings of the removed appendixes were analyzed, with a focus on inflammatory signs, and the patients were distributed into two groups: group 1 comprising 94 patients whose histological results indicated a noninflamed appendix and group 2 comprising 114 patients with histopathological tests confirming acute appendicitis.

The analyzed variables were age at the time of surgery, sex, nausea and vomiting, inappetence, fever, pain migrating to the RIF, pain on RIF palpation, Blumberg's sign, blood count showing leukocytosis (white blood cells $> 10,000/\text{mm}^3$) and left shift, appendiceal diameter > 6 mm on US, and Alvarado score.

Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics software, version 20.0. Qualitative variables are expressed as absolu-

te and relative frequencies, and quantitative variables are expressed as mean and standard deviation of the mean. Categorical variables were compared in contingency tables using chi-square tests of associations. The Mann-Whitney test was used to analyze age and the Alvarado score. Student's t-test was used for dichotomous variables. Association measures were used for qualitative variable associations; however, as this was a cohort study, the relative risk was applied. The level of significance was set at > 95%, corresponding to a p-value of < 0.05.

RESULTS

Group 1 included 44 men (46.8%) and 50 women (53.2%) and group 2 included 55 men (48.2%) and 59 women (51.8%), indicating sex distribution homogeneity ($p = 0.836$).

The patients' age ranged from 10 to 86 (32.7 ± 15.1) years in group 1 and from 16 to 79 (33.5 ± 15.8) years in group 2 ($p = 0.684$), with no difference between groups.

Inappetence, pain on RIF palpation, fever, and appendiceal diameter > 6 mm were found to be associated with inflamed appendixes. The other variables showed no difference. In contrast, fever was more often associated with noninflammatory appendiceal diseases (Table 1). Most patients with an inflamed appendix had inappetence, whereas only one-third of patients with a noninflamed appendix had this symptom. Almost all patients with appendiceal inflammation reported pain on RIF palpation, whereas only half of the patients without inflammation reported this symptom. Fever was present in less than a quarter of inflamed appendix cases and in almost three quarters of noninflamed cases.

Appendiceal diameter > 6 mm on US was found in more than three quarters of inflamed cases and in only one quarter of noninflamed cases. Alvarado score > 6 was found in patients with inflammatory appendiceal diseases and < 4 in those with noninflammatory appendiceal diseases (Table 1).

ENTER TABLE 1

DISCUSSION

In many cases of acute appendicitis diagnosed on the basis of clinical presentation and complementary tests, the intraoperative morphological appearance and anatomopathological findings show no appendiceal inflammation. This appendiceal disease has clinical presentations and laboratory and imaging test results similar to acute appendicitis, and also presents histologically increased lymph and nervous tissues, especially in the submucosa [16,17,20–24].

Notably, some patients diagnosed with acute appendicitis show complete and definitive healing with antibiotic treatment alone [35,36]. In contrast, others temporarily improve but show disease worsening after treatment, progressing to complicated acute appendicitis [37–39]. These different clinical treatment results may be due to different appendiceal diseases. Clinical treatment for an uncertain type of appendiceal disease is only indicated when there is a hindrance to performing an appendectomy, such as the absence of a surgeon or of an adequate surgical environment. As the state of the appendix and the type of appendiceal disease that responds to antibiotic therapy are unknown, it is not possible to safely indicate clinical treatment for acute appendicitis.

The removal of an apparently normal appendix in patients with clinical and laboratory findings indicative of acute appendicitis is associated with an immediate and definitive cessation of clinical complaints and signs found in complementary laboratory and radiological tests [40]. This postoperative progression suggests that the apparently normal appendix removed owing to clinical conditions indicative of acute appendicitis had a noninflammatory disease that was not diagnosed on routine anatomopathological examination. If the acute abdomen was not caused by an appendiceal disease, immediate improvement soon after the removal of the appendix would not occur [41].

Older and immunosuppressed patients present clinical signs of acute appendicitis associated with ischemia and increased D-dimer le-

vels [42]. In this sense, these patients possibly have no appendiceal inflammation but have ischemia caused by an appendiceal arterial disease. This may be the reason why appendicitis in older and immunocompromised patients rapidly progresses to generalized peritonitis without the peri-appendiceal peritoneal block characteristic of acute appendicitis. However, this study showed no differences in results in terms of the patients' age or sex.

Even without using radiological criteria, the Alvarado, AAS, and AIR scores are associated with a lower incidence of removal of normal appendixes than cases in which these scores were not used [43–46]. This study also shows the importance of an Alvarado score > 6 , which is associated with appendiceal inflammation.

Appendiceal luminal dilation and wall thickening, as well as cecal dilation with fecal content are signs of an inflammatory appendiceal disease with a specificity of $> 90\%$ [14,15]. Operations performed on patients with none of these specific signs of acute appendicitis on imaging tests are associated with a higher incidence of noninflamed appendixes. This association was confirmed in this study, with most inflamed appendixes and only a quarter of noninflamed ones showing a diameter > 6 mm.

Currently, noninflammatory neuroimmune endocrine appendiceal diseases can only be identified using specific immunohistochemical tests for neuroimmune endocrine mediators present in the removed appendixes [19]. Barroso and Petroianu conducted an extensive literature review and found 14 neuropeptides confirming the existence of a neurogenic disease in morphologically normal appendixes removed from patients with clinical presentations of acute appendicitis [25]. In 2020, these authors studied 12 neuroimmune endocrine mediators in normal appendixes of patients without appendiceal complaints, in apparently normal appendixes of patients with a clinical presentation of acute appendicitis, and in inflamed appendixes of patients with a clinical diagnosis of acute appendicitis. They reported that patients with morphologically normal appendixes removed owing to a clinical diagnosis of appendicitis had appendiceal disorders with laboratory and imaging findings similar to those of acute appendicitis, and were associated with increased expression of neuroimmune endocrine mediators, with em-

phasis on synaptophysin, enolase, mast cell- related tryptase, and protein gene product 9.5, in appendiceal wall structures.[47] Therefore, clinical, laboratory and imaging findings characteristic of acute appendicitis are associated with inflammatory and neuroimmune endocrine appendiceal diseases, which explains the definitive healing of patients immediately after an appendectomy.

This study found that inappetence, pain on RIF palpation, appendiceal diameter > 6 mm on US, and Alvarado score > 6 indicate inflammatory appendicitis. In contrast, fever is more frequent in non-inflammatory appendiceal diseases. Although fever is characteristic of infectious diseases, several peptides, such as interleukins 1 and 6 and tumor necrosis factor, also act on the posterior hypothalamus, inducing prostaglandin production in the hypothalamic endothelium and pineal region activation by the systemic release of peptides from the appendix, resulting in increased temperature as they act on the hypothalamic temperature-regulating center [48–52].

Inappetence is the most frequent symptom of all inflammatory disorders, to the extent that its absence in acute appendicitis leads to a diagnostic uncertainty, considering the frequency of this symptom in many acute and chronic disorders [53]. Similar to fever, inappetence results from changes in the activation of prostaglandins and other mediators in the hypothalamus, mainly in its lateral part, and in other central nervous system regions [54,55].

Although the value of the Alvarado score is highly questioned, this study showed that an Alvarado score > 6 has a high specificity for inflammatory appendiceal diseases. However, its limitation is the absence of imaging tests, which, as this study showed, are the most sensitive diagnostic tools for identifying an inflamed appendix. Therefore, the Alvarado score should be associated with radiographic, US, or CT imaging examinations to increase the incidence of correct diagnosis of inflamed appendixes [12,14–15,44–46].

The comparison between inflammatory and noninflammatory appendiceal diseases showed that pain is more often present when the appendix is inflamed. Pain has been known as a characteristic of all inflammatory conditions since Galen's writings and probably even long be-

fore his time. However, neuroendocrine mediator disorders can also cause pain, even if it is less intense and not caused by peritoneal irritation.

CONCLUSION

Inappetence, pain on RIF palpation, appendiceal diameter > 6 mm, and Alvarado score > 6 indicate an inflammatory disease of the appendix, whereas fever is more often present in noninflammatory appendiceal diseases.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors gratefully thank the Research Support Foundation of the State of Minas Gerais (FAPEMIG) and the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) for the financial support.

CONTRIBUTORS

Pedro Luiz do Nascimento Junior – acquisition of data, analysis and interpretation of data, participate in drafting the article and took responsibility for all aspects of this work and article.

Carlos Teixeira Brandt - participate in revising critically the article and took responsibility for all aspects of this work and article.

Andy Petroianu - conception and design the study, analysis and interpretation of data, participate in revising critically the article and took responsibility for all aspects of this work and article.

All authors accept direct responsibility for the manuscript and gave final approval of the version to be published.

DECLARATION OF CONFLICTING INTERESTS

The authors declare no conflict or competing interest with respect to the research, authorship and publication of this article. The authors have no financial relationship with any organization. The authors have full control of all data, and agree to allow the journal to review any data if requested.

FUNDING SOURCES

The authors declare no funding for our research.

REFERENCES

56. Di Saverio S, Podda M, De Simone B, Ceresoli M, Augustin G, Gori A, Boermeester M, Sartelli M, Coccolini F, Tarasconi A, De' Angelis N, Weber DG, Tolonen M, Birindelli A, Biffl W, Moore EE, Kelly M, Soreide K, Kashuk J, Ten Broek R, Gomes CA, Sugrue M, Davies RJ, Damaskos D, Leppäniemi A, Kirkpatrick A, Peitzman AB, Fraga GP, Maier RV, Coimbra R, Chiarugi M, Sganga G, Pisanu A, De' Angelis GL, Tan E, Van Goor H, Pata F, Di Carlo I, Chiara O, Litvin A, Campanile FC, Sakakushev B, Tomadze G, Demetrashvili Z, Latifi R, Abu-Zidan F, Romeo O, Segovia-Lohse H, Baiocchi G, Costa D, Rizoli S, Balogh ZJ, Bendinelli C, Scalea T, Ivatury R, Velmahos G, Andersson R, Kluger Y, Ansaloni L, Catena F. Diagnosis and treatment of acute appendicitis: 2020 update of the WSES Jerusalem guidelines. *World J Emerg Surg.* 2020;15(1):27. doi: 10.1186/s13017-020-00306-3.
57. Ferris M, Quan S, Kaplan BS, Molodecky N, Ball CG, Chernoff GW, Bhala N, Ghosh S, Dixon E, Ng S, Kaplan GG. The global incidence of appendicitis. *Ann Surg.* 2017, Aug; 266(2):237-41. doi: 10.1097/SLA.0000000000002188.
58. Petroianu A, Oliveira-Neto JE, Alberti LR. Comparative incidence of acute appendicitis in a mixed population, related to skin color. *Arq Gastroenterol.* 2004;41(1):24-6. doi: 10.1590/s0004-28032004000100005. Epub 2004 Oct 15.

59. Anderson JE, Bickler SW, Chang DC, Talamini MA. Examining a common disease with unknown etiology: trends in epidemiology and surgical management of appendicitis in California, 1995-2009. *World J Surg.* 2012;36(12):2787-2794. doi: 10.1007/s00268-012-1749-z.
60. Luckmann R, Davis P. The epidemiology of acute appendicitis in California. *Epidemiology.* 1991;2(5):323-30. doi: 10.1097/00001648-199109000-00003. PMID: 1742380.
61. Wang HT, Sax HC. Incidental appendectomy in the era of managed care and laparoscopy. *J Am Coll Surg.* 2001;192(2):182-188. doi: 10.1016/s1072-7515(00)00788-.
62. D'Souza N, Nugent K. Appendicitis. *Am Fam Physician.* 2016;93(2):142-3. PMID: 26926413.
63. Horn CB, Tian D, Bochicchio GV, Turnbull IR. Incidence, demographics, and outcomes of nonoperative management of appendicitis in the United States. *J Surg Res.* 2018;223:251-258. doi: 10.1016/j.jss.2017.10.007.
64. National Surgical Research Collaborative. Multicentre observational study of performance variation in provision and outcome of emergency appendectomy. *Br J Surg.* 2013;100(9):1240-52. doi: 10.1002/bjs.9201.
65. Omundsen M, Dennett E. Delay to appendectomy and associated morbidity: a retrospective review. *ANZ J Surg.* 2006 Mar; 76(3): 153-155. doi: 10.1111/j.1445- 2197.2006.03673.x.
66. Jaffe BM, Berger DH. The appendix. In: *Schwartz's Principles of Surgery*, 11th ed, Schwartz SI, Brunickardi CF, McGraw-Hill Companies, New York 2019.
67. Petroianu A. Diagnosis of acute appendicitis. *Int J Surg.* 2012;10(3):115-9. doi: 10.1016/j.ijssu.2012.02.006.
68. Lu Y, Friedlander S, Lee SL. Negative Appendectomy: Clinical and Economic Implications. *Am Surg.* 2016;82(10):1018-1022. PMID: 27779997.

69. Petroianu A, Alberti LR. Accuracy of the new radiographic sign of fecal loading in the cecum for differential diagnosis of acute appendicitis in comparison with other inflammatory diseases of right abdomen: a prospective study. *J Med Life*. 2012; 22;5(1):85-91. PMID: 22574093.
70. Petroianu A, Alberti LR, Zac RI. Assessment of the persistence of fecal loading in the cecum in presence of acute appendicitis. *Int J Surg*. 2007;5(1):11-16. doi: 10.1016/j.ijvsu.2006.01.012.
71. Höfler H. Neurogene Appendicopathie - Neurogenic appendicopathy -- a common disorder, seldom diagnosed. *Langenbecks Arch Chir*. 1980;351(3):171-8. German. doi: 10.1007/BF01262709.
72. Partecke LI1, Thiele A, Schmidt-Wankel F, Kessler W, Wodny M, Dombrowski F, Heidecke CD, von Bernstorff W. Appendicopathy. *Int J Colorectal Dis*. 2013;28(8):1081-9.
73. Gartner, L. P. & Hiatt, J. L. *Tratado de histologia em cores*. 3 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.
74. Moris D, Tsilimigras DI, Vagios S, Ntanasis-Stathopoulos I, Karachaliou G-S, Papalampros A, Alexandrou A, Blazer DG, Felekouras E. Neuroendocrine neoplasms of the appendix. *Anticancer Research*. 2018;38(2):601-611. doi: 0.21873/anticanres.12264.
75. Di Sebastiano P, Fink T, di Mola FF, Weihe E, Innocenti P, Friess H, Büchler MW. Neuroimmune appendicitis. *Lancet*. 1999; 354(9177):461-6. doi: 10.1016/S0140- 6736(98)10463-4.
76. Xiong S, Puri P, Nemeth L, O'Briain DS, Reen DJ. Neuronal hypertrophy in acute appendicitis. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124(10):1429-33. doi: 10.1043/0003- 9985(2000)124<1429:NHIAA>2.0.CO;2.
77. Donato R. Perspectives in S-100 protein biology. *Cell Calcium*. 1991; 12(10): 713-26. doi: 10.1016/0143-4160(91)90040-1.
78. Nemeth L, Reen DJ, O'Briain DS, McDermott M, Puri P. Evidence of an inflammatory pathologic condition in normal appendices following emer-

- gency appendectomy. *Arch Pathol Lab Med.* 2001;125(6):759-64. doi: 10.1043/0003-9985(2001)125<0759.
79. Villar Barroso TV, Petroianu A. Neuroimmunoendocrine peptides on inflamed and morphologically normal appendices removed due to clinical acute appendicitis. *Int J Surg.* 2019;67:76-78. doi: 10.1016/j.ijso.2019.05.017.
 80. Snyder MJ, Guthrie M, Cagle S. Acute Appendicitis: Efficient Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2018 Jul 1;98(1):25-33. PMID: 30215950.
 81. Jones PF. Suspected acute appendicitis trends in management over 30 years. *Br J Surg* 2001 Dec; 88(12): 1570-7. doi: 10.1046/j.0007-1323.2001.01910.x
 82. Impellezzeri P, Centoze A, Antonuccio P, Turiaco N, Basile M, Argento S, Romeo C. Utility of a scoring system in the diagnosis of acute appendicitis in pediatric age: a retrospective study. *Minerva Chir* 2002; 57(3): 341-6. PMID: 12029229.
 83. Andersson M, Andersson RE. The appendicitis inflammatory response score: a tool for the diagnosis of acute appendicitis that outperforms the Alvarado score. *World J Surg.* 2008 Aug;32(8):1843-1849. doi:10.1007/s00268-008-9649-y.
 84. Chong CF, Adi MI, Thien A, et al. Development of the RIPASA score. *Singapore Med J.* 2010;51(3):220-5. PMID: 20428744.
 85. Alvarado A. A practical score for early diagnosis of acute appendicitis. *Ann Emerg Med* 1986; 15(5):557-64. doi: 10.1016/s0196-0644(86)80993-3.
 86. Díaz-Barrientos CZ, Aquino-González A, Heredia-Montaña M, Navarro-Tovar F, Pineda-Espinosa MA, Espinosa de Santillana IA. The RIPASA score for the diagnosis of acute appendicitis: A comparison with the modified Alvarado score. *Rev Gastroenterol Mex.* 2018 2018;83(2):112-116. doi:10.1016/j.rgmex.2017.06.002.
 87. Andersson M, Kolodziej B, Andersson RE; STRAPPSCORE Study group. randomized clinical trial of appendicitis inflammatory response score-based management of patients with suspected appendicitis. *Br J Surg.* 2017;104(11):1451- 1461. doi:10.1002/bjs.1063.

88. Sammalkorpi HE, Mentula P, Savolainen H, Leppäniemi A. The introduction of adult appendicitis score reduced negative appendectomy rate. *Scand J Surg.* 2017;106(3):196-201. doi:10.1177/1457496916683099.
89. RIFT Study Group On behalf of the West Midlands Research Collaborative. Right iliac fossa pain treatment. *BMJ Open.* 2018;8(1):e017574.. doi:10.1136/bmjopen-2017-017574.
90. Poprom N, Numthavaj P, Wilasrusmee C, Rattanasiri S, Attia J, McEvoy M, Thakkinstian A. The efficacy of antibiotic treatment versus surgical treatment of uncomplicated acute appendicitis: Systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trial. *Am J Surg.* 2019;218(1):192-200. doi:10.1016/j.amjsurg.2018.10.009.
91. Di Saverio S, Sibilio A, Giorgini E, Biscardi A, Villani S, Coccolini F, Smerieri N, Pisano M, Ansaloni L, Sartelli M, Catena F, Tugnoli G. The non operative treatment for acute appendicitis. *Ann Surg.* 2014;260(1):109-117. doi:10.1097/SLA.0000000000000560.
92. Salminen P, Tuominen R, Paajanen H, Rautio T, Nordström P, Aarnio M, Rantanen T, Hurme S, Mecklin JP, Sand J, Virtanen J, Jartti A, Grönroos JM. Five-year follow-up of antibiotic therapy for uncomplicated acute appendicitis in the APPAC randomized clinical trial. *JAMA.* 2018 25;320(12):1259-1265. doi: 10.1001/jama.2018.13201.
93. Podda M, Gerardi C, Cillara N, Fearnhead N, Gomes CA, Birindelli A, Mulliri A, Davies RJ, Di Saverio S. Antibiotic treatment and appendectomy for uncomplicated acute appendicitis in adults and children: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2019; 270(6): 1028-1040. doi: 10.1097/SLA.0000000000003225. PMID: 30720508.
94. Georgiou R, Eaton S, Stanton MP, Pierro A, Hall NJ. Efficacy and safety of nonoperative treatment for acute appendicitis: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2017;139(3):e20163003. doi:10.1542/peds.2016-3003.
95. Phillips AW, Jones AE, Sargen K. Should the macroscopically normal appendix be removed during laparoscopy for acute right iliac fossa pain when no other explanatory pathology is found?. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2009;19(5):392-4. doi:10.1097/SLE.0b013e3181b71957.

96. Bhangu A, Søreide K, Di Saverio S, Assarsson JH, Drake FT. Acute appendicitis: modern understanding of pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet*. 2015 Sep 26;386(10000):1278-1287. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00275-5.
97. Kumar S, Maurya J, Kumar S, Patne SK, Dwivedi AND. A study of C-reactive protein and D-dimer in patients of appendicitis. *J Family Med Prim Care*. 2020 Jul 30;9(7):3492-3495. doi: 10.4103/jfmprc.jfmprc_197_20. PMID: 33102319; PMCID: PMC7567200.
98. Benabbas R, Hanna M, Shah J, Sinert R. Diagnostic accuracy of history, physical examination, laboratory tests, and point-of-care ultrasound for pediatric acute appendicitis in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2017;24(5):523-551. doi:10.1111/acem.13181.
99. Benedetto G, Ferrer Puchol MD, Llavata Solaz A. Suspicion of acute appendicitis in adults. *Radiologia*. 2019;61(1):51-59. doi: 10.1016/j.rx.2018.08.007.
100. Eng KA, Abadeh A, Ligoocki C, et al. Acute Appendicitis: A meta-analysis of the diagnostic accuracy of US, CT, and MRI as second-line imaging tests after an initial US. *Radiology*. 2018;288(3):717-727. doi:10.1148/radiol.2018180318.
101. Giljaca V, Nadarevic T, Poropat G, Nadarevic VS, Stimac D. Diagnostic accuracy of abdominal ultrasound for diagnosis of acute appendicitis. *World J Surg*. 2017;41(3):693-700. doi: 10.1007/s00268-016-3792-7.
102. Villar Barroso TV, Petroianu A. Neuroendocrine appendicopathy in morphologically normal appendices of patients with diagnosis of acute appendicitis. *Ann Med Surg (Lond)* 2020- in press.
103. Ogoina D. Fever, fever patterns and diseases called 'fever'-a review. *J Infect Public Health*. 2011;4(3):108-24. doi: 10.1016/j.jiph.2011.05.002.
104. Walter EJ, Hanna-Jumma S, Carraretto M, Forni L. The pathophysiological basis and consequences of fever. *Crit Care*. 2016;20(1):200. doi: 10.1186/s13054-016-1375-5. PMID: 27411542; PMCID: PMC4944485.

105. Blomqvist A, Engblom D. Neural mechanisms of inflammation-induced fever. *Neuroscientist*. 2018;24(4):381-399. doi: 10.1177/1073858418760481.
106. Dinarello CA. Cytokines as endogenous pyrogens. *J Infect Dis*. 1999;179 Suppl 2:S294-S304. doi:10.1086/513856.
107. Prajitha N, Athira SS, Mohanan PV. Pyrogens, a polypeptide produces fever by metabolic changes in hypothalamus: mechanisms and detections. *Immunol Lett*. 2018;204:38-46. doi:10.1016/j.imlet.2018.10.006.
108. Burfeind KG, Michaelis KA, Marks DL. The central role of hypothalamic inflammation in the acute illness response and cachexia. *Semin Cell Dev Biol*. 2016;54:42-52. doi:10.1016/j.semcdb.2015.10.038.
109. Nilsson A, Wilhelms DB, Mirrasekhian E, Jaarola M, Blomqvist A, Engblom D. Inflammation-induced anorexia and fever are elicited by distinct prostaglandin dependent mechanisms, whereas conditioned taste aversion is prostaglandin independent. *Brain Behav Immun*. 2017;61:236-243. doi: 10.1016/j.bbi.2016.12.007.
110. Wang Y, Kim J, Schmit MB, Cho TS, Fang C, Cai H. A bed nucleus of stria terminalis microcircuit regulating inflammation-associated modulation of feeding. *Nat Commun*. 2019 24;10(1):2769. doi: 10.1038/s41467-019-10715-x.

TABLE

Table 1. Clinical, laboratory, US, and Alvarado score evaluation in patients with clinical and complementary symptoms of acute appendicitis with morphologically normal (group 1) and inflamed (group 2) appendices

Parameters	Group 1 n (%)	Group 2 n (%)	P	Relative risk
Pain migrating to the RIF	77 (81.9)	96 (84.2)	0.685*	1.06



Inappetence	36 (38.3)	83 (72.8)	0.027*	1.29
Nausea and vomiting	69 (73.4)	86 (75.4)	0.738*	1.050
Fever	61 (64.9)	27 (23.6)	0.001*	2.52
Pain on RIF palpation	51 (54.6)	100 (87.7)	0.001*	2.696
Positive Blumberg's sign	68 (77.1)	88 (77.1)	0.421*	1.128
Leukocytes > 10,000/mm³	54 (57.4)	68 (59.6)	0.748*	1.042
Left shift	17 (18)	24 (21)	0.592*	1.086
Appendiceal diameter > 6 mm (US)	25 (26.6)	91 (79.8%)	0.001*	3.138
Alvarado score (M ± SDM)	3.34 ± 2.95	6.29 ± 1.88	0.001**	-

n, absolute number; RIF, right iliac fossa; M, mean; SDM, standard deviation of the mean; p, significance value; *chi-square test; **Mann-Whitney test.

FREQUÊNCIA DE COMPROMETIMENTO COGNITIVO EM PACIENTES COM HEPATITE C CRÔNICA EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO RIO DE JANEIRO - BRASIL

Max Kopti Fakoury, MD, MSc

Doutorando
max.fakoury@unirio.br

Catherine da Cal Valdez Ximenes, MD, MSc

Mestre
cathedacal@gmail.com

Marcia Amendola Pires, MD, MSc

Doutoranda
mmamendola@gmail.com

Carlos Eduardo Brandão Mello, MD, PhD

Doutor
cedubrandao@gmail.com

RESUMO - Introdução: Diversos fatores podem prejudicar o estado cognitivo, levando a déficits e prejuízos na funcionalidade. Sendo a idade e a infecção crônica pelo vírus C fatores que necessitam de avaliação específica quanto à cognição. A infecção crônica pelo

vírus da hepatite C está relacionada a diversas doenças extra-hepáticas e a queixas cognitivas. Este trabalho é parte do projeto de pesquisa desenvolvido no serviço de Hepatologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle. **Objetivos:** 1) Descrever a frequência das alterações cognitivas e funcionais em pacientes com hepatite C crônica. 2) Relacionar as alterações cognitivas com os dados biossociais. **Métodos:** Estudo transversal realizado no período de 05/2018 até 05/2019. Incluídos pacientes com diagnóstico confirmado de Hepatite C (exame Anti-HCV reagente e HC-V-RNA detectável por mais de seis meses). Aplicados os testes de triagem neurocognitiva e de funcionalidade (miniexame do estado mental, MiniCog, Teste do desenho do relógio, Teste de fluência verbal, escalas de Lawton e de Katz) e questionário para coleta dos dados de sexo, idade, nível educacional, comorbidades, via de contágio, genótipo e carga viral do vírus da hepatite C, grau de fibrose hepática, função hepática (escala de Child-Pugh). Todos os dados estão tabulados em planilha Excel® 2013 e para as análises estatísticas usamos o programa BioStat 5.3°. Critérios de exclusão: Co-infectados com hepatite B e pacientes com hepatite C aguda. **Resultados:** Avaliados 85 pacientes com média de idade de 58,1 anos, distribuição por sexo de 58,8% feminino e 41,2% masculino; A escolaridade foi 74,1% com mais de 7 anos de estudos. Genótipo tipo 1 em 93% dos pacientes. A via de contágio da hepatite C por hemotransusão foi 61,1% e 18,8% desconhecem a via de contágio. A carga viral média de 112.298 cópias. Grau de fibrose F0-F1 (35,3%), F2 (32,9%), F3 (15,3%) e F4 (16,5%). Apenas 4,7% não possuíam outra comorbidade e 77,7% com 3 ou mais comorbidades. Na escala de Child-Pugh, 95,3% eram Child A. Os testes integrados de triagem cognitiva foram normais em 45,9% dos pacientes e com testes alterados 54,1%, sendo que entre estes 10 pacientes apresentaram síndrome demencial. **Conclusões:** 1) A frequência de alterações cognitivas neste grupo de pacientes é elevada e sugerimos que a avaliação cognitiva seja parte integrante e de rotina, pois o diagnóstico precoce destas alterações facilita as intervenções e melhora o prognóstico. 2) A grande maioria não apresentava disfunção hepática importante, que poderia ser um fator de confundimento, mas apresentavam muitas comorbidades associadas, o que reforça a necessidade de atenção direcionada a avaliação da cognição e funcionalidade de forma regular e precoce.

PALAVRAS-CHAVE: cognição; hepatite C; testes de estado mental e demência.

INTRODUÇÃO

Diversos fatores podem prejudicar o estado cognitivo, levando a déficits e prejuízos na funcionalidade. Sendo a idade e a infecção crônica pelo vírus C fatores que necessitam de avaliação específica quanto à cognição. A infecção crônica pelo vírus da hepatite C está relacionada a diversas doenças extra-hepáticas e a queixas cognitivas. Este trabalho é parte do projeto de pesquisa desenvolvido no serviço de Hepatologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle.

A infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) é uma doença insidiosa, caracteriza por um processo inflamatório persistente em tecido hepático. Na ausência de tratamento, há cronificação em 60% a 85% dos casos e, destes, 20% evoluem para cirrose ao longo do tempo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Do ano de 1999 a 2019, foram notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) 673.389 casos confirmados de hepatites virais no Brasil. Destes, 384.284 casos são de hepatite C (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020). As maiores taxas de detecção foram observadas, no sexo masculino, com redução da razão de sexos ao longo dos anos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Diversos estudos sugerem a existência de déficit cognitivo (capacidade de processar pensamentos) em percentual considerável de pacientes infectados com o vírus hepatite C, antes mesmo de chegar ao estágio da cirrose, provocando déficits cognitivos nas áreas da concentração, na atenção, na memória, dentre outros (KUHNS et al., 2017).

O comprometimento neuropsicológico e neurocognitivo são frequentemente relatados por pacientes com infecção crônica pelo HCV. Essas alterações estão sendo estudadas e ocorrem independentemente do genótipo do HCV e mesmo na ausência de dano cerebral estrutural (BRASIL, 2018).

Nos últimos anos, vários fatores, incluindo comorbidades associadas (doenças crônicas não transmissíveis) foram investigados para avaliar o papel do HCV como contribuinte de deterioração ou causadores de distúrbio neurocognitivo. A disfunção cognitiva dos pacientes infectados pelo HCV é caracterizada por prejuízo na função executiva, atenção sustentada, memória de trabalho, aprendizagem e recordações verbais, além é claro do comprometimento da capacidade psicomotora, velocidade, atenção seletiva, função visuoespacial e função executiva, percebidos nos pacientes com descompensação clínica da cirrose, como na encefalopatia hepática (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019; SENZOLO et al., 2011).

Déficits neurocognitivos específicos ocorrem na infecção inicial pelo HCV e são independentes da presença de depressão ou encefalopatia hepática. Portanto, alterações neurobiológicas intracerebrais associadas ao HCV podem potencialmente explicar esses sintomas. Essas alterações podem surgir da infiltração do cérebro por citocinas induzidas periféricamente, bem como dos efeitos neuropáticos diretos das partículas virais do HCV que penetram na barreira hematoencefálica (BRASIL, 2018; YEOH et al., 2018).

A ocorrência de alterações cognitivas em portadores de hepatopatias crônicas é extensamente documentada nos casos de encefalopatia hepática e encefalopatia hepática mínima que decorrem do desenvolvimento da cirrose e insuficiência hepática. Entretanto, com o surgimento da infecção pelo HCV, começaram a ser reportadas queixas de alterações cognitivas em pacientes sem cirrose ou comprometimento hepático significativo (ABRANTES, 2018; SENZOLO et al., 2011; WEISSENBORN et al., 2009).

Inicialmente, as alterações cognitivas reportadas em pacientes portadores crônicos de HCV foram relacionadas predominantemente a ocorrência de alterações hepáticas progressivas com o consequente desenvolvimento de cirrose hepática e a ocorrência de encefalopatia hepática mínima. Entretanto, dados posteriores demonstraram a ocorrência de comprometimento da memória episódica independentemente do grau de fibrose hepática, levando a hipótese do HCV como o responsável direto pelas alterações cognitivas observadas (ABRANTES, 2018; IRIANA; CURRY; AFDHAL, 2017; PERRY; HILSABECK; HASANEIN, 2008).

Distúrbios da cognição interferem diretamente na adesão ao tratamento destes pacientes, pois sendo a terapia antiviral de ação direta, por si, complexa - mesmo com esquema posológico simples, observa-se grandes problemas quando pacientes ainda necessitam de medicações para tratamento ou profilaxia de infecções e doenças crônicas não transmissíveis. Além disso, ainda é muito comum o paciente da rede pública de saúde possuir um nível de escolaridade baixa que limite o entendimento sobre o seu tratamento.

Sendo o HUGG referência no tratamento da Hepatite C e uma Escola de Medicina formadora de opiniões, este trabalho pode beneficiar os pacientes atendidos e servir de exemplo e referência para outros profissionais de saúde, que atuem nesta área, a conhecerem a importância da avaliação cognitiva e global da saúde nos pacientes com hepatite C crônica.

OBJETIVOS

- 1) Descrever a frequência das alterações cognitivas e funcionais em pacientes com hepatite C crônica.
- 2) Relacionar as alterações cognitivas com os dados biossociais.

MÉTODOS

Estudo transversal descritivo realizado no período de 05/2018 até 05/2019, no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG), situado no bairro Tijuca, na zona norte do Rio de Janeiro, RJ, Brasil. O serviço de Gastroenterologia e Hepatologia possui credenciamento do Ministério da Saúde para atuar como centro de tratamento de hepatite C.

Incluídos na pesquisa: Pacientes devidamente cadastrados no ambulatório de Gastroenterologia e Hepatologia do HUGG; Com diagnóstico confirmado de infecção crônica pelo HCV (Anti-HCV reagente por mais de seis meses e confirmado com HCV-RNA detectável por mais de seis meses), mesmo que coinfectados pelo vírus HIV; Pacientes que

serão submetidos à terapia com DAA, conforme orientação médica da equipe de gastroenterologia/hepatologia do HUGG, segundo as recomendações do Protocolo Clínico e de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Hepatite C e Coinfecções do Ministério da Saúde de 2019.

Critérios de exclusão: Co-infectados com hepatite B e hepatite C aguda.

Aplicados os testes de triagem neurocognitiva e de funcionalidade (minixame do estado mental, MiniCog, Teste do desenho do relógio, Teste de fluência verbal, escalas de Lawton e de Katz) e questionário para coleta dos dados de sexo, idade, nível educacional, comorbidades, via de contágio, genótipo e carga viral do vírus da hepatite C, grau de fibrose hepática, função hepática (escala de Child-Pugh).

Todos os dados estão tabulados em planilha Excel® 2013 e para as análises estatísticas usamos o programa BioStat 5.3®.

A presente pesquisa seguiu os critérios éticos e os preceitos do conselho de ética em pesquisa do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (CAAE: 12630419.0.0000.5258).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Avaliados 85 pacientes com média de idade de 58,2 anos. Esta média de idade é esperada, pois o vírus da hepatite C (HCV) foi reconhecido e estabelecido como um vírus distinto após o seu isolamento em 1989, quando então foi possível prevenir o contágio (MONACO et al., 2015).

A distribuição por sexo de foi 50 pacientes do sexo feminino (58,8%) e 35 do sexo masculino (41,2%), diferente da literatura que apresenta as maiores taxas de detecção no sexo masculino (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

A escolaridade foi 74,1% com mais de 7 anos de estudos. Dado importante, pois o maior tempo de escolaridade é um fator protetivo da cognição, o que poderia interferir no resultado dos testes (**Gráfico 1**).

Genótipo tipo 1 em 93% dos pacientes. A via de contágio da hepatite C por hemotransusão foi 61,1% e 18,8% desconhecem a via de

contágio. O que é esperado, pois as transfusões de sangue só passaram a ser testadas para identificação do vírus C no início da década de 1990 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

A carga viral média de 112.298 cópias. Grau de fibrose F0-F1 (35,3%), F2 (32,9%), F3 (15,3%) e F4 (16,5%). Na escala de Child-Pugh, 95,3% eram Child A. A importância destes dados na interpretação dos resultados dos testes integrados é que a maioria dos pacientes tinham poucas alterações da função hepática que pudessem interferir com viés de confundimento na avaliação cognitiva (BRASIL, 2018; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019; SENZOLO et al., 2011; YEOH et al., 2018).

Com relação às comorbidades, 75,3% apresentavam 3 ou mais comorbidades, 21,2% apresentavam 1 ou 2 patologias associadas e 3,5% não apresentavam outras doenças além da hepatite C. Dado compatível com a média de idade e a prevalência de doenças crônicas não transmissíveis, porém pode ser considerado um viés na interpretação dos testes neuropsicológicos.

Os testes integrados de triagem cognitiva foram normais em 39 (45,9%) pacientes e com testes alterados foram 46 pacientes 54,1% (**Gráfico 2**). Porcentagem muito alta de alterações para esta amostra de pacientes, que nos apresenta como reflexão o quanto é importante estar atento e ter como rotina a avaliação cognitiva, pois o diagnóstico e a intervenção precoce no comprometimento cognitivo são fundamentais (FELDMAN et al., 2008; REYS et al., 2006).

Dos 46 pacientes apresentaram pelo menos 1 teste neurocognitivo alterado para a sua escolaridade, 50% (23) apresentavam 1 teste alterado, 30,4% (14) apresentavam 2 testes alterados e 19,6% (9) apresentavam 3 ou mais testes alterados (**Gráfico 3**). Dos pacientes com pelo menos 1 teste alterado, 21,7% (10) apresentavam ainda perda de funcionalidade, compondo quadro de síndrome demencial (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

Todos estes dados só reforçam o quanto relevante é a avaliação cognitiva. Os pacientes que entram na rede de saúde pública do Brasil – SUS (sistema único de saúde), já fragilizados por condições socioeconômicas, têm a oportunidade de um cuidado integral, quando a atenção das equipes envolvidas está direcionada para o atendimento humani-

zado e integralizado. O acolhimento como diretriz de qualquer serviço de saúde é um contrato ético: respeito às necessidades e demandas dos usuários, resolutividade e compromisso.

CONCLUSÕES

- 1) A frequência de alterações cognitivas neste grupo de pacientes é elevada e sugerimos que a avaliação cognitiva seja parte integrante e de rotina, pois o diagnóstico precoce destas alterações facilita as intervenções e melhora o prognóstico e a qualidade de vida. 2) A grande maioria não apresentava disfunção hepática importante, que poderia ser um fator de confundimento, mas apresentavam muitas comorbidades associadas, o que reforça a necessidade de atenção direcionada a avaliação da cognição e funcionalidade de forma regular e precoce.

Este trabalho foi publicado em:

FAKOURY, MAX KOPTI; PIRES, M. M. A.; XIMENES, C. C. V. ; MELLO, C. E. B. . Frequência de Comprometimento Cognitivo em Pacientes com Hepatite C Crônica em um Hospital Universitário do Rio de Janeiro - Brasil. *Cadernos Brasileiros de Medicina*, v. 33, p. 60-65, 2020.

Doi - <http://doi.org/10.29327/730066>

REFERÊNCIAS

ABRANTES, J. **Avaliação cognitiva e neurofisiológica de pacientes portadores de hepatite C sem disfunção hepática** / Tese (Doutorado em Neurologia)

- Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, área de concentração Neurociências, Rio de Janeiro, 2018.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual**. 5th edition. Arlington, VA: APA, 2013.

BRASIL. 342/2018 n. 13, de 13 de mar. de 2018. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para hepatite C crônica e coinfeções**. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfeções. MINISTÉRIO DA SAÚDE. BRASÍLIA, p. 1-108, mar. 2018. Disponível em: <http://Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfeções>.

FELDMAN, H.H.; JACOVA, C.; ROBILLARD, A.; GARCIA, A.; CHOW, T.; BORRIE, M., et al. Review: **Diagnosis and treatment of dementia**. *CMJA*, [S.l.], v. 178, n. 7, p. 825-836, mar. 2008.

IRIANA, S.; CURRY, M.P.; AFDHAL, N.H. Neurologic Manifestations of Hepatitis C Virus Infection. *Clinics Liver Disease*, [S.l.], v. 21, p. 535-542, august. 2017.

KUHN, T.; SAYEGH, P.; JONES, J.D.; SMITH, J.; SARMA, M.K.; RAGIN, A., et al. Improvements in Brain and Behavior Following Eradication of Hepatitis C. *J Neurovirol*, [S.l.], v. 23, n. 4, p. 593-602, 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais, 2020**. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2020/boletim-epidemiologico-hepatites-virais-2020>>. Acesso em: 03 mai 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **PCDT Hepatites Virais, 2019**. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-hepatite-c-e-coinfeccoes>>. Acesso em: 03 mai 2021.

MONACO, S.; MARIOTTO, S.; FERRARI, S.; CALABRESE, M.; ZANUSSO, G.; GAJOFATTO, A., et al. Hepatitis C virus-associated neurocognitive and neuropsychiatric disorders: Advances in 2015. *World Journal of Gastroenterology*, [S.l.], v. 21, n. 42, p. 11974-11983, nov. 2015.

PERRY, W.; HILSABECK, R.C; HASSANEIN, T.I. Cognitive dysfunction in chronic hepatitis C: a review. *Digestive Disease and Sciences Journal*, [S.l.], v. 53, p. 307-21, 2008.

REYS, B.N.; BEZERRA, A.B.; VILELA, A.L.S.; KEUSEN, A.L.; MARINHO, V.;

PAULA, E., et al. Diagnóstico de demência, depressão e psicose em idosos por avaliação cognitiva breve. **Rev Assoc Med Bras.**, [S.l.], v. 52, n.6, p. 401-404, 2006.

SENZOLO, M.; SCHIFF, S; ALOISO M.D.; CRIVELLIN, C.; CHOLONGITAS, E.; BURRA, P., et al. Neuropsychological alterations in hepatitis C infection: The role of inflammation. **World Journal Gastroenterology**, [S.l.], v. 7, p. 3369-3374, august. 2011.

WEISSENBORN, K.; TRYC, A.B.; HEEREN, M.; WORTHMANN, H.; PFLUGRAD, H.; BERDING, G., et al. Hepatitis C virus infections and the brain. **Metabolic Brain Disease**, [S.l.], v. 24, p. 197-210, 2009.

YEOH, S.W.; HOLMES, A.C.N.; SALING M.M.; EVERALL, I.P.; NICOLI, A.J. Depression, fatigue and neurocognitive deficits in chronic hepatitis C. **Hepatology International**, [S.l.], v. 12, n. 4, p. 294-304, 2018.

Gráfico 1 - Perfil de escolaridade dos pacientes

■ Mais de 7 anos de estudo ■ De 4 a 7 anos de estudo
■ De 1 a 3 anos de estudo ■ Analfabetismo

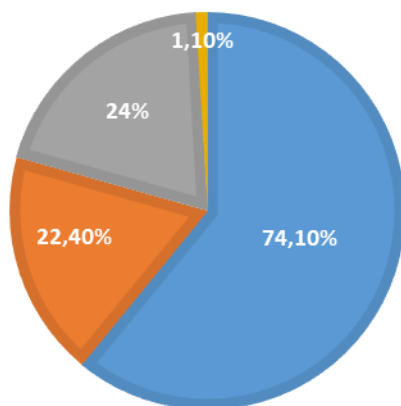


Gráfico 2 - Frequência das alterações dos testes de triagem neurocognitiva

FREQUÊNCIA DE ALTERAÇÕES EM TESTES COGNITIVOS

■ Pelo menos 1 teste alterado ■ Nenhum teste alterado

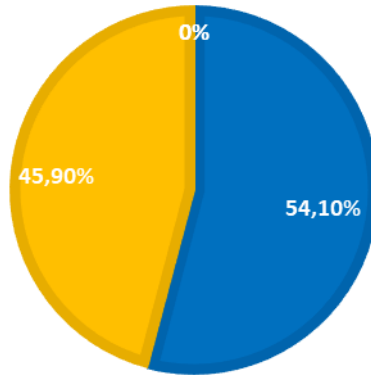
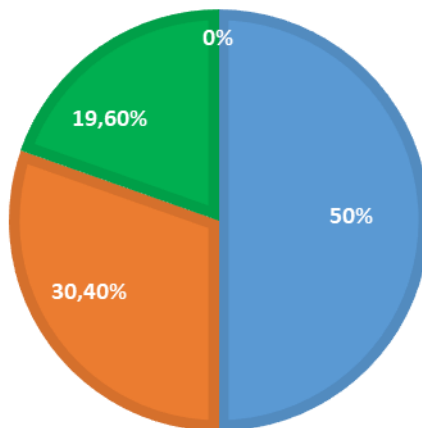


Gráfico 3 - Distribuição da amostra de acordo com a quantidade de testes neurocognitivos alterados

QUANTIDADE DE TESTES ALTERADOS

■ 1 teste alterado ■ 2 testes alterados ■ 3 ou mais testes



HEMODYNAMIC RESPONSE TO OROTRACHEAL INTUBATION: BRONCHOFIBROSCOPY VS. DIRECT LARYNGOSCOPY

Daniel Negrini

Anesthesiology Service of the Gaffrée and
Guinle University Hospital, UNIRIO
dan_negrini2000@yahoo.com.br

Ricardo Oliveira

Discipline of Neuropsychiatry, UFRJ

Eduardo Pamplona Bethlem

Cardiopulmonary Discipline, UFRJ

ABSTRACT: Bronchofibroscopy is widely used in the context of orotracheal intubation in difficult airways. The cost of the equipment and the larger learning curve required compared to direct laryngoscopy increases its difficulty of use. Bronchofibroscopy may be less traumatic than direct laryngoscopy, triggering a lower hemodynamic response. Thus, we evaluated the behavior of heart rate and mean blood pressure in the process of orotracheal intubation by direct laryngoscopy and bronchofibroscopy in any airway scenario. Two groups of patients underwent orotracheal intubation by direct laryngoscopy (N = 32), group L, and bronchofibroscopy (N = 31), group B. These patients

receiving elective surgeries at Gaffrée and Guinle University Hospital (Hospital Universitário Gaffrée e Guinle – HUGG) were aged 18 years or older and did not have a full stomach. The predictors of difficult airways were evaluated during the pre-anesthetic evaluation, and the procedures were performed by the same anesthesiologist for both groups. All cases were performed under general anesthesia. Group L presented a rise in heart rate and mean blood pressure at the end of the procedure ($p < 0.05$), alterations not observed in group B. The duration of the procedure was higher in group B ($p < 0.05$). There was no intubation failure in any of the study patients. The absence of elevation in the parameters of heart rate and mean blood pressure in patients submitted to bronchofibroscopy orotracheal intubation compared to those intubated by direct laryngoscopy may be related to a lower nociceptive response and might lead to a broader indication of bronchofibroscopy in select clinical settings, regardless of the degree of airway difficulty.

INTRODUCTION

Although bronchofibroscopy is recognized as the gold standard for difficult airways [1-3], few studies have compared its efficacy and potential advantages over direct laryngoscopy in various scenarios of airway difficulty. In clinical practice, bronchofibroscopy is tacitly considered to be more efficient in cases of difficult airway. However, it is questionable whether bronchoscopy is the most useful technique in cases of easy airway since most of the data on the subject are the result of guidelines, and the consensus of experts results from tradition rather than prospective, randomized and double-blind trials [4-6].

Hagberg and Artime refer to the bronchofibroscopy as the most widespread, versatile device since their development [7]. According to their research, bronchofibroscopy presents unique, superior characteristics to other devices, both in “awake” and anesthetized patients. There are also numerous clinical situations in which bronchofibroscopy is superior to other devices, including direct laryngoscopy. Bronchofibroscopy seems to have a lower hemodynamic repercussion and has the pos-

sibility of being performed at almost any position of the cervical spine [8]. This flexibility greatly facilitates intubation in patients who cannot have the cervical spine mobilized, and there are reports of bronchofibroscopy in the ventral decubitus [9]. However, the technique requires expertise and cannot be performed by all professionals, requiring a longer learning curve than direct laryngoscopy. In addition, bronchoscopy is not available in all hospitals.

Rosenblatt et al. [10] argue that because of its higher cost and need for higher professional qualification, bronchofibroscopy should be reserved for predictably difficult airways. Revisions of algorithms from the American Society of Anesthesiology are in agreement. In support of this argument, Frova and Sor bello [11] did not demonstrate advantages of bronchofibroscopy over direct laryngoscopy in airway cases without predictors of difficulty.

On the other hand the technique of direct laryngoscopy is the most used in clinical practice. Although it is not the most appropriate technique for predictably difficult airway and have potential to lead to elevation of heart rate and blood pressure, is the most widely used technique in the clinical practice. The reasons for this are the low learning curve, low cost and availability of equipment, short time for completing the procure and high success rate, which is explained in part by the low occurrence of difficult airways in the general population. Besides, it is considered that any elevation of heart rate and blood pressure parameters have no clinical significance in the vast majority of clinical scenarios.

The hemodynamic variations resulting from orotracheal intubation correspond to the efferent arm of the vegetative reflex arc caused by the nociceptive stimulation inherent to the act of intubation. These variations occur in almost all patients submitted to direct laryngoscopy despite the use of drugs aimed at limiting it, such as opioids, local anesthetics and β -blockers. [12-14]. Although this hemodynamic response does not have major consequences for most patients, it may be deleterious in specific subgroups, such as, for example, in those with coronary disease.

Variations of heart rate and blood pressure in response to nociceptive stimulation in the perioperative period are well known. Some

authors suggest there are lower hemodynamic changes to orotracheal intubation when using a bronchofiber scope. [15] Confirmation of this fact could have an impact on the indication of the technique, at least in patients in whom such hemodynamic variations may be deleterious. [16] Heart rate and blood pressure variations are consistent, reliable autonomic markers of nociceptive activation. Elevated heart rate and increased blood pressure are strongly associated with the autonomic nervous system response to nociceptive stimuli. Another consideration concerns the technique of anesthesia usually used for orotracheal intubation by bronchofibroscopy. Most of the studies use the so-called “conscious sedation”, in which superficial sedation is performed so that the patient maintains the respiratory drive, airway protective capacity, and some capacity of interaction with the professional [17]. In addition to being more comfortable for the patient, performance of orotracheal intubation by bronchofibroscopy under general anesthesia reduces the hemodynamic response without hampering it, compared to intubation by an awake bronchofibroscope or by direct laryngoscopy. The loss of air way muscle tone resulting from general anesthesia requires special, generally simple maneuvers, such as anterior traction of the tongue with gauze [18] to allow visualization of the air way anatomy.

Regarding the clinical evaluation of airway difficulty, there are two widely known usable criteria, one of which is clinically (Mallampati - table 1), and another assisted with laryngos copy (Cormack-Lehane - table 2).

Table 1: Classification of Mallampati

Class I	Complete visibility of palatine tonsils, uvula and soft palate
Class II	Visibility of the soft palate, upper palatine tonsils and uvula
Class III	The hard and soft palate and the base of the uvula are visible
Class IV	Only the hard palate is visible

Table 2: Classification of Cormack-Lahane

Grade 1	Full view of the glottis
Grade 2	Partial view of the glottis
Grade 3	View of epiglottis only
Grade 4	No visualization of glottis or epiglottis

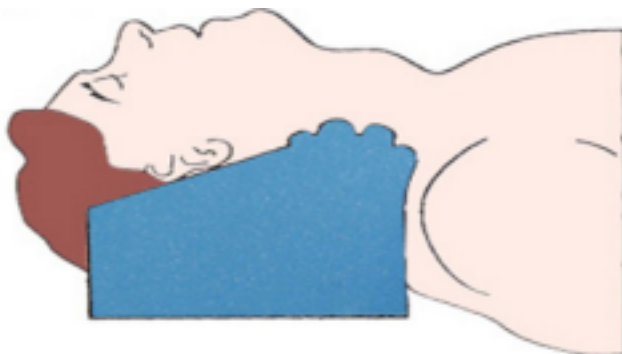
The advantages of bronchofibroscope intubation in the difficult airways and the lower hemodynamic repercussion lead us to believe that this technique is more suitable for intubation, at least in certain subgroups of patients, regardless of the degree of difficulty of the airway and not only those classified as difficult. Therefore, the objective of this study was to compare the hemodynamic responses, measured through variations of heart rate and mean blood pressure, to orotracheal intubation by bronchofibroscope and direct laryngoscopy under general anesthesia, regardless of the difficulty of intubation estimated by the classifications of Mallampati and Cormack and Lehane.

MATERIALS AND METHODS

Adult patients who were 18 years old or older undergoing general anesthesia in elective surgery were included in this study. Exclusion criteria, in addition to those younger than 18 years, included patients with a “full stomach” (those in whom gastric emptying did not occur completely and there was a risk of regurgitation with the possibility of bronchoaspiration of gastric contents after anesthetic induction) and patients with contraindication of drugs chosen to induce general anesthesia. Patients or their legal guardians signed a written informed consent form prior to enrollment (Appendix A). The project was approved by the Ethics and Research Committee of the Gaffrée and Guinle University Hospital.

All patients were initially assessed by using the MallamPati classification and submitted to the same standard head positioning (figure 1).

Figure 1



Followed by the following general anesthesia induction technique: 2 mg/kg propofol, 3 µg/kg fentanyl and 0.5 mg/kg atracurium, followed by ventilation with a facial mask and inhalation anesthesia with O₂ and 2% sevoflurane for 5 minutes, a satisfactory time for all drugs to reach their peak serum concentration and action.

Once the peak serum concentration of the anesthetic induction drugs was reached, we performed direct laryngoscopy in all patients, both in the direct laryngoscopy group (L group) and the bronchofibroscope group (group B) to evaluate the Cormack-Lehane score, after which they were again ventilated under mask for another 2 minutes. At the end of this period, we performed orotracheal intubation by direct laryngoscopy or by bronchofibroscope.

To mark the time of the procedures, T1 was considered the beginning of the contact of the different devices with the oral cavity, and T2 was the exact moment that the capnography confirmed the correct positioning of the orotracheal tube in the airway.

Statistical analysis of the results was performed by non-parametric methods given the non-Gaussian distribution of the variables of interest. The significance of the differences between the groups was estimated using the chi-squared test (X^2) for categorical variables and the

Mann-Whitney test (U) for dimensional variables. The strength of the correlations between dimensional variables was estimated by the Spearman correlation coefficient (ρ). For all of the statistical tests, a significance level (α) of 0.05 was adopted.

RESULTS

A total of 63 patients were included, 32 in the L group (laryngoscopy) and 31 in the B group (bronchofibroscope). The groups did not present significant differences regarding gender, age, color, weight or height (Table 3).

Table 3: Parameter comparisons within and between groups.

	Laryngoscopy	Bronchoscopy	Intergroup Comparisons
N (W/M) ^a	32 (18/14)	31 (14/17)	$X^2 = 0.77, p > 0.45$
Age ^b	49 ± 20	45 ± 17	U = 434, p > 0.39
Ethnicity (W/ NW) ^c	18/14	14/17	$X^2 = 0.77, p > 0.45$
Weight (kg)	72.7 ± 9.3	74.9 ± 11.7	U = 450, p > 0.57
Height (cm)	168 ± 8	168 ± 7	U = 443, p > 0.46
T1-T2 ^d	26.4 ± 6.0	76.7 ± 16.3	U = 0, p < 0.001
HR T1 ^e (bpm)	72 ± 10	72 ± 12	U = 492, p > 0.95
FC T2 ^f (bpm)	82 ± 11*	72 ± 9	U = 277, p < 0.003
MBP T1 ^g (mmHg)	75 ± 10	78 ± 11	U = 410, p > 0.23
MBP T2 ^h (mmHg)	79 ± 11**	77 ± 11***	U = 437, p > 0.41

^a Total number of participants (N): women (W) and men (M).

^bIn full years.

^c**Ethnicity:** white (W) and non-white (NW).

^d**T1-T2:** Procedure execution time (in seconds).

^e**HR T1:** Heart rate immediately *before* the start of the procedure (T1).

^f**HR T2:** Heart rate immediately *after* the completion of the procedure (T2).

^g**MBP T1:** Mean blood pressure at T1.

^bMBP T2: Mean blood pressure at T2

Intra-group comparison

***Wilcoxon: $Z = 4.35$, $p < 0.0001$.

***Wilcoxon: $Z = 3.66$, $p < 0.0001$.

***Wilcoxon: $Z = 2.13$, $p < 0.04$.

Group B presented a longer procedure time than that of the L group ($p < 0.001$). The heart rate was higher in T2 in the L group compared to that in the B group ($p < 0.003$).

Regarding the intra-group variations, the heart rate in the L group was higher in T2 ($p < 0.0001$). There was no difference in the heart rate in group B. The mean blood pressure (MBP) was higher in T2 in group L ($p < 0.0001$) and lower in T2 in group B ($p < 0.04$).

DISCUSSION

Bronchofibroscopy is recognized as more efficient and resolute in scenarios where there are predictors of difficult airway, such as a high Mallampati classification (III or IV) [19,20,21]. However, this knowledge is essentially the result of the consensus of different societies and specialist expertise, rather than the result of studies designed to analyze the subject [22]. Bronchofibroscopy may be very useful even in the absence of predictors of difficult airway, that is, in the vast majority of patients undergoing general anesthesia with orotracheal intubation. Regarding this issue, it is usually assumed that bronchofibroscopy would require more time to be performed than direct laryngoscopy and would require greater expertise. Moreover, it would not be practicable by all anesthesiologists, and due to the high cost, the bronchofibroscope would not be available in all anesthesiology services. It is still assumed that both techniques would have equal success rates in the subgroup of patients without difficult airway predictors and that there would be no consequence of eventual elevation of heart rate and blood pressure when performing orotracheal intubation by direct laryngoscopy [23].

Considering this, we obtained two groups of patients, of whom 31 were submitted to orotracheal intubation by direct laryngoscopy and 32 by bronchofibroscopy. The groups were statistically identical in all of the anthropometric parameters studied (sex, age, color, weight and height) and incidence of difficult airway. They were also identical in their hemodynamic parameters (heart rate and MBP) at the beginning of the procedure. Finally, there were no intubation failures in any patient, that is, the success rate of the procedure was 100% in both groups.

The time of orotracheal intubation was approximately three times longer in group B than that in group L. However, this time difference does not represent a significant risk in clinical practice because, although statistically significant, the increased time needed was short enough to not generate problems (1.3 minutes).

The low occurrence of patients with difficult airway in both groups prevented statistical comparisons in this subgroup.

In the L group, there was a significant increase in heart rate at T2 compared to that at T1, and there was no significant change in group B. Similarly, with regard to variations in MBP, the MBP was also higher at T2 in group L. These MBP observations were not noted in group B; curiously, the MBP was smaller at T2 than at T1, pointing to a lower hemodynamic stress and/or probable vagal response known to exist secondary to the bronchofibroscopic examination.

There are few studies in the literature that address this issue in a similar way. Even with strong statistical significance, our observation is in disagreement with the study by Aghdaii N et al. [24], who did not demonstrate elevation of these two parameters in any of the two groups studied. In our opinion, this difference may have occurred because their study examined a specific population of patients undergoing myocardial revascularization surgery. As it is known, this group of patients makes continuous use of a series of medications, such as β blockers, among other drugs, capable of greatly attenuating elevations of the heart rate and blood pressure in response to any nociceptive stimulus. We believe that this limitation may have been an impediment to those researchers in observing differences between the two groups. In another study similar to ours, Barak M et al. [25] observed elevation in these two he-

modynamic parameters in bronchofibroscopy and direct laryngoscopy groups. We believe that the reasons in this case are two-fold. First, the intubation procedures, including those of the bronchofibroscopy group, were performed by all anesthesiologists of the service, including those in training. For this reason, we believe that several of these patients were submitted to more traumatic procedures and with greater nociceptive activation than if all cases were performed by the same professional, in particular, a professional with more experience. In addition, there was no standardization in the choice of anesthetic induction drugs. Thus, some patients had more protective inductions of hemodynamic changes to the nociceptive stimulus of orotracheal intubation than others, making it difficult to compare the groups.

Our experiment, on the other hand, corroborates the initial impression that orotracheal intubation by bronchofibroscopy does in fact yield lower hemodynamic repercussions in indicators such as heart rate, which could be explained by a lower response to the nociceptive stimulus of orotracheal intubation in group B. Similarly, with regard to variations in MBP, these observations are in line with the assumption that bronchofibroscopy is less traumatic and possibly generates less hemodynamic and nociceptive responses than laryngoscopy.

It's important to notice here that the eventually lower nociceptive response with bronchofibroscopy is only a suggestion, based on the fact that there is a close and intimate correlation between hemodynamic changes, specifically in heart rate and mean arterial blood pressure and nociceptive response. More studies are needed to address this point in the future.

All procedures in both groups were performed under general anesthesia because we considered it to be much more comfortable and less traumatic for the patients and professionals. The scientific community should consider the possibility of performing orotracheal intubation by bronchofibroscopy under general anesthesia and encourage the incorporation of this technique into the airway approach routine, as it is less traumatic. If intubation was performed in both groups with conscious sedation, the hemodynamic differences at T2 between the groups would be even greater since the hemodynamic response to direct laryn-

gосcopy tends to be more pronounced under conscious sedation than under general anesthesia.

CONCLUSIONS

Orotracheal intubation by bronchofibrosсopy tends to be less traumatic, with a lower hemodynamic response in heart rate and MBP than orotracheal intubation by direct laryngoscopy when performed under general anesthesia. This finding suggests that bronchofibrosсopy is capable of inducing less nociceptive activation than direct laryngoscopy in orotracheal intubation.

Future Perspectives

After confirmation of this fact with larger and better conducted studies, we envision expansion of the use of bronchofibrosсopy beyond the context of the difficult airway. For example, this method could be part of the guidelines for anesthetic induction in elective surgeries in patients for whom these hemodynamic changes are considered undesirable and inappropriate, similar to the choice of drugs and other anesthetic techniques with that same objective in these specific subgroups of patients; namely, this recommendation may hold true regardless of the degree of airway difficulty predicted by the physical examination.

We could predict a future in which we might consider to intubate a patient with bronchofibrosсopy based on the fact of his or her comorbidities, like coronary artery disease or any other condition in which changes in heart rate and mean arterial blood pressure may be undesirable, besides the degree of airway difficulty. Regarding this assumption, more studies are necessary in the future.

REFERENCE

1. Hagberg CA, Artime CA and Daily WH. (2013). **The difficult airway, a practical guideline. Flexible Fiberoptic Intubation.** Chapter 9.
2. Rodrigues AJ, Scordamaglio PR, Palomino AM, de Oliveira EQ, et al. (2013). **Difficult airway intubation with flexible bronchoscope.** *Braz J Anesthesio.* 63(4): 358-361.
3. Levine AL and Leibowitz AB. (2013). Flexible bronchoscopy still the definitive standard for airway management. **Anesthesiology.** 118(2): 461.
4. Artime CA, Hagberg CA and Daily WH. (2013). **Flexible fiberoptic intubation. The Difficult Airway: A Practical Guide.** Oxford: Oxford University Press. 97-108.
5. Practice guidelines for management of the difficult air way: A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on management of the difficult airway. (1993) **Anesthesiology.** 78: 597-602.
6. Avarguès P, Cros AM and Daucourt V. (1999). Management of difficult intubation by French anaesthetists and impact of the French experts conference. **Ann Fr Anesth Réanim.** 18: 719-724.
7. Hagberg CA and Artime CA. (2013). Airway Management in the Adult. Miller's **Anesthesia.** Chapter 55: 1647-1683.
8. Cattano D and Cavallone L. (2011). Airway management and patient positioning: a clinical perspective. **Anesthesiology News.** 37: 17-23.
9. Hung MH, Fan SZ, Lin CP, Hsu YC, et al. (2008). **Emergency airway management with fiberoptic intubation in the prone position with a fixed flexed neck.** *Anesth Analg.* 107(5): 1704-1706.
10. Rosenblatt WH, Wagner PJ, Ovassapian A and Kain ZN. (1998). Practice patterns in managing the difficult airway by anesthesiologists in the United States. **Anesth Analg.** 87(1): 153-57.

11. Frova G and Sorbello M. (2009). Algorithms for difficult airway management: A review. **Minerva Anesthesiol.** 75(4): 201-209.
12. Kord Valeshabad A, Nabavian O, Nourijelyani K, Kord H, et al. (2014). Attenuation of Hemodynamic Responses to Laryngoscopy and Tracheal Intubation: Propacetamol versus Lidocaine-A Randomized Clinical Trial. **Anesthesiol Res Pract.** 13: 1702-1747.
13. Min JH, Chai HS, Kim YH, Chae YK, et al. (2010). Attenuation of hemodynamic responses to laryngoscopy and tracheal intubation during rapid sequence induction: remifentanyl vs. lidocaine with esmolol. **Minerva Anesthesiol.** 76(3): 188-192.
14. Khan FA and Ullah H. (2013). Pharmacological agents for preventing morbidity associated with the haemodynamic response to tracheal intubation. **Cochrane Database Syst Rev.** 7(3): 1003-1007.
15. Bruder N, Ortega D and Granthil C. (1992). Consequences and prevention methods of hemodynamic changes during laryngoscopy and intratracheal intubation. **Ann Fr Anesth Reanim.** 11(1): 57-71.
16. Qi DY, Wang K, Zhang H, Du BX, et al. (2013). Efficacy of intravenous lidocaine versus placebo on attenuating cardiovascular response to laryngoscopy and tracheal intubation: a systematic review of randomized controlled trials. **Minerva Anesthesiol,** 79(12): 1423-35.
17. Kevin DJ and Mridula RR. (2013). Conscious sedation for awake fiberoptic intubation: a review of the literature. **Can J Anesth,** 60(6): 584-99.
18. Kim SH, Woo SJ and Kim JH. (2010). Awake videolaryngoscopy-assisted tracheal intubation of the morbidly obese. **Korean J Anesthesiol.** 58(3): 249-55.
19. Hagberg CA and Carin A. (2013). **Benumof And Hagberg's Airway Management,** Third edition.
20. Stiles CM, Stiles QR and Denson JS. (1972). A flexible fiber optic laryngoscope. **Jama.** 221(11): 1246-1247.

21. Kovacs G, Law AJ and Petrie D. (2007). Awake fiberoptic intubation using an optical stylet in an anticipated difficult airway. **Ann Emerg Med.** 49(1): 81-83.
22. Koerner IP and Brambrink AM. (2005). Fiberoptic techniques. *Best Pract Res Clin. Anaesthesiol.* 19(4): 611-21.
23. Ezri T, Szmuk P, Warters RD, Katz J, et al. (2003). Difficult airway management practice patterns among anesthesiologists practicing in the United States: have we made any progress? **J Clin Anesth.** 15(6): 418-22.
24. Aghdaii N, Azarfarin R, Yazdanian F and Faritus SZ. (2010). Cardiovascular responses to orotracheal intubation in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery. Comparing fiberoptic bronchoscopy with direct laryngoscopy. **Middle East J Anaesthesiol.** 20(6): 833-38.
25. Barak M, Ziser A, Greenberg A, Lischinsky S, et al. (2003). Hemodynamic and catecholamine response to tracheal intubation: direct laryngoscopy compared with fiberoptic intubation. **J Clin Anesth.** 15(2): 132-136.

IMPACTO DA IMPLEMENTAÇÃO DA QUALIDADE NA FASE PRÉ-ANALÍTICA EM UM LABORATÓRIO DE ANÁLISES CLÍNICAS ESCOLA PRESTADOR DE SERVIÇO PARA O SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

Samira Mariana Naciff Pedreira

Mestre

samiramariananaciff@gmail.com

<http://lattes.cnpq.br/7094311198143157>

Keila Correia de Alcântara

<http://lattes.cnpq.br/3089303305362001>

Thalyta Renata Araújo Santos

<http://lattes.cnpq.br/5287087426125731>

Sérgio Henrique Nascente Costa

<http://lattes.cnpq.br/1104711925118993>

Rita Goreti Amaral

<http://lattes.cnpq.br/3665611660713029>

RESUMO: Objetivo: Avaliar o impacto da implementação da qualidade na fase pré-analítica em um labo-

ratório clínico prestador de serviço para Sistema Único de Saúde. **Método:** Este estudo foi realizado em três etapas distintas. A primeira etapa, antes da intervenção, foi realizada entre junho e novembro de 2015, totalizando 7.058 atendimentos. Entre dezembro/2015 e maio/2016 foi realizada a segunda etapa ou etapa de intervenções. As intervenções foram realizadas por meio de ações de educação permanente aos profissionais envolvidos e implementação de formulários e procedimentos operacionais padrão (POP's). Após as intervenções, iniciou-se a terceira etapa que avaliou os indicadores de qualidade no primeiro semestre (entre junho e novembro de 2016), totalizando 6.317 atendimentos, e no segundo semestre após as intervenções (entre janeiro e junho de 2017) totalizando 6.698 atendimentos. As variáveis estudadas foram os indicadores de não conformidade de cadastro, não conformidade de coleta, hemólise e recoleta e indicadores de produtividade da recepção e dos flebotomistas. Para a análise estatística foi utilizado o programa Stata 12^o. Para verificar o impacto da implementação da qualidade foi utilizado o teste de Qui-quadrado, com nível de significância de 5% e o teste exato de Fisher. **Resultados:** No primeiro semestre após as intervenções observou-se redução das não conformidades relacionadas à recepção ($p < 0,01$) e à coleta ($p < 0,01$) e aumento de não conformidades relacionadas à triagem ($p = 0,003$). No segundo semestre após as intervenções observou-se uma redução das não conformidades relacionadas à recepção ($p < 0,01$), à coleta ($p < 0,01$), e à triagem ($p = 0,05$). No primeiro semestre após as intervenções houve o aumento significativo da produtividade de dois guichês da recepção ($< 0,01$) e dos flebotomistas 1 e 2 ($< 0,01$). No segundo semestre após as intervenções o guichê 1 manteve a produtividade, o guichê 2 aumentou e o guichê 3 reduziu. Os flebotomistas aumentaram a produtividade em relação ao período antes das intervenções. **Conclusão:** Observou-se um impacto positivo na implementação do controle interno de qualidade na fase pré-analítica. Após intervenção houve uma diminuição das não conformidades relacionadas à recepção e à coleta e aumento da produtividade dos flebotomistas. A redução das não conformidades pode refletir positivamente na qualidade do serviço prestado ao paciente.

PALAVRAS-CHAVE: controle de qualidade; indicadores de serviço de saúde; análises clínicas; laboratórios; serviços laboratoriais de saúde pública.

1. INTRODUÇÃO

A preocupação com o Controle de qualidade é crescente e necessária, especialmente no âmbito dos laboratórios de análises clínicas. Neste cenário, os erros podem acarretar riscos à saúde, sofrimento para o paciente, elevação dos custos com o tratamento e perda da credibilidade do serviço prestado[1]. O Controle interno da qualidade compreende as três fases de funcionamento do laboratório: pré-analítica, analítica e pós-analítica. Os laboratórios clínicos podem alcançar melhoria no atendimento dos clientes através da implementação de um sistema de gestão da qualidade[2].

Dentre as fases do controle interno de qualidade, destaca-se a pré-analítica, que pode ser responsável por 60 a 90% dos erros laboratoriais. Dentre os principais fatores que contribuem para este elevado índice destacam a falta de padronização dos procedimentos e a dificuldade de controlar as variáveis pré-analíticas, como o preparo do paciente para a coleta de material biológico[1]. São relatados, ainda, como erros pré-analíticos os problemas de centrifugação, alíquotagem e transporte das amostras. Além disto, a escolha inapropriada de testes laboratoriais pelo médico também é considerada um erro pré-analítico[3]

Para que se possa alcançar a redução de não conformidades na fase pré-analítica é preciso definir procedimentos, implementar atividades que visam a formação, a educação e a atualização dos profissionais envolvidos, e principalmente estabelecer metas de indicadores da qualidade[1]. Os indicadores de qualidade são medidas objetivas que permitem quantificar, documentar, monitorar e melhorar a qualidade, além disto são necessários para a acreditação do laboratório clínico[4]. Vários programas de acreditação nacionais e internacionais estão desenvolvendo e utilizando os indicadores da qualidade da fase pré-analítica, tais como: erros de

coleta de amostras, erros de cadastro, hemólise, recoleta, produtividade da recepção, produtividade da coleta e qualidade da amostra[4].

O gerenciamento das não conformidades da fase pré-analítica continua a ser o maior desafio enfrentado em laboratórios clínicos e a principal dificuldade para a garantia da qualidade. Neste aspecto, é necessário adotar medidas para controlar e garantir que os procedimentos de qualidade e os processos adotados sejam eficientes[5]. Faz-se necessário estudos que utilizem indicadores de qualidade da fase pré-analítica para que se estabeleça planos para as ações corretivas e preventivas. Diante disso, este estudo teve como objetivo avaliar o impacto da implementação da qualidade na fase pré-analítica em um laboratório de análises clínicas prestador de serviço para Sistema Único de Saúde.

2. METODOLOGIA

2.1. Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo de intervenção, com abordagem quantitativa dos dados, desenvolvido em um laboratório escola prestador de serviço para o Sistema Único de Saúde em uma Universidade pública na região Centro Oeste do Brasil, aprovado pelo comitê de ética da instituição.

2.2. Tamanho da Amostra

A casuística foi constituída por todos os atendimentos do laboratório, entre junho e novembro de 2015, totalizando 7.058 atendimentos antes da intervenção, a qual foi denominada de primeira etapa. A segunda etapa ocorreu no período de dezembro de 2015 a maio de 2016, sendo caracterizada por intervenções. As intervenções foram realizadas por meio de ações de educação permanente aos profissionais envolvidos e implementação de formulários e procedimentos operacionais padrão (POP's). A terceira etapa contemplou os atendimentos solicitados no

primeiro semestre após as intervenções, no período de junho de 2016 a novembro de 2016, totalizando 6.317 atendimentos, e também os atendimentos no segundo semestre após as intervenções, no período de janeiro a junho de 2017, totalizando 6.698 atendimentos.

2.3. Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídos no estudo os atendimentos do laboratório realizados no período de junho a novembro de 2015, junho a novembro de 2016 e janeiro a junho de 2017. Foram excluídas as coletas solicitadas para confirmação de resultados de exames.

2.4. Variáveis

As Variáveis do estudo utilizadas para avaliar o impacto da intervenção na fase pré-analítica estão descritos abaixo, tendo como referência a SBPC/ML/2010.

Não Conformidade de Cadastro: Foram considerados não conformidades de cadastros os erros relacionados aos nomes dos pacientes, a data de nascimento e o sexo digitados de forma incorreta, exames que constavam no pedido e não foram cadastrados e exames cadastrados errados por falta de solicitação ou por falta de entendimento da caligrafia ou sigla utilizada pelo médico.

O indicador de erro de cadastro foi calculado por meio da fórmula:

$$\frac{\text{Nº de erros de cadastro}}{\text{Total de atendimentos}} \times 100$$

Adotou-se como critério de aceitabilidade 0,2% (LIPPI H et al 2009).

Não Conformidade de coleta: Foram considerados não conformidade de coleta os erros relacionados as etiquetagens dos tubos, coleta de material insuficiente e tubo de coleta impróprio para a determinada análise.

O indicador de erro de coleta foi calculado por meio da fórmula:

$$\frac{\text{Nº de erros de coleta}}{\text{Total de atendimentos}} \times 100$$

Adotou-se como critério de aceitabilidade 0,02% (SBPC/ML 2010).

Recoleta: Foram considerados não conformidades de recoleta os erros que levaram a recoleta as solicitações de novas amostras por coleta de volume de material insuficiente, coleta em tubos desapropriados para análise de material, amostras não coletadas, amostras não etiquetadas.

O indicador de recoleta foi calculado por meio da fórmula:

$$\frac{\text{Nº de recoletas}}{\text{Total de atendimentos}} \times 100$$

Adotou-se como critério de aceitabilidade: 2% (SBPC/ML 2010).

Hemólise: Foram considerados não conformidades de hemólises apenas a presença ou ausência de alteração da cor do soro/plasma por percepção visual do profissional.

O indicador de hemólise foi calculado por meio da fórmula:

$$\frac{\text{Total de amostras hemólisadas}}{\text{Total de atendimentos}} \times 10000$$

Adotou-se como critério de aceitabilidade 0,20%. (SBPC/ML 2010)

Produtividade recepção: A produtividade da recepção foi avaliada por meio da relação entre o total de atendimentos de cada guichê e o total de atendimentos do laboratório.

O indicador de produtividade recepção foi calculado por meio da fórmula:

$$\frac{\text{Nº atendimentos dos guichês}}{\text{Nº de atendimento do laboratório}} \times 100$$

A fórmula original da SBPC/ML traz como numerador o número de recepcionistas, no entanto, no presente trabalho, utilizou-se o número de guichês pois houve rotatividade de profissionais.

Foi realizada comparação da produtividade da recepção antes e após as intervenções.

Produtividade coleta: A produtividade da coleta foi avaliada por meio da relação de atendimentos total de cada flebotomista e pelo total de atendimentos do laboratório.

O indicador de produtividade coleta foi calculado por meio da fórmula:

$$\frac{\text{Nº de atendimentos de flebotomista}}{\text{Nº de atendimento do laboratório}} \times 100$$

Considerou-se como número de flebotomistas apenas os dois profissionais fixos nesta função. Foi realizada comparação da produtividade da coleta antes e após a intervenções.

2.5. Operacionalização

Para a operacionalização deste estudo foram definidas três etapas. Na primeira etapa, antes das intervenções, foram identificadas as não conformidades da recepção (erros de cadastro), coleta (erros de coleta e recoleta) e triagem (hemólise). Para identificar estas não conformidades foram implementados os formulários para registro de pedido de nova amostra (Apêndice 4), não conformidades da coleta (Apêndice 5), não conformidades da recepção (Apêndice 6) e formulário de registro de hemólise (Apêndice 7). Estes formulários seguiram as normativas para

o funcionamento de um laboratório de análises clínicas conforme RDC 302/2005 e NR32^{2 18}.

A coleta de dados das não conformidades da recepção, coleta e triagem foram feitas por meio do sistema de informação Multilab 2, (Sistema de Informática Laboratorial – SIL) e por meio dos formulários implementados. Nesta etapa não houve qualquer tipo de intervenção.

Na segunda etapa foram realizadas as intervenções. Estas intervenções ocorreram por meio das implementações e retificações dos POP'S e formulários de registro e sessões de educação permanente conforme recomendações da RDC 302/2005 e NR32^{2 18}, visando a diminuição de erros, otimização de fluxo de trabalho e maior confiabilidade na liberação de resultados para os pacientes.

As sessões de educação permanente foram realizadas quinzenalmente, visando promover atualização, desenvolvimento pessoal e profissional da equipe e o aperfeiçoamento das atividades que eles desenvolviam, dentro da realidade em que estavam inseridos. Inicialmente foram abordados os temas RDC 302/2005 e NR 32 para toda a equipe, por se tratar das normativas gerais para funcionamento dos laboratórios de análises clínicas.

Na recepção foram abordados temas que envolviam os erros de cadastro (nome, idade, sexo, exames cadastrados errados), como tratar com cortesia o paciente, transmissão de segurança e confiança ao paciente, fatores externos que podem alterar o resultado laboratorial e tempos de jejum conforme preconizado no POP.

Na coleta foram abordados temas que envolviam procedimentos corretos de coleta de amostras biológicas, coletas especiais, fatores que influenciavam a hemólise, critérios de aceitação e rejeição de amostras coletadas pelo próprio paciente.

No setor de triagem e transporte foram abordados os fatores que influenciam na hemólise, transporte de amostra dentro do laboratório, preparo de amostra para laboratório apoio, critérios de aceitação e rejeição de amostras, tempos corretos de centrifugação.

As sessões de educação permanente foram ministradas por meio de encontros presenciais utilizando projetor, vídeos educativos, palestras e treinamentos.

Na terceira etapa, que ocorreu após o primeiro e segundo semestre de intervenção, foram realizadas novas coletas de dados por meio do sistema de informação Multilab 2, (Sistema de Informática Laboratorial – SIL) e dos formulários para verificar se houve redução das não conformidades da recepção (erros de cadastro), coleta (erros de coleta e recoleta) e triagem (hemólise).

2.6. Processamento dos dados

Para o processamento de dados utilizou-se as planilhas conforme recomendações da SBPC/ML/2010. Após a digitação dos dados, o banco foi revisado e quando identificada alguma inconsistência, as correções foram realizadas e novamente submetidas à digitação. Para a análise estatística foi utilizado o programa Stata 12*. As variáveis foram analisadas descritivamente através de frequências absolutas e relativas, e comparou-se as variáveis antes e após a intervenção. Para verificar o impacto da implementação da qualidade foi utilizado o teste de Qui-quadrado, com nível de significância de 5% e o teste exato de Fisher.

3. RESULTADOS

No primeiro semestre após as intervenções houve redução das não conformidades relacionadas à recepção ($p < 0,01$) e à coleta ($p < 0,01$) e aumento de não conformidades relacionadas à triagem ($p = 0,003$). Já no segundo semestre após as intervenções houve uma redução das não conformidades relacionadas à recepção ($p < 0,01$), à coleta ($p < 0,01$) e também redução das não conformidades na triagem ($p = 0,5$) (Tabela 1).

Tabela 1. Prevalência de não conformidades ocorridas na recepção, coleta e triagem antes da intervenção e no primeiro e segundo semestres após a intervenção.

Variáveis	Antes da Intervenção n (%)	1º semestre após intervenção n (%)	P	2º semestre após intervenção n (%)	P
Não conformidades	804 (11,4)	570(9,0)		409(6,0)	
Recepção	683 (9,7)	466 (7,4)	< 0,01	345(5,1)	< 0,01
Coleta	69 (1,0)	26 (0,4)	< 0,01	20(0,3)	< 0,01
Triagem	52 (0,7)	78 (1,2)	0,003	44(0,6)	0,5
Conformidades	6.254(88,6)	5.747(91,0)		6.289(94,0)	
Total	7.058(100)	6.317(100)		6.698(100)	

Teste Qui-quadrado. O percentual de erros foi calculado com base no número de atendimento total do período avaliado. As não conformidades do 2º semestre após a intervenção foram comparadas com o número de não conformidades antes da intervenção.

No primeiro semestre após intervenção observou-se redução das não conformidades de cadastro ($p < 0,01$), com destaque para as não conformidades que envolviam o nome do paciente que reduziram de 6,7% para 3,5%. As não conformidades relacionadas à coleta se aproximaram do nível de aceitabilidade ($p < 0,001$), com destaque para não conformidades que envolviam tubo de coleta com material insuficiente e tubo de coleta impróprio. Observou-se aumento em relação à hemólise ($p = 0,003$) e uma redução em relação à recoleta ($p = 0,018$). No segundo semestre após intervenções, observou-se uma melhora significativa em relação aos erros de cadastro total ($p < 0,01$), erros de coleta ($p < 0,01$) e recoleta ($p < 0,001$) e observou-se uma redução em relação a hemólise ($p = 0,5$) (Tabela 2).

Tabela 2. Indicadores de não conformidades de erros de cadastro, erros de coleta, hemólise e recoletas antes da intervenção, primeiro e segundo semestres após a intervenção.

Variáveis	Antes da intervenção n (%)	1º semestre após a inter- venção n (%)	P 1º Semestre após a intervenção	2º semestre após a Intervenção n (%)	P 2º Semestre após a intervenção	Critério de Aceitabilidade %
Não conformidades de cadastro						0,2
Nome	473(6,7)	223(3,5)	<0,001	181(2,7)	<0,001	
Data de nascimento	32(0,45)	37 (0,58)	0,28	29(0,43)	0,8	
Sexo	31(0,44)	38 (0,44)	0,19	22(0,32)	0,295	
Exame cadastrado errado	147(2,08)	168 (2,65)	0,028	113(1,68)	0,089	
Total	683 (9,6)	466 (7,3)	<0,01	345(5,1)	< 0,001	
Não conformidades de coleta						0,02



Erro na etiquetagem do tubo	2 (0,028)	0	0,501*	0	0,500*	
Tubo de coleta com material insuficiente	13 (0,18)	2 (0,031)	0,009*	0	<0,001*	
Tubo de coleta impróprio	6 (0,08)	0	0,033*	0	0,032*	
Total	21 (0,3)	2 (0,03)	<0,001*	0	<0,001*	
HEMÓLISE	52 (0,73)	78(1,23)	0,003	44(0,65)	0,5	0,20
RECOLETA	48(0,68)	24(0,38)	0,018	20 (0,30)	0,001	2

Teste Qui-quadrado e *Teste exato de Fisher. As variáveis foram calculadas com base no número de atendimento do antes (7-058). O percentual de erros foi calculado com base no número de atendimento total do período avaliado. As não conformidades do 2º semestre após a intervenção foram comparadas com o número de não conformidades antes da intervenção. Critérios de aceitabilidade conforme recomendação da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial 2010 e Lippich et al.2009

A Tabela 3 mostra um aumento da produtividade das recepcionistas nos guichês 1 e 2 (<0,01) e diminuição no guichê 3, aumento da produtividade dos Flebotomistas 1 e 2 (<0,01) no primeiro semestre após intervenção. No segundo semestre após intervenção, o guichê 1 manteve a produtividade, o guichê 2 aumentou e o guichê 3 reduziu a produtividade, enquanto os flebotomistas aumentaram a produtividade quando comparada à produtividade antes da intervenção.

Tabela 3. Indicadores de produtividade da recepção e coleta antes das intervenções, nos primeiro e segundo semestres após as intervenções

Produtividade da Recepção e coleta	Antes da intervenção n (%)	1º semestre após a intervenção n (%)	P 1º Semestre após a intervenção	2º semestre após a intervenção n (%)	P 2º semestre após a intervenção
Guichê 1	2569 (36,4)	2483 (39,30)	<0,01	2464 (36,8)	0,6
Guichê 2	2197(31,2)	1962 (31,1)	< 0,01	2577(38,4)	< 0,01
Guichê 3	2292 (32,4)	1874 (29,6)	< 0,01	1657(24,7)	<0,01
Flebotomista 1	1522 (21,5)	2200 (34,8)	<0,01	2000(29,8)	< 0,01
Flebotomista 2	1006 (14,2)	1685 (26,7)	< 0,01	1580(23,6)	< 0,01

Teste Qui-quadrado. As variáveis foram calculadas com base no número de atendimento do antes (7.058), número de atendimento do primeiro semestre após intervenção (6.317) e número de atendimento no segundo semestre após intervenção (6.698). Os indicadores de produtividade do 2º semestre após a intervenção foram comparados os indicadores antes da intervenção.

4. DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo mostraram que as intervenções realizadas na fase pré-analítica por meio das educações permanentes, implementações de POP's e formulários de registros contribuíram para a redução das não conformidades da recepção, coleta e triagem.

Observou-se maior prevalência de não conformidades em relação ao cadastro, podendo destacar erros de nome de pacientes e exames cadastrados errados. Estas não conformidades ocorrem, muitas vezes, por falta de entendimento da caligrafia do médico, por falta de instrução da equipe ou por desatenção[5]. Na maioria das vezes, os profissionais que ocupam cargo de recepcionistas nos laboratórios de análises clínicas possuem apenas nível médio e não possuem curso de digitação/informática, implicando em uma dificuldade ainda maior em relação ao cadastro dos pacientes[8]. Outro fator importante é a falta de um curso técnico específico para recepção de laboratório, que poderia formar profissionais capacitados para o mercado de trabalho e reduzir erros na fase pré-analítica. Nesse sentido, a educação permanente tem um papel muito importante, desde o ingresso do profissional na função de recepcionista, bem como capacitação e atualização, visando melhorias na rotina de um laboratório de análises clínicas[9].

Ao elaborar uma aula de educação permanente é necessário analisar quais as lacunas do conhecimento que os profissionais possuem[10]. No presente estudo, foi possível avaliar essas lacunas por meio da implementação da qualidade e de novos formulários de não conformidades, visando sanar as dificuldades dos profissionais para minimizar os erros da fase pré-analítica. Outro aspecto relevante na educação permanente, está relacionado ao profissional que irá ministrá-la, este, deve ser habilitado, com conhecimentos práticos e teóricos sobre o assunto e inteirado sobre as condições reais do público-alvo[9]. Neste estudo, as aulas foram ministradas por profissional que atendia a esses requisitos. No entanto, apesar da redução significativa das não conformidades de cadastro não foi o suficiente para alcançar o critério de aceitabilidade, mas acredita-se que com a continuidade do programa de qualidade implantado este critério poderá ser atingido.

Em relação à coleta houve uma redução das não conformidades no primeiro semestre após as intervenções, porém não alcançou os critérios de aceitabilidades. No entanto, no segundo semestre, após as intervenções, foi alcançado o critério de aceitabilidade, evidenciando a importância da educação permanente e implementação dos POP's, os quais possibilitaram a atualização da equipe sobre os procedimentos corretos de coleta. Outro fato que deve ser ressaltado, é que a equipe da coleta era composta por profissionais de nível superior como biomédicos, enfermeiros e farmacêuticos e de nível técnico, sendo habilitados a desempenhar as funções com maior qualificação.

Em relação à hemólise, observou-se um aumento após a intervenções no primeiro semestre. Este resultado é fruto da intervenção do CQI que instruiu e treinou os profissionais envolvidos a identificarem corretamente uma amostra hemolisada e a implantação do formulário de índice de hemólise no setor de triagem que iniciou após as intervenções. A presença de hemólise representa entre 40-70% do total de amostra inadequada para a análise no laboratório [11].

Vale ressaltar que existem diversos graus de hemólise, o que é colocado como de difícil identificação pelos profissionais da área[12]. No presente estudo, não se avaliou os graus de hemólise das amostras, mas apenas a presença ou ausência. Caso os graus de hemólise tivessem sido avaliados, os resultados poderiam ter sido diferentes, pois a classificação dos graus de hemólise determinaria um grau mínimo aceitável. No entanto, não existem especificações técnicas para determinar o quanto os graus de hemólise podem interferir no resultado[12, 13].

O laboratório deve definir os procedimentos da qualidade como ponto de partida para alcançar qualquer objetivo e implementar especificações de qualidade baseadas em evidências na prática diária[14]. No segundo semestre após a intervenção foi possível notar redução dos casos de hemólises em relação ao primeiro semestre, podendo inferir que essas mudanças ocorreram durante o período de intervenção e as sessões de educação perante que continuaram sendo realizadas no laboratório, refletindo assim, em uma melhoria contínua. O objetivo é alcançar os critérios de aceitabilidade e após alcançar estes critérios é necessário que as análises críticas e tomadas de decisão sejam contínuas para manter o nível de qualidade do laboratório.

Apesar da evolução tecnológica, da preocupação com qualidade e da implantação dos indicadores da fase pré-analítica, ainda ocorre uma alta incidência de erros devido à dificuldade para controlar as variáveis desta fase, pois a maioria dos erros são cometidos na preparação do paciente e no momento da coleta. A não automação da maioria dos processos que envolve operações manuais, alta rotatividade do pessoal, negligência, falta de protocolos adequados, a não padronização dos serviços, ou mesmo a falta de compreensão das boas práticas em laboratório podem justificar os níveis altos de erro[15].

Ainda neste estudo, com implementação da qualidade no laboratório, observou-se melhoria da produtividade da equipe da recepção e da coleta. Isto se deve, principalmente, à uniformização dos processos, o que viabilizou e otimizou o fluxo de trabalho. Assim, a equipe de supervisão conseguiu detectar as não conformidades precocemente, e corrigi-las o mais rápido por meio de ações corretivas e preventivas, gerando uma maior qualidade no serviço e uma maior segurança à equipe, visando a liberação dos resultados dos exames com maior confiabilidade aos pacientes.

Sabe-se que durante a implantação e/ou implementação do controle de qualidade na rotina de um laboratório de análises clínicas vivencia-se algumas dificuldades, pois vários profissionais são resistentes às mudanças, confundindo o controle da qualidade como punição. No entanto, o controle de qualidade visa melhoria dos processos e maior desempenho dos serviços prestados. Vale ressaltar que durante o período de intervenção neste estudo houve resistência por parte da equipe em se adequar aos processos implementados. Diante desse fato, foi necessário o remanejamento de funcionários da recepção, coleta e triagem por não se adaptarem às mudanças geradas após as intervenções.

Ainda neste estudo, foi possível evidenciar melhoria nos indicadores da qualidade da fase pré-analítica que envolveram a recepção, coleta e triagem. Notou-se a importância de se fazer o acompanhamento mensal dos formulários de registro possibilitando a detecção das não conformidades. Para que ocorresse a melhoria da qualidade nos processos que envolviam a fase pré-analítica, o uso de métodos padronizados foi primordial, visto que ao implementar os POP's, formulários de

registros, definições de funções e educações permanentes, observou-se diminuição das não conformidades, evitando o erro total por conseguir prevenir os erros sistemáticos e ações corretivas para os erros aleatórios.

O laboratório onde foi realizado o estudo é um laboratório clínico de uma universidade pública que presta serviço ao Sistema Único de Saúde e assim como outras instituições sofre os reflexos da escassez de recursos existentes na rede, o que se revela como uma grande barreira ao acesso a ações e serviços necessários ao atendimento das necessidades de saúde da população[16]. Estas barreiras enfrentadas pelo laboratório muitas vezes inviabiliza as ações proposta pela garantia da qualidade, a falta de recurso financeiro e um quadro reduzidos de funcionários dificulta o andamento dos processos da qualidade, ainda assim, diante de todas as dificuldades, os resultados foram satisfatórios.

Os resultados deste estudo mostraram que é possível a implementação da gestão da qualidade na fase pré-analítica em um laboratório público, e poderão servir de subsídios para outros laboratórios implementarem em suas rotinas programas de educação permanente e adequação dos procedimentos, visando cada vez mais, a melhoria dos serviços prestados e, conseqüentemente, a liberação de resultados de exames com maior qualidade, aumentando a segurança e satisfação do cliente.

5. CONCLUSÃO

Após as intervenções, houve redução das não conformidades identificadas na recepção, coleta e melhor identificação das não conformidades na triagem e aumento dos indicadores de produtividade da recepção e coleta. Assim, ficou evidenciada a importância da implementação da qualidade na fase pré-analítica, objetivando a redução das não conformidades e a melhoria do serviço prestado.

REFERÊNCIAS

- [1] Lippi.G, Acaso.Jj, Igreja.S, Dazzi.P, Fontana.R, Giavarina.D, Grankvist.K Huisman.W, Kouri.T, Palicka.V, Plebani.M, Puro.V, Salvagno.G. L, Sandberg.s, Sikaris.k, Watson.i,Stankovic.a.k , Simundic.a.m.. **Preanalytical Quality Improvement: From Dream To Reality.** ClinChem Lab Med.49. (2011) 1113–1126.
- [2] Rachna Agarwal, MD; Quality-Improvement Measures as Effective Ways of Preventing Laboratory Errors, **Laboratory Medicine.** 45 (2014) 80.
- [3] Magnette A, Chatelain M, Chatelain B, Ten Cate H, Mullier F. Pre-analytical issues in the haemostasis laboratory: guidance for the clinical laboratories. **Thrombosis Journal**14. (2016);49.
- [4] Quality indicators to detect pre-analytical errors in laboratory testing M. Plebani a, L. Sciacovelli a, A. Aita a , A. Padoan a , M.L. **Chiozza bClinica Chimica Acta** 432 (2014) 44–48.
- [5] Krleza, J. L., Dorotic, A., Grzunov, A., & Maradin, M.. Capillary blood sampling: national recommendations on behalf of the Croatian Society of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine. **Biochemia Medica**, 25(2015), 335–358.
- [6] Brasil. Ministério da Saúde. Resolução RDC nº 302/2005, de 13 de Outubro de 2005 – **Diário Oficial da União de 14 de outubro de 2005.** Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id= 19176&word> [16.05.2017]
- [7] Brasil. Ministério do Trabalho. **Norma Regulamentadora NR 32 - Segurança e Saúde no Trabalho em Serviços de Saúde** Disponível em: http://www.mte.gov.br/legislacao/normas_regulamentadoras/nr_32.pdf [16.05. 2017].
- [8] RIN, G. **Pre-analytical workstations as a tool for reducing laboratory errors.** **Journal of Medical Biochemistry**, Georgetown29(2010)315- 324.
- [9] Miccas F, Batista S. Permanent education in health: a review. **Revista de Saúde Pública.**4848(2014)170-185.

- [10] Peduzzi M, Del Guerra DA, Braga CP, Lucena FS, Silva JAM. Educational activities for primary healthcare workers: and continuing education concepts in the day-to-day routine of primary healthcare units in São Paulo. **Interface Comun Saude Educ.**13(2009)121-34.
- [12] E. Vecellio, R. Lake, Ling Li, L. Burnett, D. Chesher, **Key factors influencing the incidence of hemolysis: A critical appraisal of current evidence** Euan James McCaughey show all (2016) 59-72.
- [13] Gimenez-Marin A, Rivas-Ruiz F, Perez-Hidalgo M, Molina-Mendoza P. Pre-analytical errors management in the clinical laboratory: a five-year study. **Biochemia Medica.**24(2014)248-257.
- [14] Bailey IR, Thurlow VR. Is suboptimal phlebotomy technique impacting on potassium results for primary care? **Ann Clin Biochem**45(2007)266–269.
- [15] Westgard, James & Westgard, Sten. (2015). ANNALS EXPRESS: Quality Control Review: Implementing a scientifically based quality control system. **Annals of clinical biochemistry.** 53.. 10.1177/0004563215597248.
- [16] Plebani M, Sciacovelli L, Aita A, Chiozza M. Harmonization of pre-analytical quality indicators. **Biochemia Medica.**(2014)105-113.
- [17] Gawryszewski Ana Raquel Bonder, Oliveira Denize Cristina, Gomes Antonio Marcos Tosoli. **Access to SUS: representations and practices of professionals developed in Regulation Centers.** 22(2012)119-140.

MESENCHYMAL STEM CELLS: A REVIEW OF THEIR ROLE IN TUMOR DEVELOPMENT

Danielle Pereira Silva

Mestre

daniellepereira@fampfaculdade.com.br

Bruna Cristina Borges

Doutora

brunacb90@gmail.com

Isadora Akemi Uehara

Pedro Augusto do Amaral

Mestre

pedro.am.aral@hotmail.com

Mariana Pena Ribeiro Soares

Doutora

mary_koro1@yahoo.com.br

Marcelo José Barbosa da Silva

Doutor

majbsilva@gmail.com

ABSTRACT: Mesenchymal Stem Cells (MSCs) participate in the tumor environment. They have stem characteristics and reside in the bone marrow stroma.

These cells contribute to tumor growth, progression and chemotherapy resistance. MSCs produce intercellular mediators that communicate with tumor cells and induce epithelial mesenchymal transitions, which allow them to evade their primary niche. These cells can also mediate immunosuppression by supporting metastasis progression and may be involved in osteoclast differentiation and activation - an event mediated by soluble factors that culminates in an imbalance of bone reabsorption. Finally, given their ability to migrate to specific pathological sites by chemokine communication, they have been used as trained biological vehicles to deliver antitumor drugs with low immunogenicity.

KEYWORDS: cancer; metastasis; MSCs.

ABBREVIATIONS

3TSR- 3 thrombospondin-1 type I repeats

AKT- serine/threonine kinase

ATP- adenosine triphosphate

BCCs - Breast Cancer Cells

CAF - Cancer-associated fibroblasts

CCL-5 - (C-C motif) ligand 5

CDH1- E- cadherin gene

CLL- Chronic Lymphocytic Leukemia

CML - Chronic Myeloid Leukemia

COX2 - Cyclooxygenase-2

CSCs - Cancer Stem Cells

CXCL1 - (C-X-C motif) ligand 1

CXCL-12 - (C-X-C motif) ligand 12

CXCL5 - (C-X-C motif) ligand 5

CXCR2 - (C-X-C motif) receptor 2

CXCR4 - (C-X-C motif) receptor 4

DAPT- N-[N-(3,5-difluorophenacetyl-l-alananyl)]-S-phenylglycine t-butyl ester

dGuo - deoxyguanosine

DR4 - Death receptor 4

DR5 - Death receptor 5
ECM - Extracellular Matrix
ECM - Extracellular Matrix
EGF - Epidermal Growth Factor
EMT - Epithelial-mesenchymal Transition
ER - Estrogen receptor
EV – Extracellular vesicles
FGF - Fibroblast Growth Factor
GJIC - Junctional intercellular communication
GRO- α - Growth related oncogene-alpha
GTP - Guanosine triphosphate
HER-2 - Human Epidermal Receptor 2
HGF - Hepatocyte Growth Factor
hMSCs - human Mesenchymal stem cells
HPG - Hepatocyte Growth Factor
HSCs - Hematopoietic Stem Cells
KLF8 - Kruppel like factor 8
MCP-1 - Monocyte Chemoattractant Protein-1
MMP- 12 - Matrix metalloproteinase-12
MMP- 16 - Matrix metalloproteinase-16
MMP-1 - Matrix metalloproteinase-1
MMP-9 - Matrix metalloproteinase-9
MMPs - Matrix Metalloproteinases
mRNA - Messenger Ribonucleic Acid
miRNA – Micro Ribonucleic Acid
MSCs - Mesenchymal Stem Cells
NK - Natural Killers
NK4 - Antagonist of hepatocyte growth factor (HGF)
NPC - Nasopharyngeal carcinoma
PEDF - Pigment Epithelium- derived factor
PGE2 - Prostaglandin 2
PI3K - Phosphatidylinositol 3-kinase
PNP - Purine Nucleoside Phosphorylase
PTEN - Phosphatase and tensin homolog
PTH - Parathyroid Hormone

PTHrP - Parathyroid hormone related peptide

RANK - Receptor activator of nuclear factor-kappaB

RANKL - Receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand

RANTES - Regulated on Activation, Normal T Cell Expressed and Secreted

RNAs - Ribonucleic Acids

SMAD 2 - SMAD member family 2

SMAD 3 - SMAD member family 3

SMAD 4 - SMAD member family 4

TFs - Transcription Factors

TGF- β - Transforming Growth Factor Beta

TNF- α - Tumoral Necrosis Factor alpha

TRAIL - TNF-related apoptosis-inducing ligand

TSP-1 - Thrombospondin-1

VEGF - Vascular Endothelial Growth Factor

INTRODUCTION

MSCs are stem cells found in bone marrow (beside hematopoietic stem cells (HSCs)), adipose tissue and dental pulp. MSCs are also recruited to the inflammatory microenvironments of tumors during tumorigenesis (HASS, R.; OTTE, A., 2012). These cells differentiate into a number of lineages such as chondrocytes, adipocytes and osteoblasts (HU, M. S. et al, 2018).

These cells contribute to tumor growth and progression and play an important role in tumorigenesis (K.J. RHEE, K. J.; LEE, J.I.; EOM, Y. W.; 2015). MSCs participate in metastasis by promoting motility and invasiveness and creating metastatic niches at secondary site (CORCORAN, K. E. et al, 2008).

MSCs in the tumor microenvironment differentiate into cancer-associated fibroblast (CAF) phenotypes that favor tumor development (TSUKAMOTO, S. et al, 2012). Cancer cells and MSCs communicate directly and indirectly. Junctional intercellular communication (GJIC), nanotube formation, Notch signaling, and trogocytosis may contribute to the generation of cancer stem cells (CSCs) and the mutual exchange

of distinct factors, which alter the properties of the cell populations involved. Indirect communication involves the exchange of microvesicles and the release of soluble molecules such as metabolites and hormones (C. MELZER, C.; YANG, Y.; HASS, R., 2016).

MSCs also present chemoreceptors that induce migration into the tumor microenvironment (similar to patotropism) and can therefore be used as therapeutic agents that act as “Trojan horses”. However, cancer studies suggest that MSC activity may contribute to poorer outcomes. (KHAN, M.; ADIL, S.E.; OLSON, A.L., 2017)

Solid tumors have complex networks that control immunologic microenvironments by inducing neovascularization and extracellular matrix construction that in turn allows communication among specialized cells, of which MSCs are one of the most prominent (C. MELZER, C.; YANG, Y.; HASS, R., 2016).

MSCs participate throughout tumorigenesis and related communications by aiding in the creation of cancer stem cells, cells that undergo EMT, and drug resistance (when adjacent to tumor cells) and ultimately play a somewhat challenging role in the production of anti-tumor drugs.

THE ROLE OF MSCS IN EMT INDUCTION

Epithelial-mesenchymal transition (EMT) is a process that is involved in mesoderm formation and neural crest development and becomes latent in most normal adult tissues. However, it has recently been shown that this process plays a key role in the dissemination of single malignant cells from primary epithelial tumors, which results in the loss of the epithelial cell phenotype and the acquisition of mesenchymal cell properties, thereby increasing migratory potential, invasiveness and apoptosis resistance. Consequently, epithelial cells that undergo EMT can evade their primary niche (THIERY, J. P.; ACLOQUE, H. ; HUANG, R.Y.; NIETO, M.A., 2009).

During EMT, different cellular mechanisms activate transcription factors (TFs) that change specific cell-surface proteins, reorganize cellular cytoskeletons, produce extracellular matrix (ECM)-degrading

enzymes and change the expression of specific microRNAs. Usually, these factors are used as biomarkers of EMT (LAMOUILLE, S.; XU, J.; DERYNCK, R., 2014).

The loss of E-cadherin expression by epithelial cancer cells in EMT development is a hallmark of EMT [13]. Most EMT TFs either directly or indirectly repress E-cadherin expression. For example, Snail1, Slug, Zeb-1, Zeb-2, bHLH protein E47 and KLF8 repress transcription of the E-cadherin gene (*CDH1*) by interacting directly with the E-box or GT-box regions (PEINADO, H.; D. OLMEDA, D.; CANO, A., 2009).

Several studies have shown that the condition of the cell culture, like that of the tumor microenvironment, may induce EMT in a variety of cell types. Hypoxia, soluble elements, such as cytokines and growth factors (transforming growth factor beta (TGF- β), epidermal growth factor (EGF), fibroblast growth factor (FGF), hepatocyte growth factor (HGF) and vascular endothelial growth factor (VEGF), have been recognized as potential EMT inducers. Most of these soluble factors are secreted by different cells and play an important role in tumorigenesis (LAMOUILLE, S.; XU, J.; DERYNCK, R., 2014). Consequently, MSCs have attracted the attention of researchers and emerged as novel EMT inductors.

A growing number of studies has demonstrated that MSCs can be recruited to the tumor stroma, modulate the behavior of neighboring cancer cells and thus significantly increase the dissemination of weak metastatic cancer cells (J.A. JOYCE, J.A.; POLLARD, J.W., 2009). One strategy used by MSCs is paracrine signals. Xue and colleagues used a multi-migration model, where MSCs and cancer cells were either layered or mixed in the same plate under the same culture conditions to allow the free exchanged of paracrine signals, to show that MSCs promote gastric cancer metastasis via close physical cellular contact and paracrine signals released from the tumor niche (XUE, Z. et al., 2015). In addition, the number of metastatic niches in mice liver increased after the infusion of co-cultured MSC and cancer cells. The authors associated this metastatic potential with the presence of stroma-associated MSCs that induced gastric cancer cell EMT by up-regulating snail, twist and downstream targets, specifically β -catenin/MMP-16. Together, these data

demonstrated that MSCs within the tumor niche significantly facilitated metastasis by eliciting cancer cell EMTs (XUE, Z. et al., 2015).

However, previous experiments using co-cultures of MSCs and human breast cancer cells found functional involvement from the notch pathway during interaction between these cells. Furthermore, inhibition of notch signaling via N-[N-(3,5-difluorophenacetyl-lalanyl)]-S-phenylglycine t-butyl ester (DAPT), a gamma-secretase inhibitor, reduced MSC-mediated CD90 expression, a marker for a variety of stem cells (MANDEL, K. et al, 2013). Another study showed that DAPT partially reduced MSC-induced EMT in pancreatic cancer cells, emphasizing the involvement of notch signaling during MSC-cancer cell interactions (KABASHIMA-NIIBE, A. ET AL, 2013).

MSC-derived exosomes provide other possible mechanisms for indirect communication between MSCs and cancer cells. Nasopharyngeal carcinoma (NPC) cells had greater proliferation and migration capacity after uptake of MSC-derived exosomes, as demonstrated by the down-regulation of E-cadherin and the up-regulation of vimentin and N-cadherin (SHI, S. et al, 2016).

INITIATING METASTASIS

Because EMT is directly related to metastasis, several investigations have demonstrated that MSCs affect tumor cell migration by mechanisms that involve the CXCL1/CXCL5-CXCR2 pathway, CXCR4 pathway, CCL5 pathway and IL-6 release (LIU, S. et al, 2011). The cytokine CCL5 is enhanced in patients with plasma breast cancer and is an indicator of poor prognoses (KARNOUB, A. E. et al, 2007). One study showed that CCL5 is related to increased migration, invasion and metastasis in MDA-MB-231 cultivated with MSCs. This may be explained by the fact that CCL5 boosts tumoral vascularization by attracting endothelial cells, which express some chemokine receptors in primary tumors (KARNOUB, A. E. et al, 2007).

Co-cultures of MCF-7 and MSCs increase progesterone receptors and estrogen receptor (ER) signaling. Conversely, the inhibition of

estrogen receptors decreases MSC-mediated MCF-7 proliferation in the absence of exogenous estrogen and decreases migration. This may be explained by the role of ER-mediated signaling in interactions between MCF-7 and hMSCs (human). Additionally, signal inhibition associated with CXCR4 decreased MCF-7 proliferation in co-cultures with MSCs, thus demonstrating the role of SDF-1/CXCR4 in MSC interactions (RHODES, L. V. et al, 2010).

Overproduction of Cyclooxygenase-2 (COX2) also favors metastasis and is associated with poor prognoses in carcinoma patients. This molecule plays a role in the production of an inflammatory mediator, prostaglandin E2 (PGE2), which in turn interferes with the proliferation, survival, motility, invasiveness and immune system modulation of these cells (SHARMA, R.R. et al, 2014). Increased COX2 is related to the paracrine release of IL-1 by tumor cells of stromal origin. However, COX2 production can also be linked to an autocrine form that culminates in the release of factors such as IL-6, IL-8, GRO- α and RANTES that are related to EMT via the β -catenin activation pathway (LI, H. J. et al, 2012). This is the same pathway that culminates in Wnt signaling, which is the primary pathway for EMT derived from TGF- β (MELZER, C.; YANG, Y.; HASS, R., 2016). In addition to its involvement in the EMT process, PGE2 also increases CSC counts and tumor initiation frequencies, as these cells express stem-like characteristics by increasing the number of CD44+ markers (LI, H. J. et al, 2012).

Furthermore, these cells (during metastasis) can mediate immunosuppression and thereby support tumor development and progression. Breast tumor cells protect malignant cells by increasing Tregs and by reducing the activity of natural killer cells and cytotoxic T lymphocytes. In melanoma-like skin cancer, immunosuppression was shown for IFN-gamma and TNF-alpha. This cytokine combination increases nitric oxide synthase activity by MSCs, which in turn creates an inflammatory environment in prostate cancer cells, for example, which causes the positive regulation of TGF-beta in MSCs that would allow these prostate cancer cells to avoid immunological surveillance (GUAN, J.; CHEN, J., 2013)[26].

MSCs may accompany metastasizing breast cancer cells (BCCs) to other sites. However, these cells are no more metastatic than their pre-

decessors in the primary tumor, indicating that the metastatic power of the tumor cell may be reversible and that maintenance of the metastatic phenotype may be linked to continued contact with stromal cells (KARNNOUB, A. E. et al, 2007).

RECIPROCAL REGULATION OF BONE RESORPTION AND MSC FORMATION

RANKL-RANK binding is essential in mediating osteoclast differentiation. Activating these cells can degrade bone matrices by producing cathepsins and metalloproteinases (LEIBBRANDT, A; PENNINGER, J.M., 2009). Parathyroid hormone related peptide (PTHrP) stimulates osteoblasts, which leads to the release of RANKL. These processes increase TNFs, which are the receptor activators of nuclear κ B ligand (RANKL) expression and culminate in osteoclast differentiation. Osteoclast bone degradation releases TGF β and other growth factors, which stimulate tumor growth and lead to increased levels of tumor derived PTHrP (FUTAKUCHI, M.; FUKAMACHI, K.; SUZUI, M., 2016). TGF β is a potent MSC mitogen and osteoblastic agent (ALFORD, A. I.; KOZLOFF, K. M.; HANKENSON, K. D., 2015) that creates a “vicious cycle” within this niche.

The involvement of tumor cells in bone resorption has been linked to the production of soluble factors that induce osteoclast formation. However, a recent study on five neuroblastoma tumor cell lines showed induction of osteolytic lesions without expressing osteoclast activation factors, indicating that neuroblastoma cells use other pathways for the activation of osteoclasts (SOHARA, Y., et al., 2005). MSCs provide the necessary pathway for tumor cells to activate osteoclasts. The MSCs do not require direct contact with the cells but the involvement of soluble factors like IL-6 that are found in MSCs but not in neuroblastoma cells (SOHARA, Y.; SHIMADA, H.; DeCLERCK, Y. A., 2005).

Different tumor types use different mechanisms. Multiple myeloma cells induce IL-6 production by cell-cell contact with MSCs. IL-6 is paracrinally produced by MSCs and induces production of COX2 and

PGE2 by neuroblastoma cells, which, in turn, increase MSC formation. IL-6 acts on tumor cells by increasing proliferation and resistance to apoptosis and is therefore responsible for increased osteoclast activity. IL-6 produced by neuroblastoma cells acts on osteoblasts and precursor cells of osteoblasts causing them to secrete RANKL. Intereaction between RANKL-RANK, present in the precursor cells, stimulates osteoclastogenesis (SIMS, N. A., 2016). In patients with neuroblastoma bone metastasis, both serum and bone marrow samples have high levels of IL-6 (ARA, T. et al., 2009).

Bone matrix degradation by osteoclast activity releases several hidden factors that lead to the recruitment and differentiation of MSCs (MISHRA, A. et al., 2011). Parathyroid hormone (PTH) sends signals by multiple pathways that direct the fate of MSCs. TGF- β released from the bone matrix during osteoclast activity recruits MSCs to bone resorption sites. As osteoclast activity increases, TGF- β is released, stimulating cancer cells and establishing the vicious cycle of osteolytic bone metastasis (ONGKEKO, W.M. et al., 2014). In turn, TGF- β promotes parathyroid hormone-related protein (PTHrP) expression and, thus, accelerates bone destruction (LINDEMANN, R. K. et al, 2001). PTHrP can be produced by bone metastatic cells from breast carcinoma, melanoma and lung cancer, among others (BUNDRED, N.J.; WALLS, J.; RATCLIFFE, W. A., 1996).

MSCS AND DRUG RESISTANCE

Therapy resistance is one of the obstacles to treating tumors. This resistance may result from genetic changes that cause the drug to efflux (intrinsic resistance) or may be caused by the tumor microenvironment protecting tumor cells against the treatment (extrinsic resistance). MSCs are linked to drug resistance. The modulation of breast cancer cell response under trastuzumab treatment is a well characterized resistance process. Trastuzumab is used in HER-2 receptor-positive breast cancer cases. Failure of this treatment has been linked to direct interaction between MSCs and tumor cells (DAVEREY, A.; DRAIN, A.P.; KIDAMBI, S., 2015). The

specific underlying mechanism might be found in the early stage of activity. Recent studies have shown that Src activation is important during the development of trastuzumab resistance. Contact between breast cancer cells and MSCs leads to the activation of Src and regulating pathways that are linked to this drug resistance. Furthermore, MSCs cause overexpression of HER-2 and loss of PTEN, which lead to suppression of the Src pathway (DAVEREY, A.; DRAIN, A.P.; KIDAMBI, S., 2015).

One study showed that chronic myelogenous leukemia cells (CML) were protected from the effect of imatinib when co-cultured with MSCs. This protective mechanism was mediated by MSC CXCL12 secretion triggered by CXCR4 pathway activation in CML cells, which reduced caspase 3 activity. Inhibition of the CXCR4 pathway restores sensitivity to imatinib (VIANELLO, F. et al, 2010). Forodesine, a drug used to treat T-cell acute lymphoblastic leukemia, increased intracellular deoxyguanosine (dGuo) to millimolar levels in immature T cells when administered to patients (ROBAK, T.; ROBAK, P., 2013). T cells become resistant to forodesine when they are near MSCs or bone marrow cells because the drug increases intracellular dGuo, which reduces the chance of immature T cell apoptosis due to ATP and GTP depletion (HOUTHUIJZEN, J. M. et al, 2012).

CONCLUSION

MSCs are important for maintaining the tumor microenvironment, although they are not produced for this purpose. Various types of cytokine-mediated communication between MSCs and tumor cells allow MSCs to participate in the initial stages of tumorigenesis prior to metastasis. This tropism means that MSCs could be used as antitumor drugs that specifically target tumor cells without affecting healthy cells.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflict of interest.

REFERENCES

A. Leibbrandt, J.M. Penninger. RANKL/RANK as key factors for osteoclast development and bone loss in arthropathies. **Advances in experimental medicine and biology**. 649, 100-113 (2009).

A. Mishra, Y. Shiozawa, K.J. Pienta, R.S. Taichman. Homing of cancer cells to the bone. **Cancer microenvironment**: official journal of the International Cancer Microenvironment Society. 4, 221-235 (2011).

A.E. Karnoub, A.B. Dash, A.P Vo, A. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis. Sullivan, M.W. Brooks, G.W. Bell, A.L Richardson, K. Polyak, R. Tubo, R.A. Weinberg, **Nature**. 449, 557-563 (2007).

A.I. Alford, K.M. Kozloff, K.D. Hankenson. Extracellular matrix networks in bone remodeling. **The international journal of biochemistry & cell biology**. 65, 20-31 (2015).

C. Melzer, Y. Yang, R. Hass. Interaction of MSC with tumor cells. **Cell communication and signaling**: CCS. 14, 20 (2016).

D. Yao, C. Dai, S. Peng. Mechanism of the mesenchymal-epithelial transition and its relationship with metastatic tumor formation. **Molecular cancer research**: MCR. 9, 1608-1620 (2011).

Daverey, A.P. Drain, S. Kidambi. Physical Intimacy of Breast Cancer Cells with Mesenchymal Stem Cells Elicits Trastuzumab Resistance through Src Activation. **Scientific reports**. 5, 13744 (2015).

E.L. Spaeth, J.L. Dembinski, A.K. Sasser, K. Watson, A. Klopp, B. Hall, M. Andreeff, F. Marini. Mesenchymal stem cell transition to tumor-associated fibroblasts contributes to fibrovascular network expansion and tumor progression. **PloS one**. 4, e4992 (2009).

F. Vianello, F. Villanova, V. Tisato, S. Lymperi, K.K. Ho, A.R. Gomes, D. Marin, D. Bonnet, J. Apperley, E.W. Lam. Bone marrow mesenchymal stromal cells non-selectively protect chronic myeloid leukemia cells from imatinib-induced apoptosis via the CXCR4/CXCL12 axis. **Haematologica**. 95, 1081-1089 (2010).

G.D. Roodman, R. Silbermann. Mechanisms of osteolytic and osteoblastic skeletal lesions. **BoneKEy reports**. 4, 753 (2015).

H. Peinado, D. Olmeda, A. Cano. Snail, Zeb and bHLH factors in tumour progression: an alliance against the epithelial phenotype? **Nature reviews Cancer**. 7, 415-428 (2007).

H.J. Li, F. Reinhardt, H.R. Herschman, R.A. Weinberg. Cancer-stimulated mesenchymal stem cells create a carcinoma stem cell niche via prostaglandin E2 signaling. **Cancer discovery**. 2, 840-855 (2012).

J. Guan, J. Chen. Mesenchymal stem cells in the tumor microenvironment. **Bio-medical reports**. 1, 517-521 (2013).

J.A. Joyce, J.W. Pollard. Microenvironmental regulation of metastasis. **Nature reviews Cancer**. 9, 239-252 (2009).

J.M. Delaisse, T.L. Andersen, M.T. Engsig, K. Henriksen, T. Troen, L. Blavier. Matrix metalloproteinases (MMP) and cathepsin K contribute differently to osteoclastic activities. **Microscopy research and technique**. 61, 504-513 (2003).

J.M. Houthuijzen, L.G. Daenen, J.M. Roodhart, E.E. Voest. The role of mesenchymal stem cells in anti-cancer drug resistance and tumour progression. **British journal of cancer**. 106, 1901-1906 (2012).

J.P. Thiery, H. Acloque, R.Y. Huang, M.A. Nieto. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. **Cell**. 139, 871-890 (2009).

K. Mandel, Y. Yang, A. Schambach, S. Glage, A. Otte, R. Hass. Mesenchymal stem cells directly interact with breast cancer cells and promote tumor cell growth in vitro and in vivo. **Stem cells and development**. 22, 3114-3127 (2013).

K. Suzuki, R. Sun, M. Origuchi, M. Kanehira, T. Takahata, J. Itoh, A. Umezawa, H. Kijima, S. Fukuda, Y. Saijo. Mesenchymal stromal cells promote tumor growth through the enhancement of neovascularization. **Molecular medicine**. 17,579-587 (2011).

K.E. Corcoran, K.A. Trzaska, H. Fernandes, M. Bryan, M. Taborga, V. Srinivas, K. Packman, P.S. Patel, P. Rameshwar. Mesenchymal stem cells in early entry of breast cancer into bone marrow. **PloS one**. 3, e2563 (2008).

K.J. Rhee, J.I. Lee, Y.W. Eom. Mesenchymal Stem Cell-Mediated Effects of Tumor Support or Suppression. **International journal of molecular sciences**. 16,30015-30033 (2015).

Kabashima-Niibe, H. Higuchi, H. Takaishi, Y. Masugi, Y. Matsuzaki, Y. Mabuchi, S. Funakoshi, M. Adachi, Y. Hamamoto, S. Kawachi et al. Mesenchymal stem cells regulate epithelial-mesenchymal transition and tumor progression of pancreatic cancer cells. **Cancer science**. 104,157-164 (2013).

L. Kucerova, M. Matuskova, K. Hlubinova, V. Altanerova, C. Altaner. Tumor cell behaviour modulation by mesenchymal stromal cells. *Molecular cancer*. 9:129 (2010).

L.V. Rhodes, J.W. Antoon, S.E. Muir, S. Elliott, B.S. Beckman, M.E. Burow. Effects of human mesenchymal stem cells on ER-positive human breast carcinoma cells mediated through ER-SDF-1/CXCR4 crosstalk. **Molecular cancer**. 9, 295 (2010).

M. Futakuchi, K. Fukamachi, M. Suzui. Heterogeneity of tumor cells in the bone microenvironment: Mechanisms and therapeutic targets for bone metastasis of prostate or breast cancer. **Advanced drug delivery reviews**. 99, 206-211 (2016).

M. Khan, S.E. Adil, A.L. Olson. The role of mesenchymal stem cells in oncology and regenerative medicine. **Future oncology**. 13, 821-831 (2017).

M.S. Hu, M.R. Borrelli, H.P. Lorenz, M.T. Longaker, D.C. Wan. Mesenchymal Stromal Cells and Cutaneous Wound Healing: A Comprehensive Review of the Background, Role, and Therapeutic Potential. **Stem cells international**. 2018, 6901983 (2018).

N.A. Sims. Bone: Does anti-sclerostin therapy promote inflammation in rheumatoid arthritis? *Nature reviews Endocrinology*. 12, 314-316 (2016).

N.J. Bundred, J. Walls, W.A. Ratcliffe. Parathyroid hormone-related protein, bone metastases and hypercalcaemia of malignancy. **Annals of the Royal College of Surgeons of England**. 78, 354-358 (1996).

R. Hass, A. Otte. Mesenchymal stem cells as all-round supporters in a normal and neoplastic microenvironment. **Cell communication and signaling: CCS**. 10,26 (2012).

R.K. Lindemann, P. Ballschmieter, A. Nordheim, J. Dittmer. Transforming growth factor beta regulates parathyroid hormone-related protein expression in MDA-MB-231 breast cancer cells through a novel Smad/Ets synergism. *The Journal of biological chemistry*. 276, 46661-46670 (2001).

R.R. Sharma, K. Pollock, A. Hubel, D. McKenna. Mesenchymal stem or stromal cells: a review of clinical applications and manufacturing practices. **Transfusion**. 54, 1418-1437 (2014).

S. Lamouille, J. Xu, R. Derynck. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. **Nature reviews Molecular cell biology**. 15, 178-196 (2014).

S. Liu, C. Ginestier, S.J. Ou, S.G. Clouthier, S.H. Patel, F. Monville, H. Korkaya, A. Heath, J. Dutcher, C.G. Kleer et al. Breast cancer stem cells are regulated by mesenchymal stem cells through cytokine networks. **Cancer research**. 71, 614-624 (2011).

S. Shi, Q. Zhang, Y. Xia, B. You, Y. Shan, L. Bao, L. Li, Y. You, Z. Gu. Mesenchymal stem cell-derived exosomes facilitate nasopharyngeal carcinoma progression. **American journal of cancer research**. 6,459-472 (2016).

S. Tsukamoto, K. Honoki, H. Fujii, Y. Tohma, A. Kido, T. Mori, T. Tsujiuchi, Y. Tanaka. Mesenchymal stem cells promote tumor engraftment and metastatic colonization in rat osteosarcoma model. **International journal of oncology**. 40, 163-169 (2012).

T. Ara, L. Song, H. Shimada, N. Keshelava, H.V. Russell, L.S. Metelitsa, S.G. Groshen, R.C. Seeger, Y.A. DeClerck. Interleukin-6 in the bone marrow microenvironment promotes the growth and survival of neuroblastoma cells. **Cancer research**. 69, 329-337 (2009).

T. Robak, P. Robak. BCR signaling in chronic lymphocytic leukemia and related inhibitors currently in clinical studies. **International reviews of immunology**. 32, 358-376 (2013).

W.M. Ongkeko, D. Burton, A. Kiang, E. Abhold, S.Z. Kuo, E. Rahimy, M. Yang, R.M. Hoffman, J. Wang-Rodriguez, L.J. Deftos. Parathyroid hormone related-protein promotes epithelial-to-mesenchymal transition in prostate cancer. **PloS one**. 9, e85803 (2014).

Y. Sohara, H. Shimada, C. Minkin, A. Erdreich-Epstein, J.A. Nolta, Y.A. DeClerck. Bone marrow mesenchymal stem cells provide an alternate pathway of osteoclast activation and bone destruction by cancer cells. **Cancer research**. 65, 1129-1135 (2005).

Y. Sohara, H. Shimada, Y.A. DeClerck. Mechanisms of bone invasion and metastasis in human neuroblastoma. **Cancer letters**. 228,203-209 (2005).

Z. Xue, X. Wu, X. Chen, Y. Liu, X. Wang, K. Wu, Y. Nie, D. Fan. Mesenchymal stem cells promote epithelial to mesenchymal transition and metastasis in gastric cancer through paracrine cues and close physical contact. **Journal of cellular biochemistry**. 116, 618-627 (2015).

TAXA ELEVADA DE DEPRESSÃO EM PACIENTES COM HEPATITE C CRÔNICA

Max Kopti Fakoury, MD, MSc

Doutorando
max.fakoury@unirio.br

Catherine da Cal Valdez Ximenes, MD, MSc

Mestre
cathedacal@gmail.com

Marcia Amendola Pires, MD, MSc

Doutoranda
mmamendola@gmail.com

Aureo do Carmo Filho, MD, MSc

<https://orcid.org/0000-0001-6599-4358>

Alan Messala A. Brito, PhD

Doutor
alanmessala@yahoo.com.br

Carlos Eduardo Brandão Mello, MD, PhD

Doutor
cedubrandao@gmail.com

RESUMO: Objetivos: Descrever a frequência de depressão em pacientes com hepatite C (HCV) e rela-

cionar com as variáveis biológicas e função hepática. **Métodos:** Estudo transversal, descritivo, de abordagem quantitativa, que avaliou a depressão utilizando os critérios do Manual de diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM-V) e a associação com as variáveis biológicas e de função hepática em 85 pacientes com HCV crônica indicados para a terapia antiviral de ação direta (DAA) entre maio de 2018 e 2019. **Resultados:** Detectou-se depressão em 47,1% dos pacientes, predominantemente depressão leve (95%). Entretanto a depressão ocorreu de forma independente das características biológicas, como sexo, idade, escolaridade, comorbidades associadas e da função hepática, como grau de fibrose e genótipo viral. **Conclusões:** A frequência de depressão foi alta em pacientes com HCV e não teve relação estatística com as características biológicas e função hepática, sugerindo a busca ativa da depressão como estratégia na condução destes pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: depressão; hepatite C; DSM-V; Hepatite C Crônica.

INTRODUÇÃO

Estima-se que cerca de 71 milhões de pessoas estejam infectadas pelo vírus da hepatite C (HCV) em todo o mundo e aproximadamente 400 mil vão a óbito todo ano, devido a complicações desta doença. Já no Brasil, estima-se que o número de infectados cronicamente pelo HCV esteja em torno de 650 mil. As maiores taxas de detecção foram observadas, no sexo masculino, com redução da razão entre os sexos ao longo dos anos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019, 2020). O comprometimento neuropsicológico e neurocognitivo são frequentemente relatados por pacientes com infecção crônica pelo HCV. Essas alterações ocorrem independentemente do genótipo do HCV e mesmo na ausência de dano cerebral estrutural. Segundo estudos epidemiológicos, cerca de um terço dos indivíduos cronicamente infectados pelo HCV possuem depressão, o que representa uma frequência 1,5 a 4 vezes maior se comparada à depressão isolada (ADINOLFI et al., 2017; BRASIL, 2018; MENTAL HEALTH ATLAS, 2017).

A depressão é um problema médico grave e altamente prevalente em toda a população. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a prevalência de depressão na rede de atenção primária de saúde é 10,4%, isoladamente ou associada a um transtorno físico. Situa-se em quarto lugar entre as principais causas de ônus, respondendo por 4,4% dos ônus acarretados por todas as doenças durante a vida. Ocupa o primeiro lugar quando considerado o tempo vivido com incapacitação ao longo da vida (11,9%) e é a maior causa de invalidez, com mais de 300 milhões de pessoas sofrendo com esta condição (MENTAL HEALTH ATLAS, 2017).

A depressão em HCV era relacionada a sintomas induzidos pelo tratamento com Interferon (IFN), mas voltou a ganhar destaque com as novas terapias medicamentosas, os antivirais de ação direta (DAA), pois as taxas de depressão permaneceram elevadas (20-50%) após sua implantação. Portanto, compreender e diagnosticar depressão ainda são pontos cruciais na era DAA (ADINOLFI et al., 2017; YOUNOSSI et al., 2016). Mesmo diante desta realidade, não é prática rotineira a busca e o tratamento da depressão em pacientes com HCV, o que leva a prejuízos na adesão ao tratamento, na funcionalidade e na qualidade de vida.² Estudos de grupos com enfermeiras administrando medicamentos, de intervenções multidisciplinares e de programas incorporando a terapia cognitivo-comportamental melhoraram a adesão ao tratamento e os sintomas depressivos com melhora simultânea da resposta virológica sustentada (RVS) (BARREIRA et al., 2019; EGMOND et al., 2020; HO et al., 2015). Além dos distúrbios de humor, a baixa escolaridade, comum em pacientes da rede pública de saúde, também interfere na adesão ao tratamento do HCV e de outras comorbidades crônicas, pois limita o entendimento sobre o tratamento (BRASIL, 2018; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Nos pacientes com HCV a depressão pode estar diretamente relacionada à infecção viral ou ser uma comorbidade e torna-se oportuno diagnosticá-la independente da relação de causa e efeito nos pacientes com HCV. A alta prevalência da depressão, tanto no Brasil quanto no mundo, nestes pacientes levanta questões sobre características que possam ser consideradas fatores de risco e proteção para o desenvolvimento desta doença (ABRANTES; TORRES; MELLO, 2020; FAKOURY et al., 2020;

MENTAL HEALTH ATLAS, 2017; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020; YARLOTT; HEALD; FORTON, 2017). Desta maneira, pretende-se descrever a frequência de quadros depressivos em pacientes com HCV crônica, atendidos no serviço de Hepatologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG) e relacionar o diagnóstico de depressão com as variáveis biológicas e a função hepática. Este trabalho é parte do projeto de pesquisa desenvolvido no serviço de Hepatologia do HUGG e torna-se ainda mais importante, por se tratar de um hospital universitário formador de opiniões, que pretende beneficiar os pacientes e o serviço.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, descritivo de abordagem quantitativa. Os dados foram coletados durante a consulta prévia ao tratamento do HCV com DAA no período de maio de 2018 até maio de 2019 no HUGG, situado no bairro Tijuca, zona norte do Rio de Janeiro, RJ, Brasil. O serviço de Gastroenterologia e Hepatologia possui credenciamento do Ministério da Saúde para atuar como centro de tratamento de HCV. A consulta prévia ao tratamento foi usada como estratégia para garantir a avaliação logo antes do início da terapia e tentar garantir o acompanhamento e a reavaliação com seguimento adequado no serviço.

Foram incluídos na pesquisa pacientes: devidamente cadastrados no ambulatório de Gastroenterologia e Hepatologia do HUGG; com diagnóstico confirmado de infecção crônica pelo HCV (com Anti-HCV reagente por mais de seis meses e confirmado com HCV-RNA detectável por mais de seis meses), mesmo que coinfetados pelo HIV; pacientes que se enquadram no protocolo de terapia com DAA, segundo as recomendações do Protocolo Clínico e de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Hepatite C e Coinfecções do Ministério da Saúde, que fazem parte de uma listagem nacional encaminhada para o Ministério da Saúde e tiveram suas medicações liberadas no período da pesquisa. Foram excluídos pacientes coinfetados com hepatite B e HCV aguda.

Para diagnosticar depressão foram usados os critérios do Manual de diagnóstico e estatístico de transtornos mentais na sua quinta

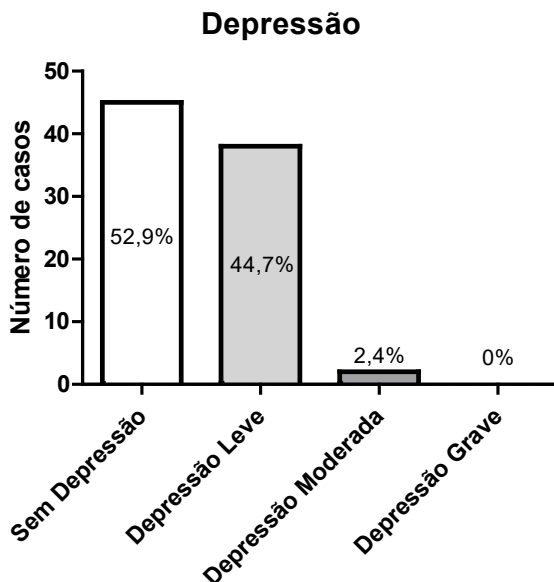
edição (DSM-V) e a escala de Hamilton foi aplicada como triagem e para classificar a depressão em leve, moderada ou grave. Além disso, todos os pacientes responderam um questionário de coleta de dados com as seguintes informações: sexo, idade, nível educacional, religião, comorbidades, medicamentos em uso, via de contágio, genótipo e carga viral do HCV, grau de fibrose hepática, função hepática (escala de classificação de Child-Pugh modificada para avaliação prognóstica). A escolaridade foi dividida pelo tempo de estudo em igual ou maior que oito anos (≥ 8 anos) e menor de oito anos (< 8 anos) de estudo.

Todos os dados foram tabulados em planilha Excel® 2013 e para as análises estatísticas usamos o programa BioStat 5.3® e o Prism 5. Utilizamos a estatística descritiva com o número absoluto e a porcentagem de pacientes para as variáveis categóricas e a média para variáveis contínuas. Realizamos o Teste exato de Fisher ou Qui-quadrado para testar associação entre as variáveis. Este trabalho é parte do projeto de pesquisa “Avaliação geral e cognitiva em idosos com infecção pelo vírus da hepatite C antes e depois do tratamento com regime DAA”, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUGG (CAAE: 12630419.0.0000.5258). Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

RESULTADOS

Em um estudo anterior, nosso grupo avaliou o comprometimento cognitivo causado pelo HCV nos 85 participantes deste estudo, cujas principais características biológicas já foram descritas.¹⁰ Sucintamente, a média de idade dos pacientes foi de 58,1 anos, 50 (58,8%) eram do sexo feminino e 60 (70,6%) estudaram 8 ou mais anos. O genótipo predominante foi o tipo 1 (93%), com uma carga viral média de 112.298 cópias e considerados compensados na classificação prognóstica da doença (Child A; 95,3%). A depressão foi diagnosticada em 40 (47,1%) pacientes, dos quais 38 (95%) apresentavam depressão leve, segundo o escore de Hamilton, e dois (5%) apresentavam depressão moderada (**Figura 1**).

Figura 1: Frequência da depressão - Gráfico de barras apresentando o número de casos (eixo Y) e a frequência (%) entre os pacientes sem depressão e com depressão leve, moderada e grave (eixo X).



Em seguida, buscou-se associação entre a depressão e as variáveis biológicas dos participantes do estudo. As variáveis idade, sexo e etnia mostraram-se igualmente distribuídas entre os grupos com e sem depressão, da mesma forma que escolaridade e religião (**Tabela 1**). A análise de variáveis relacionadas ao estilo de vida e a presença de outras doenças revelam que predominaram pacientes sedentários, com múltiplas comorbidades e que utilizavam mais de três medicamentos, entretanto não foi possível observar associação estatística com a depressão (**Tabela 1**).

Tabela 1. Associação das variáveis biológicas e depressão

Variáveis	Subdivisões das variáveis	Total de pacientes n (%)	Depressão SIM	Depressão NÃO	p-valor
Total		85 (100%)	40 (47,1%)	45 (52,9%)	
Idade	≥ 60 anos	44 (51,8%)	23 (52,3%)	21 (47,7%)	0,3865
	< 60 anos	41 (48,2%)	17 (41,5%)	24 (58,5%)	
Sexo	Masculino	35 (41,2%)	17 (48,6%)	18 (51,4%)	0,6639
	Feminino	50 (58,8%)	23 (46%)	27 (54%)	
Escolaridade	≥ 8 anos	60 (70,6%)	30 (50%)	30 (50%)	0,4778
	< 8 anos	25 (29,4%)	10 (40%)	15 (60%)	
Etnia	Pretos	16 (18,8%)	6 (37,5%)	10 (62,5%)	0,1314
	Pardos	27 (31,8%)	17 (63%)	10 (27%)	
	Branços	42 (49,4%)	17 (40,5%)	25 (59,5%)	
Religião	Sim	76 (89,4%)	37(48,7%)	39 (51,3%)	0,4907
	Não	9 (10,6%)	3 (33,4%)	6 (66,6%)	
Sedentarismo	Sim	53 (62,3%)	27 (51%)	26 (49%)	0,3794
	Não	32 (37,7%)	13 (40,6%)	19 (59,4%)	
Comorbidades associadas	Nenhuma	3 (3,5%)	0	3 (100%)	0,2301
	Uma ou Duas	18 (21,2%)	8 (44,4%)	10 (55,6%)	
	Três ou mais	64 (75,3%)	32 (50%)	32 (50%)	

Medicamentos em uso	Nenhum	19 (22,4%)	11 (57,9%)	8 (42,1%)	0,1444
	Um ou Dois	28 (32,9%)	9 (32,2%)	19 (67,8%)	
	Três ou mais	38 (44,7%)	20 (52,6%)	18 (47,4%)	
Grau de Fibrose	F0-F1	30 (35,3%)	15 (50%)	15 (50%)	0,9493
	F2	28 (32,9%)	12 (42,9%)	16 (57,1%)	
	F3	13 (15,3%)	6 (46,2%)	7 (53,8%)	
	F4	14 (16,5%)	7 (50%)	7 (50%)	
Escala de Child-Pugh	=A5	80 (94%)	36 (45%)	44 (55%)	0,1827
	>A5	5 (6%)	4 (80%)	1 (20%)	
Genótipo do HCV	1	6 (7%)	4 (66,6%)	2 (33,4%)	0,4332
	1A	21 (24,7%)	8 (38,1%)	13 (61,9%)	
	1B	50 (58,8%)	24 (48%)	26 (52%)	
	1A/1B	2 (2,35%)	2 (100%)	0 (0%)	
	2	0	0	0	
	3	5 (5,9%)	2 (40%)	3 (60%)	
	4	1 (1,25%)	0	1 (100%)	

Avaliando os quadros depressivos e correlacionando ao grau de fibrose hepática, metade dos pacientes com F0-F1 e F4 e próximo a 45% dos pacientes em F2 e F3 apresentavam depressão, não sendo observada associação entre o grau de fibrose nem a escala prognóstica de Child-Pugh (**Tabela 1**). Por fim, relacionando os casos de depressão encontrados na amostra com os genótipos do HCV, os genótipos 1A/1B e 1 tiveram mais de 50% dos pacientes com depressão, os genótipos 1A e 1B entre 30% e 50% e o paciente com genótipo 4 não tinha depressão (**Tabela 1**). Não foi observada associação entre as variáveis depressão e genótipo do HCV ($p = 0,4332$) (**Tabela 1**) nem mesmo quando analisamos apenas os genótipos 1, 1A e 1B, os genótipos mais prevalentes da população ($p = 0,445$).

DISCUSSÃO

O presente estudo buscou descrever a prevalência da depressão em pacientes com HCV atendidos no HUGG e buscar pela associação entre a depressão e fatores sociais e biológicos. Quase metade dos pacientes apresentaram sintomas de depressão, corroborando com achados de outros estudos que revelam uma prevalência que varia entre 20 e 50% em portadores do HCV, enquanto a prevalência na população em geral fica em torno de 10% (ABRANTES; TORRES; MELLO, 2020; MENTAL HEALTH ATLAS, 2017; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019; STANCULETE, 2018; YARLOTT; HEALD; FORTON, 2017). A frequência de depressão foi elevada em nossa pesquisa no momento pré-tratamento, reforçando que a busca ativa deve fazer parte da rotina de atendimento. Acredita-se que a elevada taxa de depressão leve e as baixas taxas de depressão moderada e grave se devam ao fato de muitos pacientes estarem com uma boa expectativa na oportunidade de iniciarem o tratamento com os DAA e a possibilidade de cura (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014; STRAHAN, 2020).

Em São Paulo, pesquisadores acompanharam 58 pacientes com HCV antes e depois do tratamento com DAAs. Os dados da avaliação pré-tratamento são semelhantes aos encontrados na nossa população, ou seja,

altas taxas de depressão e alterações neurocognitivas, contudo a análise pós-tratamento do grupo paulista demonstra melhora significativa de alguns sintomas neurocognitivos nos pacientes que alcançaram a erradicação do HCV, porém a frequência de sintomas depressivos não apresentou diminuição estatisticamente significativa (GASCON et al., 2020). Como a interface de sintomas psíquicos e cognitivos é uma situação frequente e relevante na prática clínica, a melhora dos sintomas neurocognitivos sem a melhora dos sintomas depressivos deve ser destacada, pois a avaliação destes sintomas com testes integrados é importante e deveria ser estimulada visando a melhoria na qualidade de vida durante e após a infecção pelo HCV (FAKOURY et al., 2020; NUNES et al., 2016).

A média de idade encontrada é a esperada, pois segue os dados estatísticos do Brasil e do mundo. Fala a favor do tempo de doença, que é longo e da cronicidade do HCV, onde os pacientes ficam submetidos a fatores de risco para depressão, que inclui o estigma social e as expectativas negativas sobre o prognóstico (BRASIL, 2018; EGMOND et al., 2020; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019; SOUTO, 2018).

Na população geral, o sexo feminino é o mais acometido por depressão, mas se dermos destaque apenas aos portadores do HCV, as maiores taxas de detecção de depressão são no sexo masculino. Aqui, apesar de não haver diferença significativa, predominaram mulheres na população e proporcionalmente observou-se mais homens com depressão, o que reforça que independente do sexo a busca pelo diagnóstico de depressão é fundamental (LOPES et al., 2016; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

A ocorrência de depressão tem forte associação com indicadores sociais e econômicos, como baixos níveis de renda e escolaridade. Esperava-se que o elevado nível de estudo desta população seria um fator protetivo, mas isso não aconteceu. É possível que alguns fatores biológicos, como o processo inflamatório-infeccioso da HCV e a cronicidade sejam mais relevantes para o desfecho do que os aqui analisados (SOUTO, 2018; YARLOTT; HEALD; FORTON, 2017).

A análise das características virais mostrou que nesta pesquisa, a maioria absoluta tinha genótipo 1, o mais prevalente no Brasil e no mundo, e semelhante a outros trabalhos, os casos de depressão não tiveram relação com o genótipo (GASCON et al., 2020; MINISTÉRIO DA

SAÚDE, 2019, 2020). A carga viral elevada era esperada nesta população, pois todos os pacientes estavam aguardando a liberação dos DAAs pelo Ministério da Saúde do Brasil, de acordo com o protocolo nacional (IBGE, 2020; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019, 2020; WHO, 2016, 2020).

O número de comorbidades e o estilo de vida sedentário são esperados para a média de idade da população (IBGE, 2020). Apesar de não encontrarmos associação estatística com a depressão, estas variáveis podem prejudicar a interpretação dos testes neuropsicológicos, uma vez que os sintomas de depressão podem estar ligados a outra doença, demonstrando mais uma vez a importância do rastreio de depressão e a necessidade de desenvolver estudos que busquem elucidar estas interações (EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER, 2018). O grau de fibrose também teve uma distribuição equânime entre pacientes com e sem depressão, o que indica que a disfunção hepática não prejudicou a avaliação. Os resultados da escala de Child-Pugh reforçam esta ideia, pois com a maioria dos pacientes em Child A5 e fica claro que a encefalopatia não interferiu nestes resultados e mostra que os sintomas depressivos foram independentes do grau de fibrose (ABRANTES; TORRES; MELLO, 2020; EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER, 2018; LOPES et al., 2016; STANCULETE, 2018).

O delineamento descritivo, a transversalidade e o reduzido número de sujeitos limitam a compreensão de causalidade entre a depressão e o HCV, bem como a generalização destes dados para toda a população. Ainda assim, nossos dados assemelham-se à literatura sobre o tema, apresentando elevada prevalência de depressão em pacientes com HCV, fortalecendo a ideia de que não se pode ignorar as altas taxas de depressão nos pacientes com HCV crônica e que se deve estimular o desenvolvimento de mais trabalhos que busquem entender a relação de causa e efeito destas doenças.

CONCLUSÕES

Nossos resultados mostram que a frequência de depressão é elevada em pacientes com HCV e que isso pode interferir negativamente na

qualidade de vida e nos desfechos da doença. Destacamos ainda que a frequência de depressão foi independente do sexo, do genótipo do HCV, do grau de fibrose e das comorbidades associadas. Juntos, estes dados indicam a necessidade de se estabelecer como rotina nacional a avaliação da depressão em pacientes com HCV, especialmente os assistidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS), que apresentam fragilidades socioeconômicas e acesso limitado ao cuidado integral.

Artigo trabalho foi publicado em: Fakoury MK, Ximenes CCV, Pires MA, et al. Taxa elevada de depressão em pacientes com hepatite C crônica. *Rev Fun Care Online*. 2021. jan./dez.; 13:1442-1446. DOI: <http://dx.doi.org/10.9789/2175-5361.rpcfo.v13.11384>

REFERÊNCIAS

ABRANTES, J.; TORRES, D.S.; MELLO, C.E.B. The Many Difficulties and Subtleties in the Cognitive Assessment of Chronic Hepatitis C Infection. **International Journal Of Hepatology**, [S.l.], v. 2020, p. 1-7, 2020.

ADINOLFI, L.E.; NEVOLA, R.; RINALDI, L.; ROMANO, C.; GIORDANO, M. Chronic Hepatitis C Virus Infection and Depression. **Clinics in Liver Disease**, [S.l.], v. 21, n. 3, p. 517-534, 2017.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **DSM-5 - Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais**. 5ª. ed. Porto Alegre: Artmed; 2014.

BARREIRA, D.P.; MARINHO, R.T.; BICHO, M.; FIALHO, R.; OUAKININ, S.R.S. Psychosocial and neurocognitive factors associated with hepatitis C - implications for future health and wellbeing. **Front Psychol**, [S.l.], v. 9 n. 1-6, 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais, 2020**. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2020/boletim-epidemiologico-hepatites-virais-2020>>. Acesso em: 03 mai 2021.

BRASIL. 342/2018 n. 13, de 13 de março, de 2018. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções**. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br>>. Acesso em: 03 mai 2021.

EGMOND, E.; MARÍÑO, Z.; NAVINES, R.; ORIOLO, G.; PLA, A.; BARTRES, C., et al. Incidence of depression in patients with hepatitis C treated with direct-acting antivirals. **Brazilian J Psychiatry**, [S.l.], v. 42, n. 1, p. 72-6, 2020.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. EASL recommendations on treatment of hepatitis C, 2018. **J Hepatol**, [S.l.], 2018.

FAKOURY, M.K.; PIRES, M.M.; XIMENES, C.C.V.; MELLO, C.E.B. Frequência de Comprometimento Cognitivo em Pacientes com Hepatite C Crônica em um Hospital Universitário do Rio de Janeiro - Brasil. **Cad Bras Med**, [S.l.], v. 1, n. 4, p. 60-5, 2020.

GASCON, M.R.P.; et al. Cognitive assessment in patients with Hepatitis C submitted to treatment with Sofosbuvir and Simeprevir or Daclatasvir. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [S.l.], v. 78, n. 6, p. 342-348, 2020.

HO, S.B.; BRAU, N.; CHEUNG, R.; LIU, L.; SANCHEZ, C.; SKLAR, M., et al. Integrated care increases treatment and improves outcomes of patients with chronic hepatitis C virus infection and psychiatric illness or substance abuse. **Clin Gastroenterol Hepatol**, [S.l.], v. 13, n. 11, p. 2005-2014 (e1-3), 2015.

IBGE. Brasil: **Pesquisa nacional de saúde: 2019**; informações sobre domicílios, acesso e utilização dos serviços de saúde: Brasil, grandes regiões e unidades da federação /IBGE. Coordenação de Trabalho e Rendimento. Rio de Janeiro: IBGE, 2020. Disponível em: <<https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101748.pdf>>. Acesso em: 02 set. 2021.

LOPES, C.S.; HELLWIG, N.; SILVA, G.A.; MENEZES, P.R. Inequities in access to depression treatment: results of the Brazilian National Health Survey - PNS. **Int J Equity Health**, [S.l.], v. 15, p. 154, 2016.

MENTAL HEALTH ATLAS, 2017. **Genebra**: World Health Organization (WHO), 2017. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272735/9789241514019-eng.pdf>>. Acesso em: 12 ago. 2021.

NUNES, W.A.; DIAS, F.A.; NASCIMENTO, J.S.; GOMES, N.C.; TAVARES, D.M.S. Cognição, funcionalidade e indicativo de depressão entre idosos. **Rev. Rene**, [S.l.], v. 17, n. 1, p. 103-11, 2016.

SOUTO, E P. **Percepção da disponibilidade do capital social e sua associação com os transtornos mentais comuns e depressão**: resultados do ELSA-Brasil. 2018. 103 f. Tese (Doutorado em Epidemiologia em Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2018.

STANCULETE, M.F. Neurocognitive Impairments and Depression and Their Relationship to Hepatitis C Virus Infection. In: INTECHOPEN, editor. **Liver Research and Clinical Management**, 2018. p. 203-18.

YARLOTT, L.; HEALD, E.; FORTON, D. Hepatitis C vírus infection, and neurological and psychiatric disorders - **A review. J Adv Res**, [S.l.], v. 8, n. 2, p. 139-148, 2017.

YOUNOSSI, Z.M.; STEPANOVA, M.; HENRY, L.; NADER, F.; YOUNOSSI, Y., et al. Adherence to treatment of chronic hepatitis C: from interferon containing regimens to interferon and ribavirin free regimens. **Medicine**, [S.l.], v. 95, n. 28, p. e 4151, 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. PCDT **Hepatites Virais**, 2019. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-hepatite-c-e-coinfecoes>>. Acesso em: 03 mai 2021.

STRAHAN, O. **Viral Hepatitis C Associated Neurocognitive Dysfunction in Ireland in the Direct Acting Antiviral (DAA) Era**, Trinity College Dublin. School of Psychology, 2020.

WHO. **Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection**. Updated version. Geneva: WHO, 2016.

WHO. **Hepatitis C**, 2020. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>>. Acesso em: 12 ago. 2021.

TETRALOGIA DE FALLOT: CONSIDERAÇÕES EMBRIOLÓGICAS, ANATÔMICAS E CLÍNICAS

Vinicius Romanin Rodrigues

Estudante
viniciusrr1998@hotmail.com

Jader Prado Ferreira

Estudante
jaderpferreira@gmail.com

Heber Amilcar Martins

Doutor
heberamartins@gmail.com

Luana Carla Tironi de Freitas Giacometti

Mestre
luana.cosems@gmail.com

RESUMO: A Tetralogia de Fallot (TF) é a cardiopatia congênita cianogênica mais prevalente caracterizada por quatro malformações que resultam em hipóxia, tendo como característica marcante a cianose. Porém, com o avanço da tecnologia, o diagnóstico intraútero é possível e de grande importância para a correção de tal moléstia. Sendo assim, o objetivo do presente estu-

do foi elucidar características pertinentes desta condição cardíaca, correlacionando, principalmente, às alterações anatômicas com as clínicas, facilitando a compreensão desta malformação por estudante e médicos. Para tanto, foi feita uma revisão bibliográfica que abrangeu tanto artigos científicos quanto literatura específica. A malformação clinicamente mais importante é a obstrução da via de saída do ventrículo direito. A relevância dessa anomalia se deve ao fato de que ela determina quais sintomas irão se manifestar, o momento que irão surgir e sua intensidade, permitindo que o médico tenha uma ideia do quão grave é a cardiopatia e que assim possa determinar com mais precisão o momento ideal para o tratamento definitivo, que é a correção cirúrgica.

PALAVRAS-CHAVE: Cardiopatias Congênitas; Cianose; Diagnóstico; Tratamento.

INTRODUÇÃO

A Tetralogia de Fallot (TF) foi descrita inicialmente por Niels Stenson, em 1671, recebendo grande contribuição, em relação à descrição desta doença nos estudos de William Hunter em 1784 e de Etienne-Louis Fallot em 1888, sendo o último responsável pela descrição das quatro características desta cardiopatia. Posteriormente, Maude Abbott, em 1924, em homenagem a Etienne-Louis Fallot, batizou a malformação como Tetralogia de Fallot, devido a sua grande contribuição (APITZ; WEBB; REDINGTON, 2009).

A TF é uma doença cardíaca congênita que agrega um conjunto de quatro malformações: significativa comunicação atrioventricular, obstrução da via de saída do ventrículo direito, cavalgamento da aorta sobre o septo atrioventricular (dextroposição da aorta) e hipertrofia do ventrículo direito. Tal condição é classificada como a principal doença cardíaca cianótica, ocorrendo em cerca de um a cada três mil nascidos vivos e correspondendo a 10% de todas as cardiopatias congênitas (LIBBY et al., 2013).

Nesse contexto, a TF pode ocorrer de maneira isolada, sendo esta, consequência de mutações em genes de fatores de transcrição cardíacos ou ser consequência de algumas síndromes genéticas (SADLER et al., 2016). O quadro clínico desta doença deriva principalmente da obstrução a nível da via de saída do ventrículo direito, sendo a manifestação mais marcante a cianose.

Porém, devido ao grande progresso da tecnologia em exames diagnósticos ao longo dos anos, a TF pode ser detectada ainda em fase intrauterina e, dessa forma, ser corrigida logo após o nascimento da criança, de forma cirúrgica. Sendo assim, a principal manifestação clínica (hipóxia) é revertida, o tratamento intervencionista possui uma taxa de sobrevivência de 94% em 25 anos, contudo, quando não tratada, a expectativa de vida do paciente reduz significativamente (LIBBY et al., 2013; APITZ; WEBB; REDINGTON, 2009).

Este aspecto evidencia a grande importância do diagnóstico da TF, sendo necessário conhecer as ferramentas corretas para tal, além de um tratamento adequado para cada caso, pois esta enfermidade possui muitas variáveis, que podem trazer com elas outras características clínicas. Portanto, o presente trabalho se mostra necessário na compilação de informações importantes sobre este tema, a fim de organizar de forma sistemática as causas, as manifestações clínicas, o diagnóstico e o tratamento desta malformação com o objetivo de compreender adequadamente esta condição, auxiliando acadêmicos e profissionais da saúde no entendimento da doença e reconhecimento dos pacientes por ela afetados.

METODOLOGIA

O delineamento da pesquisa envolveu a busca exploratória qualitativa sobre a TF e suas implicações clínicas através da revisão de artigos científicos publicados em bases de dados nacionais e internacionais (PUBMED e SCIELO), no período de agosto/2021 a setembro/2021, empregando os seguintes descritores: Tetralogia de Fallot, *Tetralogy of Fallot*, Genética, *Genetics* e Tratamento. Foram incluídos os trabalhos publi-

cados entre 2001 e 2020 em língua portuguesa e inglesa. Também foram extraídas informações contidas em livros que versam sobre o tema.

A análise do conteúdo foi realizada por dois pesquisadores em três etapas de interpretação de acordo com o preconizado por Bardin (2010): Etapa I: Pré-análise - preparação e primeiro contato com a literatura (literatura “flutuante”); Etapa II: Caracteriza-se pela exploração do material - administração das técnicas e aplicação sistemática das decisões tomadas na fase de pré-análise; Etapa III: Tratamento dos resultados obtidos e interpretação - dados brutos convertidos em informações significativas e fidedignas através de inferências e interpretações dos resultados.

RESULTADOS

Foram selecionados vinte e cinco artigos nas bases de dados *Pu-bmed* e *SciELO* e dois livros até setembro de 2021.

DESENVOLVIMENTO

Tetralogia de Fallot no Brasil

Dados do ministério da saúde a respeito de recém nascidos que apresentam a malformação mostram que, do ano de 2010 até o ano de 2019 foram registrados 801 novos casos sendo que, no período avaliado, o ano que apresentou o maior pico de incidência foi o de 2018, com 136 casos e o ano com menor incidência foi o de 2011, com 36 casos. O estado com maior incidência de casos de TF é São Paulo, seguido pelo Rio Grande do Sul, Minas Gerais, Paraná e Rio de Janeiro. A tabela 1 mostra o número de casos por ano nos cinco estados elencados.

Tabela 1: Número de casos nos estados por ano

	SÃO PAULO	RIO GRANDE DO SUL	MINAS GERAIS	PARANÁ	RIO DE JANEIRO
2010	28	9	4	2	3
2011	52	9	5	-	5
2012	40	9	6	4	-
2013	47	13	6	3	2
2014	41	9	7	5	3
2015	46	9	2	4	7
2016	48	7	4	5	4
2017	54	11	9	7	6
2018	86	10	7	9	4
2019	62	16	7	11	5

Fonte: DATASUS, 2022.

A distribuição de casos da TF por etnia mostra maior predominância em brancos, com uma média de 57.6 casos por ano, seguido de pardos, pretos e amarelos. Casos na população indígena não foram descritos no período de 2010 a 2019. O número de casos por etnia durante o período avaliado está exposto na tabela 2.

Tabela 2: Número de casos de acordo com a etnia por ano

	BRANCOS	PRETOS	AMARELOS	PARDOS	INDÍGENAS
2010	39	2	2	9	-
2011	56	4	1	12	-
2012	43	3	-	17	-
2013	57	4	7	17	-
2014	52	3	1	15	-
2015	54	5	-	24	-
2016	50	5	3	13	-
2017	58	7	1	32	-
2018	82	9	2	40	-
2019	85	3	1	34	-

Fonte: DATASUS, 2022

Fatores de Risco e Epidemiologia

Mesmo que a causa exata da TF seja desconhecida, segundo Ali (2015), os fatores de risco incluem:

- Doença viral materna, como rubéola, durante a gravidez;
- Etilismo no período gestacional;
- Má nutrição materna durante a gravidez;
- Idade materna > 40 anos;
- Pai portador de TF;
- Síndrome de Down ou síndrome de DiGeorge (15% de pacientes com TF cursam com estas síndromes);
- Polimorfismo de metilenotetrahidrofolato redutase.

A malformação cardíaca é o defeito congênito mais comum com uma prevalência estimada de 9/1000 nascidos vivos; dentro deste grupo de malformações está a TF, cardiopatia congênita cianótica mais comum (VERSACCI et al., 2018). No entanto, existem diferenças geográficas significativas em sua prevalência, variando de 1,9/1000 nascidos vivos na África a 9,3/1000 nascidos vivos na Ásia. Dos pacientes com cardiopatia congênita, cerca de 5% apresentam TF (KOPPEL, JONGBLOED et al., 2020).

Hoje, a maioria dos pacientes com TF passa por reparo completo durante a primeira infância, com sobrevida maior que 90%. Se não forem tratados, os pacientes com TF têm 50% de sobrevida em 10 anos, com mortalidade relacionada a hipoxemia, endocardite, abscessos cerebrais ou acidente vascular encefálico, desse modo a longevidade além da quarta década de vida em TF não reparada é rara (WISE-FABEROWSKI; ASIJA; MCELHINNEY, 2018).

Origens Genéticas

Apesar da etiologia desta cardiopatia não ser totalmente conhecida, a influência de certos genes na gênese da condição é conhecida. A TF pode ocorrer de modo concomitante a outras síndromes (forma síndrômica) ou se expressar isoladamente (forma não síndrômica) (WISE-FABEROWSKI; ASIJA; MCELHINNEY, 2018).

A TF não síndrômica está relacionada tanto com mutações transcrpcionais em genes como NK2 Homeobox 5 (NKX2.5), T-box 1 (TBX1), ZFPM2, etc, quanto polimorfismos no gene MTHFR. O gene NKX2.5 está associado a fatores de transcrição cardíacos envolvidos no desenvolvimento fetal. Morgenthau e Frishman (2017) referem que este gene está envolvido em pontos importantes da organogênese cardíaca, como a simetria cardíaca direita e esquerda e formação das câmaras cardíacas. Mutações no NKX2.5 estão associadas com defeitos septais (alteração característica da TF) e com disfunção na condução elétrica do coração, o que poderia explicar, pelo menos em parte, as arritmias (por vezes fatais), que os indivíduos com TF podem apresentar.

As alterações do gene TBX1 estão muitas vezes relacionadas às deleções 22q11.2, situações estas associadas às formas síndrômicas da TF na qual este gene perde sua função (MORGENTHAU; FRISHMAN, 2017). Entretanto, Morgenthau e Frishman (2017), citam que mutações do TBX1 também podem ocorrer nas formas não síndrômicas sem necessariamente ocorrerem deleções de partes do cromossomo, preservando as regiões do gene relacionadas com a formação do sítio de ligação da proteína por ele codificada. Com isso, as proteínas mantêm parcialmente sua funcionalidade, apesar de se apresentarem instáveis e poderem ser menos expressas, diferenciando assim a mutação do TBX1 na forma síndrômica e não síndrômica da TF.

Sheng et al. (2016) descreve a função do gene ZFPM2 o qual está relacionado com a formação do septo interventricular e as vias de saída de fluxo sanguíneo. O gene MTHFR codifica uma enzima necessária para o metabolismo do folato, a 5,10 metilenotetrahidrofolato redutase. Sendo assim, mutações neste gene reduziriam a atividade da enzima,

elevando os níveis de homocisteína. O folato possui papel no desenvolvimento do sistema cardiovascular embrionário podendo, quando alterado, aumentar as chances de um indivíduo desenvolver uma doença cardíaca congênita como a TF (HUANG et al., 2014).

A TF sindrômica pode ocorrer concomitantemente à síndrome de Down, síndrome de Alagille (mutação no gene JAG 1), síndrome de DiGeorge (deleção 22q11), entre outras (WISE-FABEROWSKI; ASIJA; MCELHINNEY, 2018). Versacci et al (2018) sugere que as alterações cardíacas presentes na síndrome de Down são consequências ou podem ser pelo menos relacionadas com hiperexpressão dos genes presentes no cromossomo 21.

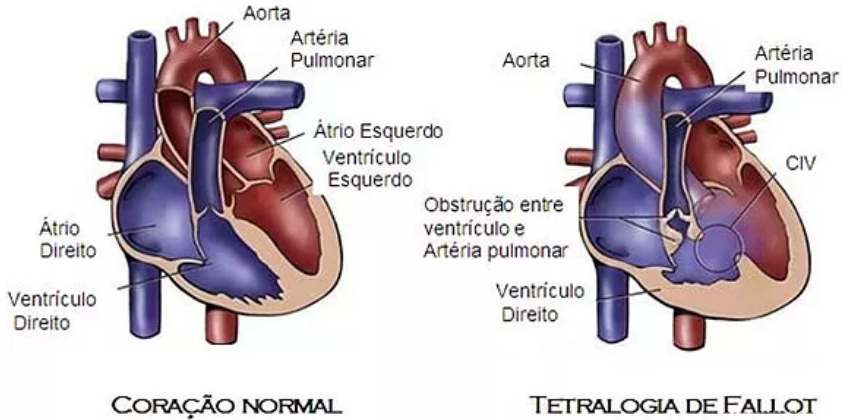
Morgenthau e Frishman (2017) citam o gene Jagged 1 (JAG 1) como sendo responsável pela produção de uma molécula sinalizadora associada ao desenvolvimento cardíaco, apesar de não ser específica deste tecido. As mutações deste gene tendem a ser heterozigóticas, já que o oposto é incompatível com a vida. Indivíduos com mutações JAG 1 também apresentam anormalidades faciais e disfunção hepática.

Apesar de pouco elucidados, os mecanismos específicos de malformação cardíaca através dos quais a deleção 22q11.2 atua, alguns estudos conduzidos em animais demonstraram que o gene HIRA, encontrado na região de deleção, está presente e tem papel importante nas células da crista neural e dos tecidos que dela derivam, havendo correlação entre enfraquecimento do sinal do gene com aumento da frequência de alterações no desenvolvimento embrionário do tecido cardíaco (JU et al., 2016).

Malformações e suas Consequências

Como já exposto, as alterações anatômicas clássicas presentes nos pacientes com TF são: defeito do septo ventricular, obstrução na via de saída do ventrículo direito, aorta em dextroposição e hipertrofia do ventrículo direito.

Figura 1 - comparação entre coração normal e coração da Tetralogia de Fallot



Fonte: CARVALHO, 2021.

Wise-Faberowski, Asija e McElhinney (2018) afirmam que não se sabe exatamente os mecanismos embriológicos que levam às malformações, porém acredita-se que a segmentação defeituosa do tronco e cone cardíacos durante a septação e a rotação incompleta do coração durante o período embriológico, acabam levando à formação de vasos de tamanhos desiguais (aorta maior que o tronco pulmonar) e de um septo que se desvia anterior e cefalicamente na região do cone arterial.

Lacerda et al. (2013) expõe que esse desvio do septo (também chamado septo infundibular) leva a uma estenose desta região do ventrículo direito e, conseqüentemente, uma obstrução localizada logo abaixo da valva pulmonar, na via de saída do ventrículo direito (estenose infundibular ou subpulmonar). É importante frisar que em uma boa parcela dos pacientes, a estenose infundibular não é isolada, podendo ocorrer obstruções em diferentes níveis nas seguintes estruturas: valva pulmonar, tronco pulmonar e/ou ramos que derivam das artérias pulmonares (STARR, 2009).

Associado a isso, temos o defeito septal presente entre os ventrículos que, segundo Apitz, Webb e Redington (2009), apresenta-se de

maneira ampla e não restritiva, assim possibilitando pressões iguais em ambos os ventrículos. Outras características quase sempre presentes do defeito septal ventricular, segundo Wise-Faberowski, Asija e McElhinney (2018), são o seu mal alinhamento, deformidade majoritariamente presente na região membranosa do septo (ocasionalmente podendo atingir a região muscular) e posicionamento subaórtico, o que permite que a aorta, que já está desviada à direita, sobreponha o septo malformado, facilitando a entrada de sangue de ambos os ventrículos no vaso. Dependendo do quanto a aorta sobrepõe o defeito septal e, o quanto está deslocada para direita, poderá ocorrer o chamado ventrículo direito de saída dupla (*double-outlet right ventricle* ou DORV), situação na qual o ventrículo direito possuirá duas artérias (aorta e tronco pulmonar) como vias de saída (WISE-FABEROWSKI; ASIJA; MCELHINNEY, 2018). Esta condição ocorre quando mais de 50% da aorta sobrepõe o ventrículo direito (KARL; STOCKER, 2016).

O fator principal que irá determinar de qual ventrículo sairá o sangue e a qual chegará, a magnitude do fluxo através do defeito septal e a proporção de sangue vinda dos ventrículos direito e esquerdo que a aorta irá receber, depende do quão grande é a estenose subpulmonar. Caso a estenose seja importante, um *shunt* da direita para a esquerda irá ocorrer, diminuindo consideravelmente o fluxo sanguíneo pulmonar, causando a manifestação clínica mais importante da doença, a cianose, que, neste caso, será perceptível logo após o nascimento do indivíduo.

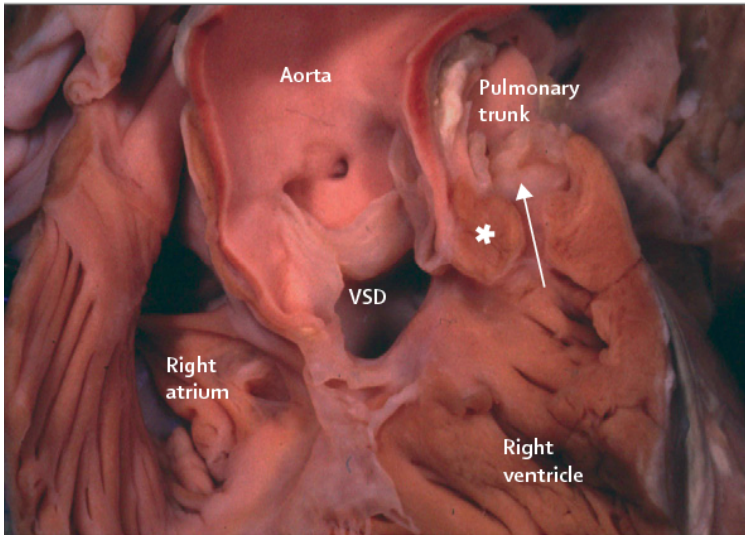
No entanto, grande parcela dos pacientes nasce ainda com fluxo pulmonar relativamente adequado e sua associação com a patência do canal arterial nos primeiros meses de vida, o qual permite maior fluxo pulmonar, faz com que a cianose se manifeste mais tardiamente ao parto (LACERDA et al., 2013).

De forma menos frequente, é possível que alguns pacientes com obstrução pulmonar pequena possam evoluir assintomáticos por longos períodos (pacientes denominados *Pink Fallot*). Além disso, em pacientes com pequena obstrução pulmonar e grande comunicação interventricular é possível ocorrer o inverso do que foi descrito anteriormente, um hiperfluxo pulmonar e sobrecarga de volume cardíaco logo após o parto.

Neste caso, é viável que em algum momento o indivíduo apresente um quadro de insuficiência cardíaca congestiva (LACERDA et al., 2013).

Figura 2 - Malformações presentes na Tetralogia de Fallot

Asterisco: septo infundibular; seta: estreitamento subpulmonar; VSD: defeito septal ventricular (*ventricular septal defect*).



Fonte: APITZ; WEBB; REDINGTON, 2009.

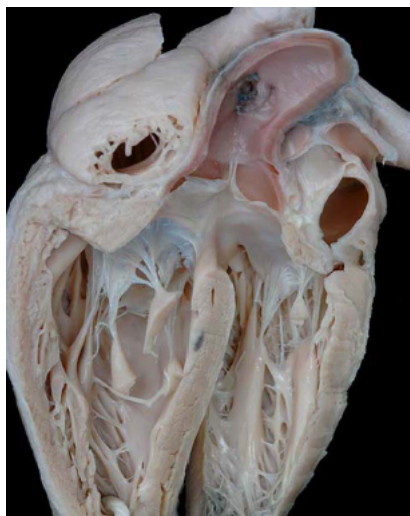
A quarta malformação característica da TF é a hipertrofia do ventrículo direito, resultante da própria resistência imposta pela obstrução do fluxo pulmonar, ou seja, trata-se da repercussão hemodinâmica das modificações anatômicas (STARR, 2009). A hipertrofia é uma modificação relativamente dinâmica, já que se inicia no período intrauterino e progride após o nascimento (KARL; STOCKER, 2016).

É essencial notar que a cianose é a manifestação de um sangue com baixo conteúdo de oxigênio. Sendo assim, uma das formas de o organismo contornar esse problema é com a elevação de produção de eritrócitos, caracterizando um quadro de policitemia secundária. Um dos aspectos da policitemia é o aumento do hematócrito o que, em última análise, reflete um aumento da viscosidade sanguínea. O acréscimo da viscosidade, associado à alteração dos fatores de coagulação própria da

policitemia, leva a um incremento no risco de eventos isquêmicos nos pacientes com TF (LACERDA et al., 2013).

Figura 3 – corte coronal de coração com TF

Descrição: corte coronal do coração demonstrando comunicação interventricular ampla e sobreposição da aorta ao defeito septal



Fonte: SILVERMAN, 2013.

Por fim, se faz necessário entender que, apesar de a TF ser caracterizada por quatro malformações bem definidas, não é imprescindível que somente elas existam nestes pacientes. Assim sendo, outras malformações cardíacas e não cardíacas podem, e muitas vezes acompanham, a tétrede descrita por Fallot em 1888, seja na forma de variantes anatômicas da própria TF ou como malformações concomitantes que não necessariamente se relacionam com a cardiopatia (WISE-FABEROWSKI; ASIJA; MCELHINNEY, 2018).

Starr (2009) destaca algumas das variantes possíveis da TF como, a TF com atresia arterial pulmonar (podendo esta ser acompanhada ou não, de circulação colateral aortopulmonar que promove o suprimento sanguíneo dos pulmões); TF com valva pulmonar ausente, nesses casos, além da disgenesia da valva pulmonar, haverá um alargamento do tronco

pulmonar e seus ramos, produzindo quadro compressivo de vias aéreas e traqueomalácia e/ou bronqueomalácia; TF com ventrículo direito de saída duplo, já discutido anteriormente; e TF com defeito septal atrioventricular, anomalia normalmente associada à indivíduos com síndrome de Down.

Narisha Ali (2015) também cita os casos da Pentalogia de Falot em que a téttrade clássica é acompanhada de defeito no septo atrial. Outras anomalias anatômicas que podem ser citadas são arco aórtico desviado à direita, artéria descendente anterior esquerda com origem na artéria coronária direita, forame oval patente, dentre outras. Além dessas malformações, algumas alterações não cardíacas como escoliose e costela bífida podem estar presentes (STARR, 2009).

Quadro Clínico

O que determina os sintomas da TF, o quão precocemente ocorre e o quão intensos se apresentarão, será, primordialmente, a gravidade da obstrução presente no trato de saída do ventrículo direito; podendo haver, na maioria dos casos, pacientes que se apresentam cianóticos e hipóxicos desde o nascimento e, em outro extremo, adultos assintomáticos ou oligossintomáticos (LACERDA et al., 2013).

Nos casos de obstrução grave, a cianose irá se manifestar logo após o nascimento, acompanhada de hipóxia (NARISHA ALI; 2015). Nos casos de obstrução moderada, os pacientes evoluem durante um período com sintomas mais brandos ou mesmo assintomáticos, porém, inevitavelmente, com a piora da obstrução do fluxo pulmonar, irão apresentar quadro de cianose acompanhada de dispneia e hipóxia (ALI, 2015). Comumente nestes casos, os sintomas se apresentam em crises de hipercianose, geralmente possuindo algum fator desencadeante. Ali (2015) cita como fatores desencadeantes a alimentação e defecação.

Starr (2009) também aponta como possíveis fatores de exacerbação a agitação e desidratação. Da mesma forma, o choro e o exercício podem provocar os quadros de hipercianose (SPIVACK, 2001). Spivack (2001), no entanto, salienta que as crises hipercianóticas podem surgir sem fator precipitante evidente. O mecanismo fisiopatológico por trás

das crises hipercianóticas é a diminuição da resistência vascular periférica e/ou aumento da resistência vascular pulmonar, levando a um fluxo da direita para a esquerda através do defeito septal ventricular; como consequência, há um desbalanço entre as circulações sistêmica e pulmonar, causando a desaturação do paciente, situação na qual, na ausência de intervenção, o indivíduo pode evoluir com perda da consciência e morte (STARR, 2009).

Em pacientes com obstrução discreta pode haver apenas dispnéia ao se alimentar e baixo ganho de peso (ALI, 2015). Spivack (2001) comenta que a dispnéia aos esforços pode ser percebida normalmente quando a criança com a doença assume a posição de cócoras após realizar algum esforço, postura essa que auxilia o aumento da saturação de oxigênio através da promoção de um aumento conjunto da pressão arterial, débito cardíaco, resistência periférica e retorno venoso; outras posturas que possuem o mesmo intuito também podem ser percebidas como: fletir os joelhos sobre o tórax em neonatos, se deitar ou ficar de pé/sentar com as pernas cruzadas.

Figura 4 – criança apresentando a postura “de cócoras”



Fonte: MASSOURE; ROCHE; CZITROM, 2014.

Ali (2015) expõe que alguns sinais e sintomas são comuns em níveis de obstrução diferentes como: cansaço aos pequenos esforços e

baqueteamento digital. Acerca do baqueteamento, Starr (2009) pontua que é uma manifestação que normalmente ocorre após os seis primeiros meses de vida, ou seja, é um sintoma comumente associado a um paciente cronicamente cianótico. Outra manifestação relacionada à cianose crônica é a policitemia, condição já exposta anteriormente.

Além disso, Ali (2015) expõe achados da ausculta cardíaca que podem estar presentes, sendo estes: sopro cardíaco de caráter ejetivo, sistólico, em crescendo e decrescendo, localizado na linha axilar média à esquerda até a borda esternal superior esquerda com irradiação posterior. Segundo Starr (2009), a intensidade do sopro é inversamente proporcional à severidade da obstrução do trato de saída do ventrículo direito, além da possibilidade de a segunda bulha cardíaca estar hiperfonética.

Diagnóstico

Por se tratar de uma doença cardíaca congênita, a TF pode, em regiões com melhor acesso ao sistema de saúde, ser diagnosticada ainda durante a gestação, por meio de um ecocardiograma fetal, normalmente realizado entre a décima oitava e vigésima segunda semanas de gestação (DADLANI; JOHN; COHEN, 2008). Este exame não é feito de rotina durante a gestação, sendo requisitado apenas quando há indicações. Segundo PEDRA et al. (2019) o ecocardiograma fetal é indicado nas seguintes situações:

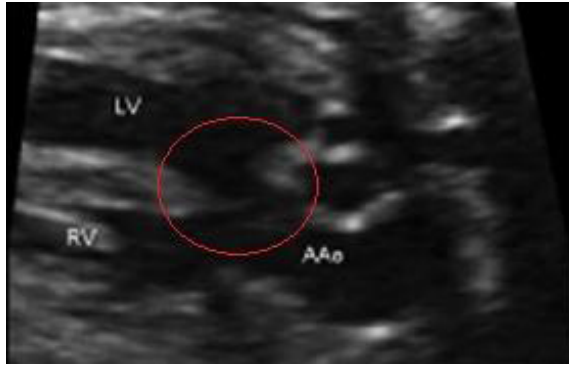
- Diabetes melito materno pré-gestacional ou diagnosticado no primeiro trimestre da gestação;
- Fenilcetonúria materna de difícil controle;
- Anticorpos maternos anti-RO e anti-LA (SSA/SSB);
- Ingestão materna de inibidores da ECA, ácido retinóico, anti-inflamatórios não esteroidais, anticonvulsivantes, lítio, vitamina A e inibidores seletivos da recaptção da serotonina e agonistas da vitamina K (varfarina) durante a gestação;

- Rubéola materna no primeiro trimestre;
- Infecção materna com suspeita de miocardite fetal;
- Gestação por reprodução assistida;
- Cardiopatia congênita em parente de primeiro grau (mãe, pai ou irmão portador);
- Herança mendeliana associada à cardiopatia congênita em parente de primeiro ou segundo graus;
- Suspeita de cardiopatia congênita pelo ultrassom obstétrico/morfológico;
- Suspeita de anomalia extracardíaca pelo ultrassom obstétrico/morfológico;
- Cariótipo fetal anormal;
- Ritmo cardíaco fetal irregular, bradicardia ou taquicardia;
- Translucência nucal aumentada $> 95\%$ (≥ 3 mm);
- Gestação gemelar monocoriônica;
- Hidropisia fetal ou derrames;
- Cardiopatia congênita em parente de segundo grau;
- Anormalidade fetal do cordão umbilical ou da placenta;
- Anomalia venosa intra-abdominal fetal;
- Diabetes melito materno gestacional com $HbA1c < 6\%$;
- Infecção materna diferente da rubéola com apenas sor conversão;
- Cardiopatia congênita isolada em algum parente distante (sem ser de primeiro ou segundo graus).

Apitz, Webb e Redington (2009) referem que o diagnóstico ainda na vida intrauterina é vantajoso na medida em que permite um melhor planejamento do manejo pós-parto do recém-nascido.

Figura 5 – ecocardiografia fetal

LV: ventrículo esquerdo (*left ventricle*); RV: ventrículo direito (*right ventricle*); A Ao: aorta; círculo vermelho: comunicação interventricular; note a origem biventricular da aorta.

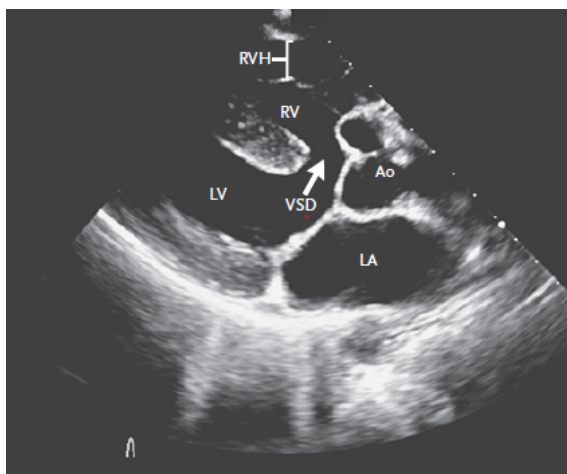


Fonte: KARL; STOCKER, 2016.

O ecocardiograma após o parto continua tendo tanto utilidade diagnóstica quanto utilidade para planejamento cirúrgico, sendo feito habitualmente pela via transtorácica ou transesofágica; pode ser também complementado com o Doppler, o que permite uma análise hemodinâmica (DADLANI; JOHN; COHEN, 2008). É importante ressaltar que o ecocardiograma é o exame padrão-ouro para diagnóstico e avaliação da anatomia cardíaca (STARR, 2009).

Figura 6 – Ecocardiograma

LV: ventrículo esquerdo (*left ventricle*); **RV:** ventrículo direito (*right ventricle*); **LA:** átrio esquerdo (*left atrium*); **VSD:** defeito septal ventricular (*ventricular septal defect*); **Ao:** aorta sobrepondo o defeito septal; **RVH:** hipertrofia ventricular direita (*right ventricular hypertrophy*).



Fonte: DICKEY; PHELAN, 2020.

Apesar de muito útil, o ecocardiograma apresenta algumas limitações. Dentre elas, as principais estão relacionadas à visualização pobre da vasculatura como a artéria pulmonar e seus ramos, coronárias e vasos colaterais; para tanto, se faz necessária à utilização de exames como cateterismo e angiocardiografia (LACERDA et al., 2013). Radiografia do tórax também pode ser utilizada e o achado clássico será um coração em “forma de bota” (WISE-FABEROWSKI; ASIJA; MCELHINNEY, 2018).

Ali (2015), também cita a possibilidade de ser feito um eletrocardiograma para pesquisar a presença de hipertrofia do ventrículo direito (desvio do eixo para a direita), ondas R e S grandes nas derivações ventriculares e discreto aumento do intervalo QRS; e hemograma para avaliar presença de eritrocitose. Wise-Faberowski, Asija e McElhinney (2018) comentam sobre o uso da ressonância magnética que, apesar de não ser feita de rotina, pode ser usada para avaliação da doença.

Figura 6: coração em “forma de bota” em RAIO-X



Fonte: (BICKLE, 2016)

Figura 7 – ressonância magnética de tórax evidenciando coração com TF
Seta grossa: dextroposição da aorta; Seta fina: defeito septal



Fonte: SEMERARO; SCOTT; VERMEERSCH, 2008.

Tratamento

O controle das crises hipericianóticas é feito através da suplementação de oxigênio, sedação com o intuito de diminuir a agitação do paciente, ministração de volume e colocar o paciente com os membros inferiores fletidos sobre o tronco (WISE-FABEROWSKI; ASIJA; MCELHINNEY, 2018). A sedação é um ponto crucial, já que a agitação aumenta o estímulo simpático sobre o infundíbulo, provocando seu espasmo e piorando a obstrução do fluxo pulmonar (SENZAKI et al., 2008).

O fármaco recomendado para sedação é a morfina, porém, devido aos seus efeitos colaterais, pode ocorrer dilatação arterial e venodilatação, o que diminui o retorno venoso e conseqüentemente o débito cardíaco, podendo agravar ainda mais o quadro de hipericianose; além disso, a morfina pode causar depressão respiratória, tendo potencial de piorar a hipoxemia (SENZAKI, et al., 2008).

Outra abordagem que pode ser feita em pacientes com histórico de crises hipericianóticas é a administração de agentes beta-bloqueadores, como o propranolol, para diminuir a contratilidade do ventrículo direito, frequência cardíaca e aumento da resistência vascular sistêmica (APITZ; WEBB; REDINGTON, 2009).

O tratamento para a TF é cirúrgico, o qual pode ser feito tanto com intuito paliativo quanto corretivo/definitivo (SPIVACK, 2001). A cirurgia paliativa tem por objetivo aumentar o fluxo pulmonar através de um *shunt* entre as circulações sistêmica e pulmonar e diminuir a sintomatologia do paciente, de modo a estabilizá-lo para uma futura cirurgia definitiva (LACERDA et al., 2013). Além disso, o aumento do fluxo pulmonar permite tanto o crescimento do próprio sistema arterial pulmonar, quanto do paciente (WISE-FABEROWSKI; ASIJA; MCELHINNEY, 2018).

Essa abordagem em “dois tempos” normalmente é indicada em pacientes com anatomia desfavorável como nos casos de anomalias coronárias, defeitos septais múltiplos ou anormalidades nos ramos arteriais pulmonares; ou mesmo se houver limitações do próprio centro cirúrgico ou equipe no que diz respeito ao manejo adequado do pós-operatório de uma cirurgia corretiva (WISE-FABEROWSKI; ASIJA; MCELHINNEY, 2018).

As desvantagens da abordagem cirúrgica seriada incluem - mas não se limitam -: o prolongamento do tempo no qual o ventrículo direito estará sobrecarregado, a cianose e a hipoxemia persistentes (a qual causa danos aos cardiomiócitos e gera fibrose intersticial, podendo levar a disfunções miocárdicas e arritmias ventriculares) (APITZ; WEBB; REDINGTON, 2009). Wise-Faberowski, Asija e McElhinney (2018) também citam como desvantagens do *shunt* o risco de dano aos nervos laríngeo recorrente e frênico, trombose do *shunt* ou mesmo distorção da artéria pulmonar pelo *shunt* que pode dificultar a cirurgia definitiva.

Apesar da possibilidade de ser realizada a cirurgia paliativa num primeiro momento, a tendência atualmente é optar pela correção precoce das anomalias através da cirurgia definitiva que consiste na correção da obstrução da via de saída do ventrículo direito e do defeito septal (LACERDA et al., 2013). Essa tendência em se fazer primariamente a cirurgia definitiva é resultado das observações que demonstram que não há diferença de mortalidade entre neonatos que passam pela cirurgia paliativa ou corretiva e que ambas são igualmente eficazes como primeira abordagem ao paciente sintomático (KANTER et al., 2010). O autor, porém, adverte que a escolha do tipo de operação a ser realizada deve ser individualizada de acordo com as condições do paciente e contexto no qual a equipe cirúrgica está atuando.

A correção é feita o quão antes a condição clínica do paciente permitir, sendo que as vantagens da mesma ser feita antes do primeiro ano de vida incluem: normalização hemodinâmica do coração, cessamento da hipertrofia do ventrículo direito, conter a hipóxia e suas complicações crônicas e menor risco de complicações associadas à grandes ressecções do infundíbulo (MORAES NETO; SANTOS; MORAES, 2008).

Não existe consenso quanto a idade ideal para se fazer a correção definitiva da tetralogia, o que é recomendado é que seja feito em algum momento entre três e seis meses de vida, já que o reparo feito antes dos três meses é associado a maior tempo de permanência em centros de terapia intensiva e, conseqüentemente, maior tempo de internação (APITZ; WEBB; REDINGTON, 2009).

CONCLUSÃO

Diante do exposto, pode-se inferir que a TF é uma cardiopatia de grande relevância, já que entre as cardiopatias cianóticas é a mais comum, além da mesma poder ocorrer juntamente a outras síndromes, o que aumenta o nível da complexidade da abordagem desses pacientes.

É necessário reafirmar a importância do conhecimento das malformações presentes nesses pacientes, já que elas, especialmente a obstrução do trato de saída do ventrículo direito, determina grande parte das apresentações clínicas que o paciente pode vir expressar e são elas que devem ser encontradas nos exames de imagem para ser fechado o diagnóstico da TF. Além de determinar o quadro clínico e as alterações em exames de imagem, as malformações também determinam a abordagem terapêutica e influenciam todo o planejamento cirúrgico.

Por fim, é imprescindível que seja destacada a falta de artigos/trabalhos científicos, diretrizes e políticas de saúde pública no Brasil voltados para esse tema. É importante a análise da doença e pesquisa que possa vincular o diagnóstico na linha de cuidado da Rede Materno Infantil. Sendo assim, é necessário que seja dado um maior destaque a Tetralogia de Fallot tanto no contexto da comunidade científica quanto no das autoridades e instituições governamentais de saúde pública.

REFERÊNCIAS

ALI, N. Tetralogy of Fallot, **Journal of the American Academy of Physician Assistants**, v. 28, n. 6, p. 65-66, 2015.

APITZ, C.; WEBB, G. D.; REDINGTON, A. N. Tetralogy of fallot. **The Lancet**, v. 374, n. 9699, p. 1462-1471, 2009.

BARDIN, L.; PINHEIRO, A.; RETO, L. A. **Análise de conteúdo**. [s. l.]: Edições 70, 2010.

BOOT shaped heart. [S. l.], 23 fev. 2016. Disponível em: <https://radiopaedia.org/articles/boot-shaped-heart-2?lang=us>. Acesso em: 26 out. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Departamento de Informática do SUS**. Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde (SIA-SUS). Brasília, DF. 2021. Disponível em <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinasc/Anomalias/anomabr.def>. Acesso em: 15 jan. 2022.

CARVALHO, Camila Cunha. Tetralogia de Fallot. In: **Tetralogia de Fallot**. [S. l.]. Disponível em: <https://pediatriaufcspa.wixsite.com/pediatria/tetralogia-de-fallot>. Acesso em: 26 out. 2021.

DADLANI, G. H.; JOHN, J. B.; COHEN, M. S. Echocardiography in tetralogy of Fallot. **Cardiology in the young**, v. 18, n. S3, p. 22-28, 2008.

DICKEY, John; PHELAN, Christopher. Unrepaired Tetralogy of Fallot in Adulthood. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 25, p. e97, 2020.

HUANG, J. et al. MTHFR rs1801133 C > T polymorphism is associated with an increased risk of tetralogy of Fallot. **Biomedical reports**, v. 2, n. 2, p. 172-176, 2014.

JU, Z. et al. HIRA gene is lower expressed in the myocardium of patients with tetralogy of fallot. **Chinese medical journal**, v. 129, n. 20, p. 2403, 2016.

KANTER, K. R. et al. Symptomatic neonatal tetralogy of Fallot: repair or shunt? **The Annals of thoracic surgery**, v. 89, n. 3, p. 858-863, 2010.

KARL, Tom R.; STOCKER, Christian. Tetralogy of Fallot and its variants. **Pediatric critical care medicine**, v. 17, n. 8, p. S330-S336, 2016.

KOPPEL, C. J. et al. Coronary anomalies in tetralogy of Fallot—A meta-analysis. **International journal of cardiology**, v. 306, p. 78-85, 2020.

LACERDA, A. A. et al. Tetralogia de Fallot: aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos/Tetralogy of Fallot: clinical, diagnostic and therapeutic aspects. **Revista Multiprofissional em Saúde do Hospital São Marcos**, v. 1, n. 1, p. 50-7, 2013.

LIBBY, P. et al. **Braunwald, tratado de doenças cardiovasculares**: volume -2. [s. l.]: Elsevier, 2013. ISBN 978-85-352-4542-4.

MASSOURE, P.; ROCHE, N. C.; CZITROM, D. “Squatting”. **Archives of cardiovascular diseases**, v. 107, n. 1, p. 67-68, 2012.

MORAES NETO, F. R. de; SANTOS, C. C. L.; MORAES, C. R. R. de. Correção intracárdica da tetralogia de Fallot no primeiro ano de vida: resultados a curto e médio prazos. **Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery**, v. 23, p. 216-223, 2008.

MORGENTHAU, A.; FRISHMAN, W. H. Genetic origins of tetralogy of fallot. **Cardiology in review**, v. 26, n. 2, p. 86-92, 2018.

PEDRA, S. R. F. et al. Diretriz Brasileira de Cardiologia Fetal-2019. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 112, p. 600-648, 2019.

SADLER, T. W. **Langman embriologia médica**. 13. ed. [s. l.]: Guanabara Koogan, 2016. ISBN 978-85-277-2904-8.

STARR, Joanne P. Tetralogy of Fallot: yesterday and today. **World journal of surgery**, v. 34, n. 4, p. 658-668, 2010.

SEMERARO, O.; SCOTT, B.; VERMEERSCH, P. Surgical correction of tetralogy of Fallot in a seventy-five year old patient. **International journal of cardiology**, v. 128, n. 3, p. e98-e100, 2008.

SENZAKI, H. et al. Sedation of hypercyanotic spells in a neonate with tetralogy of Fallot using dexmedetomidine. **Jornal de pediatria**, v. 84, p. 377-380, 2008.

SHENG, W. et al. CpG island shore methylation of ZFPM2 is identified in tetralogy of fallot samples. **Pediatric research**, v. 80, n. 1, p. 151-158, 2016.

SILVERMAN, Norman H. The essential echocardiographic features of tetralogy of Fallot. **Cardiology in the Young**, v. 23, n. 6, p. 871-882, 2013.

SPIVACK, Evan. Tetralogy of Fallot: an overview, case report, and discussion of dental implications. **Special Care in Dentistry**, v. 21, n. 5, p. 172-175, 2001.

VERSACCI, P. et al. Cardiovascular disease in Down syndrome. **Current opinion in pediatrics**, v. 30, n. 5, p. 616-622, 2018.

WISE-FABEROWSKI, L.; ASIJA, R.; MCELHINNEY, D. B. Tetralogy of Fallot: Everything you wanted to know but were afraid to ask. **Pediatric Anesthesia**, v. 29, n. 5, p. 475-482, 2019.

VALIDAÇÃO DE INSTRUMENTO DE AVALIAÇÃO CLÍNICA PARA PRESCRIÇÃO SEGURA DE TRATAMENTO ANTINEOPLÁSICO SISTÊMICO EM ONCOLOGIA

Fabiola Vasconcelos Alves

Mestre

fabiolavalves@gmail.com

Renata Cristina de Campos Pereira Silveira

Doutora

regris@eerp.usp.br

Flávia Oliveira de Almeida Marques da Cruz

Doutora

flaviaoacruz@gmail.com

Elaine Barros Ferreira

Doutora

elainebf@unb.br

Paula Elaine Diniz dos Reis

Doutora

pauladiniz@unb.br

RESUMO: Introdução: o tratamento antineoplásico sistêmico tem risco de reações adversas que reque-

rem detecção precoce e manejo adequado. Portanto, é necessário que a prescrição seja realizada de forma segura. Objetivo: trata-se de pesquisa metodológica com objetivo de desenvolver e validar um instrumento de avaliação clínica enquanto estratégia para promover a segurança da prescrição de tratamento antineoplásico sistêmico em oncologia. Método: foi utilizada a Teoria da Psicometria proposta por Pasquali como referencial teórico-metodológico no processo de validação. Considerou-se o Índice de Concordância de, no mínimo, 80%, a fim de se garantir a adequação do material. Para a escolha dos participantes do estudo, foi usada a amostragem não probabilística intencional, com base nos critérios adaptados do modelo de Fehring. Os dados foram obtidos por meio de ferramenta de avaliação na forma de escala Likert, com 5 níveis de entendimento acerca dos itens, os quais foram distribuídos em 3 blocos de análise. Compuseram a amostra 6 peritos na área temática do instrumento de avaliação clínica. Resultados: todos os itens abordados foram considerados adequados e/ou totalmente adequados nos 3 blocos de análise propostos: objetivos - 93,33%, estrutura e apresentação - 93,33%, e relevância - 100%. Conclusão: o instrumento, intitulado “Instrumento de Avaliação Clínica para Prescrição Segura de Tratamento Antineoplásico Sistêmico em Oncologia”, foi considerado válido segundo conteúdo.

PALAVRAS-CHAVE: Antineoplásicos; Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos; Segurança do Paciente.

INTRODUÇÃO

As terapias sistêmicas contra o câncer vêm melhorando continuamente, beneficiando um número cada vez maior de pacientes. O tratamento antineoplásico sistêmico, que envolve o uso de quimioterapia citotóxica, hormonioterapia e imunoterapia, pode ser utilizado com intenção curativa ou paliativa, e vem sendo administrado em uma grande variedade de grupos de pacientes com diagnóstico de câncer (SCULLIN; DEVLIN; FORDE, 2017).

Apesar de não se ter dúvidas sobre o benefício do tratamento antineoplásico sistêmico, ainda é muito frequente a ocorrência de eventos adversos associados, gerando atraso na liberação dos ciclos dos protocolos de tratamento, não adesão terapêutica e gastos adicionais com cuidados de saúde para manejo de toxicidades. Esse contexto pode, ainda, piorar a qualidade de vida do paciente e levar à falta de confiança em relação ao tratamento(PATEL; GURUMURTHY, 2019).

Eventos adversos no processo de assistência à saúde são comuns, podendo causar dano ao paciente. Sendo assim, é importante identificar a natureza e os motivos determinantes dos erros, para que ações preventivas sejam instituídas. Os erros no processo de utilização de medicamentos são considerados importantes fatores contribuintes para a diminuição da segurança do paciente. Portanto, a adoção de medidas para reduzir erros humanos, minimizando as falhas de memória, promovendo acesso a informações sobre os medicamentos e desenvolvendo padrões internos de treinamento, diminui a chance de erros e aumenta a possibilidade de sua detecção antes de resultar em prejuízo ao paciente(ANVISA, 2019).

Com isso, surge a necessidade de rever a qualidade e a segurança da prescrição do tratamento antineoplásico, tendo em vista que este é um tratamento de alto risco, com potencial para causar morbidade e mortalidade significativas aos pacientes(SCULLIN; DEVLIN; FORDE, 2017).

Manuais e diretrizes internacionais fornecem informações sobre elementos essenciais que devem ser incorporados e documentados em avaliações de tratamento antineoplásico sistêmico, com o objetivo de auxiliar o profissional de saúde na tomada de decisão clínica, a fim de melhor avaliar os pacientes que estão aptos a receber tratamento(BRAHMER et al., 2021; COSA, 2017; GMC, 2019, 2021; HAANEN et al., 2017; MOHILE et al., 2018; NCCN, 2021a, 2021b, 2021c, 2021d).

No Brasil, não há instrumentos específicos, sejam eles desenvolvidos na língua portuguesa ou adaptados, que auxiliem na documentação apropriada das avaliações de tratamentos antineoplásicos sistêmicos ou de informações importantes recomendadas em diretrizes internacionais. Dessa forma, a utilização de um instrumento de registro antes de cada ciclo do tratamento constitui-se em uma medida simples e de baixo

custo, que pode auxiliar na tomada de decisões seguras em relação às prescrições de tratamento antineoplásico sistêmico, melhorando a qualidade e a segurança da assistência prestada.

O objetivo deste estudo foi desenvolver e validar instrumento de avaliação clínica contendo assuntos de interesse aos prescritores de tratamento antineoplásico sistêmico, como estratégia a ser utilizada na prática assistencial de médicos oncologistas a fim de melhorar a segurança da prescrição.

MÉTODO

Trata-se de pesquisa metodológica, com objetivo de desenvolver e validar um instrumento de avaliação clínica enquanto estratégia para promover a segurança da prescrição de tratamento antineoplásico sistêmico em oncologia. Inicialmente, uma Revisão Integrativa foi realizada com o objetivo de analisar as evidências científicas disponíveis na literatura a respeito da toxicidade do tratamento antineoplásico e das estratégias para segurança da prescrição do tratamento sistêmico contra o câncer (ALVES et al., 2022). Após essa etapa, foram selecionados alguns Manuais e *Guidelines* internacionais que abordassem o tema em questão (BRAHMER et al., 2021; COSA, 2017; GMC, 2019, 2021; HAANEN et al., 2017; MOHILE et al., 2018; NCCN, 2021a, 2021b, 2021c, 2021d). Esta busca teve como objetivo conferir se o conteúdo obtido na Revisão Integrativa contemplava todas as orientações necessárias aos prescritores de tratamento antineoplásico.

A partir das evidências identificadas, o instrumento foi elaborado e intitulado “Instrumento de Avaliação Clínica para Prescrição Segura de Tratamento Antineoplásico em Oncologia” (anexo 1) e foi direcionado aos médicos oncologistas. O material apresenta 02 páginas, sendo constituído por itens que contêm as seguintes informações: identificação do paciente, diagnóstico oncológico, comorbidades, alergias, medicamentos em uso, avaliação clínica, avaliação de toxicidade, exame físico, avaliação de resposta ao tratamento, exames laboratoriais, plano de tratamento, prescrição e conduta médica. Foi utilizada uma lingua-

gem clara e acessível, com perguntas diretas e objetivas para facilitar o seu preenchimento. As informações selecionadas para constar no instrumento foram aquelas realmente indispensáveis para que o material fosse significativo, atrativo, conciso e objetivo.

A validade de conteúdo de um instrumento ocorre por meio de julgamento. Devem ser escolhidos no mínimo 6 juízes, peritos na área temática do instrumento, para avaliá-lo de forma individual, concedendo-lhe validade. Esse tipo de validação é relevante para verificar o grau de adequação do material em relação à abordagem das informações e dos conhecimentos envolvidos de acordo com a temática de interesse. (PASQUALI, 2010).

Foi utilizada a amostragem não probabilística intencional para a escolha dos participantes do estudo, cuja principal característica é não fazer uso de formas aleatórias de seleção (MARCONI; LAKATOS, 2017). Como critério de inclusão para compor o comitê de especialistas, era indispensável que os juízes possuíssem as devidas qualificações necessárias, como especialização, titulação, produção científica, conhecimento e tempo de atuação com a temática em discussão (MELO et al., 2011). Os currículos desses profissionais, disponibilizados pela Plataforma Lattes no portal do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), foram previamente avaliados.

O convite para participação foi enviado por correio eletrônico a 18 profissionais habilitados para compor o comitê de especialistas, dos quais 12 não responderam. Após mais duas tentativas de contato malsucedidas, tais profissionais não foram incluídos no estudo. Após o aceite dos demais profissionais, foram encaminhados, também por correio eletrônico, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, a ferramenta de caracterização dos participantes, a ferramenta de avaliação e o “Instrumento de Avaliação Clínica para Prescrição Segura de Tratamento Antineoplásico Sistêmico em Oncologia” a ser avaliado.

A ferramenta de avaliação (anexo 2), a qual permitiu o julgamento do material em relação ao seu conteúdo, foi adaptada de questionário preexistente (CRUZ; FARIA; REIS, 2020), após autorização da autora, com as devidas modificações em relação à temática do estudo. Foi construída em forma de escala tipo Likert, com cinco níveis de en-

tendimento acerca dos itens: inadequado (I), parcialmente adequado (PA), não tenho certeza (N), adequado (A) e totalmente adequado (TA).

A coleta de dados foi realizada no período de dezembro de 2020 a janeiro de 2021. A avaliação dos peritos ocorreu em duas etapas: preenchimento da ferramenta de avaliação e preenchimento da ferramenta de caracterização dos participantes. Foi considerado o Índice de Concordância (IC) de, no mínimo, 80% entre os peritos para fins de validação, conforme preconizado por Pasquali (2010). Sendo assim, o grupo formado pelas opções adequado (A) e totalmente adequado (TA) deveria obter, no mínimo, 80% das respostas de todos os participantes para garantir que o item fosse considerado válido. As informações foram tabuladas e processadas por meio de análise descritiva.

O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília (CEP/FS-UnB), tendo sido aprovado por meio do Parecer Consubstanciado nº 4.310.939, CAAE: 34871020.4.0000.0030.

RESULTADOS

Os peritos avaliaram o instrumento a ser validado e emitiram sugestões e comentários para melhor adequar o material a seu propósito. A amostra foi composta por 6 médicos especializados em oncologia clínica, ou seja, prescritores de tratamento antineoplásico sistêmico. Sobre a titulação, dois possuíam o título de doutor e quatro de mestre, ressaltando-se que uma única pessoa pode ter mais de um título. Em relação aos trabalhos científicos, 83,33% dos peritos possuíam publicações na temática abordada no presente estudo.

A idade dos peritos variou de 35 a 46 anos ($\bar{x} = 40$ anos $\pm 3,87$). Portanto, todos os participantes apresentavam idade superior a 30 anos, caracterizando-se como uma população adulta, economicamente ativa e estável profissionalmente. Quanto ao gênero, três eram mulheres e três eram homens.

Ao analisar o tempo de formação dos peritos, todos apresentavam mais de dez anos de formados, variando de 11 a 19 anos ($\bar{x} =$

15,16 ± 2,49). O tempo de atuação na área temática do instrumento de avaliação clínica variou de 6 a 15 anos ($\bar{x} = 10,5 \pm 2,87$), demonstrando experiência profissional na área de interesse, critério essencial para uma análise adequada do material a ser validado (OLIVEIRA, 2006).

A ferramenta destinada aos peritos para avaliação do “Instrumento de Avaliação Clínica para Prescrição Segura de Tratamento Antineoplásico em Oncologia” foi composta de três blocos de análise: objetivos, estrutura e apresentação, e relevância. Os participantes também foram orientados a dar sugestões e/ou fazer correções no instrumento, caso julgassem necessário.

A Tabela 1 e a Tabela 2 apresentam as respostas dadas pelos peritos e o IC de cada item do primeiro e do segundo bloco da ferramenta de avaliação, respectivamente. Todos os itens desses blocos alcançaram o IC de 80%, variando de 83,33 a 100%, sendo que o IC médio de ambos os blocos foi de 93,33%. A Tabela 3, por sua vez, apresenta as respostas dadas pelos peritos e o IC de cada item do terceiro bloco de avaliação, no qual todos os itens alcançaram o IC de 100%.

Tabela 1 - Avaliação dos peritos quanto aos objetivos do instrumento de avaliação clínica. Brasília, DF, Brasil, 2021

Itens de avaliação	I	PA	N	A	TA	%*
A- O instrumento de avaliação clínica é coerente com as necessidades dos pacientes submetidos ao tratamento antineoplásico sistêmico	0	0	0	2	4	100
B- É coerente do ponto de vista do processo de tratamento (etapas de avaliação do paciente para prescrição do tratamento antineoplásico sistêmico)	0	0	1	1	4	83,33
C- É coerente do ponto de vista do processo de segurança de prescrição do paciente oncológico (fornece informações importantes e necessárias)	0	0	0	1	5	100
D- Pode circular no meio científico da área de oncologia	0	0	0	1	5	100



E- Atendem aos objetivos de instituições públicas e privadas que trabalham com câncer, podendo seu uso ser estendido para centros de atendimento oncológico	0	0	1	2	3	83,33
Total	0	0	2	7	21	93,33

I = Inadequado, PA = Parcialmente adequado, N = Não tenho certeza, A = Adequado, TA = Totalmente adequado.

*Índice de Concordância calculado pela soma do número de julgamentos adequado e totalmente adequado considerados pelos peritos: TA+A x 100 / total de respostas.

Fonte: Autoria própria

Tabela 2 – Avaliação dos peritos quanto à estrutura e à apresentação do instrumento de avaliação clínica. Brasília, DF, Brasil, 2021.

Itens de avaliação	I	PA	N	A	TA	%*
A- O instrumento de avaliação clínica é apropriado para médicos oncologistas prescritores de tratamento antineoplásico sistêmico (público-alvo)	0	0	0	1	5	100
B- Está apropriado ao nível sociocultural do público-alvo	0	0	0	0	6	100
C- As informações estão apresentadas de maneira clara e objetiva	0	0	1	0	5	83,33
D- As informações apresentadas estão cientificamente corretas	0	0	0	1	5	100
E- Há sequência lógica no conteúdo abordado	0	0	1	0	5	83,33
F- As informações estão bem estruturadas em concordância e ortografia	0	1	0	1	4	83,33
G- O estilo de redação corresponde com o nível sociocultural do público-alvo	0	0	0	2	4	100
H- Informações e apresentação do instrumento estão coerentes	0	0	0	0	6	100
I- O tamanho do título e dos tópicos está adequado	0	1	0	1	4	83,33
J- A quantidade de páginas está adequada	0	0	0	2	4	100



Total	0	2	2	8	48	93,33
--------------	----------	----------	----------	----------	-----------	--------------

I = Inadequado, PA = Parcialmente adequado, N = Não tenho certeza, A = Adequado,
TA = Totalmente adequado.

*Índice de Concordância calculado pela soma do número de julgamentos adequado e totalmente adequado considerados pelos peritos: $TA+A \times 100 / \text{total de respostas}$.

Fonte: Aatoria própria

Tabela 3 - Avaliação dos peritos quanto à relevância do instrumento de avaliação clínica. Brasília, DF, Brasil, 2021

Itens de avaliação	I	PA	N	A	TA	%*
A- Os temas abordados retratam aspectos essenciais na avaliação do paciente oncológico em tratamento antineoplásico sistêmico e devem ser reforçados no público-alvo	0	0	0	1	5	100
B- O instrumento de avaliação clínica permite obter informações importantes que promovam aumento na segurança da prescrição do tratamento antineoplásico sistêmico	0	0	0	1	5	100
C- O instrumento de avaliação clínica é efetivo quando propõe ao oncologista adquirir informações sobre o processo de tratamento (etapas de avaliação do paciente para prescrição do tratamento antineoplásico sistêmico)	0	0	0	1	5	100
D- Aborda os assuntos mais pertinentes para prescrição do tratamento antineoplásico sistêmico	0	0	0	2	4	100
E- Está adequado para ser utilizado como instrumento de avaliação na prática de profissionais de saúde prescritores de tratamento antineoplásico sistêmico	0	0	0	3	3	100
Total	0	0	0	8	22	100

I = Inadequado, PA = Parcialmente adequado, N = Não tenho certeza, A = Adequado,
TA = Totalmente adequado.

*Índice de Concordância calculado pela soma do número de julgamentos adequado e totalmente adequado considerados pelos peritos: $TA+A \times 100 / \text{total de respostas}$.

Fonte: Aatoria própria

Após a avaliação dos peritos, surgiram considerações pertinentes para o aperfeiçoamento do instrumento de avaliação clínica do paciente oncológico. Apesar de todos os itens avaliados terem atingido a meta de concordância estabelecida, a maioria das sugestões feitas pelos especialistas foi acatada, conforme mostra o Quadro 1.

Quadro 1 - Síntese das alterações propostas pelos peritos e o posicionamento da autora. Brasília, DF, Brasil, 2021

Alterações propostas pelos juízes	Posicionamento da autora
Acrescentar um código na identificação do paciente para preservar a identidade na hora da publicação dos dados	Sugestão não acatada. Pode-se utilizar o registro do paciente
Acrescentar estadiamento da doença	Sugestão acatada
Acrescentar data do diagnóstico	Sugestão acatada
Acrescentar data da primeira consulta	Sugestão não acatada
Acrescentar Escala de Avaliação de Dor	Sugestão acatada
Alterar o termo “ciclo de quimioterapia” para “ciclo de tratamento”	Sugestão acatada
Acrescentar o tópico “tratamentos prévios”	Sugestão acatada
Acrescentar o tópico “comorbidades”	Sugestão acatada
Acrescentar o tópico “interação medicamentosa”.	Sugestão não acatada. Necessário avaliação de farmacêutico.
Aumentar o número de linhas no tópico “presença de sintomas”	Sugestão acatada
Acrescentar o tópico “reação infusional aguda no momento da aplicação do tratamento”	Sugestão não acatada. Essa reação pode ser descrita no campo de toxicidade ao tratamento
Acrescentar os seguintes tópicos no campo de avaliação de resposta ao tratamento: “progressão de doença”, “resposta completa”, “resposta parcial”, “doença estável” e “pseudoprogressão”	Sugestão acatada



Alterar a ordem do tópico “exames laboratoriais compatíveis com liberação de tratamento”, colocando antes de Plano de Tratamento	Sugestão acatada
Acrescentar o nível de concordância do paciente com o tratamento proposto	Sugestão não acatada. Item já avaliado no termo de consentimento
Acrescentar como tratamento antineoplásico: hormonioterapia e imunobiológicos	Sugestão não acatada. Esses tratamentos já estão englobados no instrumento de avaliação clínica
Acrescentar o seguinte tópico como observação: “presença de um representante legal para os pacientes semianalfabetos ou com deficiência visual”	Sugestão não acatada. Esse tópico já é abordado no termo de consentimento

Fonte: Autoria própria

DISCUSSÃO

Em relação ao primeiro bloco da ferramenta de avaliação destinada aos peritos (Tabela 1), o qual procurou identificar a opinião dos profissionais com relação ao objetivo do instrumento a ser validado, foi possível verificar que o mesmo foi considerado válido quanto à sua capacidade de alcançar os propósitos e metas para os quais foi proposto, já que o bloco em sua totalidade alcançou IC de 93,33%.

Os especialistas que participaram do estudo exerciam atividades em diferentes serviços de oncologia, sendo que essa característica permitiu-lhes avaliar se o instrumento de avaliação clínica do paciente oncológico atendia aos objetivos de instituições públicas e privadas que trabalham com câncer, podendo seu uso ser estendido para centros de atendimento oncológico. O item E do primeiro bloco de análise atingiu IC de 83,33%. Apenas um perito marcou a opção “não tenho certeza”, não justificando, entretanto, sua resposta. Sendo assim, o uso do instrumento de avaliação clínica pode ser estendido para diferentes centros de atendimento oncológico.

Com relação a análise dos itens relacionados à coerência do instrumento a ser validado, levando em consideração as etapas de avaliação do paciente para prescrição do tratamento antineoplásico sistêmico, apenas um perito marcou a opção “não tenho certeza” no item B, ainda do primeiro bloco de análise. Este profissional justificou a sua escolha ao relatar que faltavam informações sobre tratamentos prévios.

Manuais e *Guidelines* internacionais definem critérios com relação ao que deve ser registrado para cada paciente antes de iniciar o tratamento antineoplásico sistêmico, incluindo a documentação clara da intenção do tratamento, o protocolo selecionado e o número de ciclos, bem como as investigações necessárias antes e durante o tratamento para avaliação da resposta terapêutica (BRAHMER et al., 2021; COSA, 2017; GMC, 2019, 2021; HAANEN et al., 2017; MOHILE et al., 2018; NCCN, 2021a, 2021b, 2021c, 2021d). A partir desses dados, foram incluídos tais critérios no instrumento a ser validado, a fim de obter os registros oncológicos necessários para adequada avaliação do paciente, aumentando a qualidade e a segurança da prescrição do tratamento antineoplásico sistêmico.

O segundo bloco (Tabela 2) aborda a estrutura e a apresentação do material, ou seja, a organização geral do instrumento, a estratégia de apresentação de suas informações e a sua formatação como um todo. Esse bloco alcançou IC médio de 93,33%, e foi onde surgiu o maior número de sugestões, as quais foram acatadas em sua grande maioria (Quadro 1).

Ainda no segundo bloco de análise, um dos peritos recomendou a mudança do termo “ciclo de quimioterapia” para “ciclo de tratamento”, considerando o crescente uso de imunoterapia e terapia alvo no tratamento antineoplásico sistêmico. Esses tratamentos vêm sendo cada vez mais incorporados nos tratamentos oncológicos e apresentam perfis de toxicidade diferentes da quimioterapia (MAN et al., 2018).

Segundo o protocolo de segurança na prescrição, no uso e na administração de medicamentos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, que tem a finalidade de promover práticas seguras no uso de medicamentos em estabelecimentos de saúde, é fundamental identificar a natureza e determinantes dos erros no processo de utilização de medicamentos para que medidas de prevenção sejam implantadas (ANVISA, 2019). O presente instrumento de avaliação clínica con-

tém informações sobre o paciente e seu tratamento, apresentadas em um sequenciamento lógico e cientificamente embasadas, e que poderá auxiliar o prescritor na detecção de possíveis falhas no processo do atendimento ao paciente oncológico.

O último bloco avaliado (Tabela 3) está relacionado à relevância do instrumento de avaliação clínica do paciente oncológico e alcançou IC de 100% entre os peritos. Esse fato confirma o grau de significação do material apresentado, ou seja, que o material alcançou os aspectos-chave relacionados à população-alvo e que pode auxiliar na documentação aprimorada das avaliações clínicas dos oncologistas.

Quando interrogados se o instrumento de avaliação clínica permite obter informações importantes que promovam aumento na segurança da prescrição do tratamento antineoplásico sistêmico, bem como se o instrumento está adequado para ser utilizado na prática de oncologistas clínicos, todos os peritos responderam que o material é “totalmente adequado” e “adequado”.

Podem comprometer a segurança e a qualidade da prescrição do tratamento antineoplásico sistêmico: início de quimioterapia sem um planejamento adequado e/ou quando os pacientes apresentam *status* de desempenho muito baixo; registro deficiente de toxicidade de ciclos anteriores de tratamento; cuidado inadequado para pacientes que apresentam complicações após o tratamento, especialmente sepse neutropênica; dentre outros (NCAG, 2009). A ideia de desenvolver o instrumento de avaliação clínica em questão surgiu a partir da necessidade de rever a qualidade e a segurança da prescrição do tratamento antineoplásico sistêmico, tendo em vista que este é um tratamento de alto risco, com potencial para causar morbidade e mortalidade significativas aos pacientes (SCULLIN; DEVLIN; FORDE, 2017).

A partir da preocupação em aumentar a segurança do atendimento ao paciente oncológico, elaborou-se um instrumento organizado com sequenciamento lógico da anamnese e da avaliação clínica do paciente, levando em consideração os principais aspectos a serem incluídos na abordagem ao paciente oncológico. Foi importante que o instrumento de avaliação clínica fosse prático e conciso, sendo de fácil aplicação na prática clínica dos prescritores de tratamento antineoplásico sistêmico.

Tendo em vista que não se conhece no Brasil instrumentos específicos com essa finalidade, a construção e validação do presente material é de relevância significativa. Dessa forma, o “Instrumento de Avaliação Clínica para Prescrição Segura de Tratamento Antineoplásico Sistêmico em Oncologia” pode ser utilizado antes da liberação de cada ciclo do tratamento e é uma medida simples e de baixo custo que pode auxiliar na tomada de decisões seguras, melhorando a qualidade e a segurança do atendimento prestado ao paciente oncológico.

CONCLUSÃO

O instrumento de avaliação clínica do paciente oncológico foi construído a partir de extensa revisão de literatura sobre câncer, tratamento antineoplásico sistêmico, seus efeitos colaterais e os cuidados necessários para garantir a segurança do paciente. A validação de conteúdo do material foi realizada por 6 peritos, todos oncologistas clínicos com vasta experiência na área do câncer e tratamento antineoplásico sistêmico.

Todos os itens abordados na ferramenta de avaliação foram considerados “adequados” e/ou “totalmente adequados” nos três blocos de análise, a saber: objetivos - 93,33%, estrutura e apresentação - 93,33%, e relevância - 100%. Apesar de todos os itens atingirem a meta de concordância estabelecida, a maioria das modificações sugeridas pelos peritos foi inserida no instrumento de avaliação clínica após serem confrontadas com a literatura e evidências clínicas.

Portanto, pode-se afirmar que o instrumento proposto, intitulado “Instrumento de Avaliação Clínica para Prescrição Segura de Tratamento Antineoplásico Sistêmico em Oncologia”, é válido segundo conteúdo, apropriado e pertinente, podendo ser utilizado por oncologistas clínicos durante atendimento ao paciente oncológico.

REFERÊNCIAS

ALVES, F. V. et al. Safe Prescription of Systemic Antineoplastic Treatment in Oncology: Integrative Literature Review. **Brasilian Journal Oncology**, v. 18:e-20220, 2022.

ANVISA. **Protocolo de Segurança na Prescrição, uso e Administração de Medicamentos**. Disponível em: <<https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/publicacoes/item/seguranca-na-prescricao-uso-e-administracao-de-medicamentos>>.

BRAHMER, J. R. et al. Society for immunotherapy of cancer (sitc) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. **Journal for ImmunoTherapy of Cancer**, v. 9, n. 6, 2021.

COSA - Clinical Oncology Society of Australia. **Guidelines for the safe prescribing, dispensing and administration of cancer chemotherapy**. Disponível em: <https://wiki.cancer.org.au/australiawiki/images/2/29/Cancer_chemotherapy_medication_safety_guidelines.pdf>.

CRUZ, F. O. DE A. M. DA; FARIA, E. T.; REIS, P. E. D. DOS. Validation of an educational manual for breast cancer patients undergoing radiotherapy. **Revista latino-americana de enfermagem**, v. 28, p. e3384, 2020.

GMC - General Medical Council. **Good medical practice**. Disponível em: <https://www.gmc-uk.org/-/media/documents/good-medical-practice---english-20200128_pdf-51527435.pdf?la=en&hash=DA1263358CCA88F-298785FE2BD7610EB4EE9A530>.

GMC - General Medical Council. **Good practice in prescribing and managing medicines and devices**. Disponível em: <https://www.gmc-uk.org/-/media/documents/prescribing-guidance-updated-english-20210405_pdf-85260533.pdf?la=en&hash=716B06E30FA2D9CA7700B94B3F55173B10F3058A>.

HAANEN, J. B. A. G. et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of Oncology**, v. 28, n. Supplement 4, p. iv119–iv142, 2017.

MAN, J. et al. Treatment-related toxicities of immune checkpoint inhibitors in advanced cancers : A meta-analysis. **Asia-Pac J Clin Oncol.**, p. 1–12, 2018.

MARCONI, M. DE A.; LAKATOS, E. M. **Técnicas de pesquisa.** Planejamento e execução de pesquisas. Amostragens e técnicas de pesquisa. Elaboração, análise e interpretação de dados. 8. ed. [s.l.] São Paulo: Editora Atlas S.A., 2017.

MELO, R. P. et al. Critérios de seleção de experts para estudos de validação de fenômenos de enfermagem. **Rev. RENE**, v. 12, n. 2, p. 424–431, 2011.

MOHILE, S. G. et al. Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving chemotherapy: Asco guideline for geriatric oncology. **Journal of Clinical Oncology**, v. 36, n. 22, p. 2326–2347, 2018.

NCAG - National Chemotherapy Advisory Group. **Chemotherapy Services in England: Ensuring quality and safety: a report from the National Chemotherapy Advisory Group.** Disponível em: <https://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20130104232541/http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/documents/digitalasset/dh_104501.pdf>.

NCCN - CLINICAL PRACTICE GUIDELINES IN ONCOLOGY. **Hematopoietic Growth Factors.** Disponível em: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/growthfactors.pdf>.

NCCN - CLINICAL PRACTICE GUIDELINES IN ONCOLOGY. **Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections.** Disponível em: <https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf>.

NCCN - CLINICAL PRACTICE GUIDELINES IN ONCOLOGY. **Antiemesis.** Disponível em: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf>.

NCCN - CLINICAL PRACTICE GUIDELINES IN ONCOLOGY. **Management of Immunotherapy-Related Toxicities.** Disponível em: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf>.

OLIVEIRA, M. S. DE. **Autocuidado da mulher na reabilitação da mastectomia:** estudo de validação de aparência e conteúdo de uma tecnologia educativa. Fortaleza: [s.n.]. Disponível em: <<http://www.repositorio.ufc.br/handle/riufc/1972>>.

PASQUALI, L. **Instrumentação psicológica:** fundamentos e práticas. [s.l.] Art-med Editora S.A., 2010.

PATEL, H.; GURUMURTHY, P. Improving medication safety in oncology care: impact of clinical pharmacy interventions on optimizing patient safety. **International Journal of Clinical Pharmacy**, 2019.

SCULLIN, P; DEVLIN, O.; FORDE, C. Improving the safety of chemotherapy prescribing in oncology through the introduction of an assessment proforma. **BMJ Quality Improvement Reports**, v. 6, n. 1, p. u216501.w7906, 2017.

ANEXO 1

INSTRUMENTO DE AVALIAÇÃO CLÍNICA PARA PRESCRIÇÃO SEGURA DE TRATAMENTO ANTINEOPLÁSICO SISTÊMICO EM ONCOLOGIA (versão final)

IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

Nome:	Registro:
Nome da mãe:	DN*:
Data da consulta:	Hora:

DIAGNÓSTICO ONCOLÓGICO

Estadiamento:	Data do diagnóstico:		CID 10:
Protocolo de Tratamento:			Ciclo:
Intenção do tratamento	Neo-adjuvante	Adjuvante/curativo	Paliativo
Tratamentos prévios	Não	Sim. Descreva:	
COMORBIDADES	Não	Sim. Descreva:	
ALERGIA	Não	Sim. Descreva:	



MEDIAMENTOS EM USO		Não	Sim. Descreva:
AVALIAÇÃO CLÍNICA			
Presença de sintomas		Não	Sim. Descreva:
Dor		Não	Sim EVN**;
Necessidade de internação desde última consulta		Não	Sim. Descreva:
Neutropenia febril		Não	Sim. Escore de risco MASCC***; Risco baixo (escore ≥ 21) ou Risco alto (escore < 21)
AVALIAÇÃO DE TOXICIDADE			
Presença de toxicidade		Não	Sim. Descreva:
Toxicidade		Grau (CTCAE****)	Data início Data término Comentários



EXAME FÍSICO

Peso (Kg):	Altura (cm):				SC***** (m ²):				
PS-ECOG*****:	0		1		2		3		4
Exame físico alterado	Não				Sim. Descreva:				

*DN= Data de Nascimento; **EVN = Escala Visual Numérica; ***MASCC = Multinational Association for Supportive Care in Cancer; ****CT-CAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; *****SC = Superfície Corpórea; *****PS-ECOG= Escala Performance Status do Eastern Cooperative Oncology Group

AVALIAÇÃO DE RESPOSTA AO TRATAMENTO

Resposta Clínica		Não		Sim		Não avaliado
Descreva:						



Diminuição marcador tumoral	Não	Sim	Não avaliado
Descreva:			
Resposta Radiológica	Não	Sim	Não avaliado
Descreva:			
Resposta ao tratamento			
Progressão de Doença	Resposta Parcial	Resposta Completa	Doença Estável
Pseudoprogressão	Não avaliado		
EXAMES LABORATORIAIS			
Compatíveis com liberação do tratamento			
Resultados:		Sim	Não
PLANO DE TRATAMENTO			
Seguir sem alteração da prescrição.			
Alteração de dose. Justifique:			



Suspende tratamento. Justifique:			
Tratamento concluído.			
Paciente assinou termo de consentimento (primeiro ciclo de quimioterapia)			
		Sim	Não
PRESCRIÇÃO/CONDUTA			
ASSINATURA		CARIMBO / CRM	

ANEXO 2

FERRAMENTA DE AVALIAÇÃO – PERITOS

Data: ____/____/____

Nº: _____

Instrumento de Avaliação Clínica para Prescrição Segura de Tratamento Antineoplásico Sistêmico em Oncologia

Orientações de preenchimento:

Leia minuciosamente o Instrumento de Avaliação Clínica para Prescrição Segura de Tratamento Antineoplásico Sistêmico em Oncologia. Em seguida, preencha a ferramenta avaliativa abaixo, marcando um “X” em um dos números que estão ao lado de cada afirmação conforme a escala a seguir:

- 1-Inadequado
- 2-Parcialmente adequado
- 3-Não tenho certeza
- 4-Adequado
- 5-Totalmente adequado

Para as opções 1 e 2, descreva o motivo pelo qual atribuiu esse valor ao item. Sua opinião é muito importante para que possamos fazer as devidas adequações sugeridas. Dessa forma, pedimos que responda todos os itens em questão.

- 1. Objetivos** – As afirmações abaixo se referem aos propósitos metas ou fins que desejamos atingir com a utilização do Instrumento de Avaliação Clínica para Prescrição Segura de Tratamento Antineoplásico Sistêmico em Oncologia.

A- O instrumento de avaliação clínica é coerente com as necessidades dos pacientes submetidos à tratamento antineoplásico sistêmico	1	2	3	4	5
B- É coerente do ponto de vista do processo de tratamento (etapas de avaliação do paciente para prescrição do tratamento antineoplásico sistêmico)	1	2	3	4	5
C- É coerente do ponto de vista do processo de segurança de prescrição do paciente oncológico (fornece informações importantes e necessárias)	1	2	3	4	5
D- Pode circular no meio científico da área de oncologia	1	2	3	4	5
E- Atendem aos objetivos de instituições públicas e privadas que trabalham com câncer, podendo seu uso ser estendido para centros de atendimento oncológico	1	2	3	4	5

Comentários:

2. Estrutura e apresentação – Referem-se à forma de apresentar as informações. Isto inclui sua organização geral, estrutura, estratégia de apresentação, coerência e formatação.

A- O instrumento de avaliação clínica é apropriado para médicos oncologistas prescritores de tratamento antineoplásico sistêmico (público-alvo)	1	2	3	4	5
B- Está apropriado ao nível sociocultural do público-alvo	1	2	3	4	5
C- As informações estão apresentadas de maneira clara e objetiva	1	2	3	4	5
D- As informações apresentadas estão cientificamente corretas	1	2	3	4	5



E- Há sequência lógica no conteúdo abordado	1	2	3	4	5
F- As informações estão bem estruturadas em concordância e ortografia	1	2	3	4	5
G- O estilo de redação corresponde com o nível sociocultural do público-alvo	1	2	3	4	5
H- Informações e apresentação do instrumento estão coerentes	1	2	3	4	5
I- O tamanho do título e dos tópicos está adequado	1	2	3	4	5
J- A quantidade de páginas está adequada	1	2	3	4	5

Comentários:

3. Relevância – Refere-se à característica que avalia o grau de significação do instrumento de avaliação clínica apresentado.

A- Os temas abordados retratam aspectos essenciais na avaliação do paciente oncológico em tratamento antineoplásico sistêmico e devem ser reforçados no público-alvo	1	2	3	4	5
B- O instrumento de avaliação clínica permite obter informações importantes que promovam aumento na segurança da prescrição do tratamento antineoplásico sistêmico	1	2	3	4	5
C- O instrumento de avaliação clínica é efetivo quando propõe ao oncologista adquirir informações sobre o processo de tratamento (etapas de avaliação do paciente para prescrição do tratamento antineoplásico sistêmico)	1	2	3	4	5
D- Aborda os assuntos mais pertinentes para prescrição do tratamento antineoplásico sistêmico	1	2	3	4	5



E- Está adequado para ser utilizado como instrumento de avaliação na prática de profissionais de saúde prescritores de tratamento antineoplásico sistêmico	1	2	3	4	5
--	---	---	---	---	---

Comentários:

Comentários gerais e sugestões:



DIALÉTICA
EDITORA

Este livro foi impresso sob demanda, sem estoques. A tecnologia
POD (Print on Demand) utiliza os recursos naturais de forma
racional e inteligente, contribuindo para a preservação da natureza.

"Rico é aquele que sabe ter o suficiente"
(Lao Tze)