

Saúde e Inovação



Saúde Pública e Inovação

Evidências Científicas na Prática Hospitalar







ÍNDICE

Editorial	04
Palavra da Diretora	05
Expediente	06
Efeitos da equoterapia no controle de tronco e de tônus muscular em pacientes com paralisia cerebral: relato de caso de dois pacientes <i>Effects of Hippotherapy on Trunk and Muscle Tone Control in Patients with Cerebral Palsy: Case Report of Two Patients</i> Adriana Nogueira de Freitas, Kimberlyn Lohany Lopes dos Santos, Tatiana Parada Romariz, Luana Vieira Alves Valduga.	08
Comunicação dos profissionais de saúde na assistência à pessoa com surdez: revisão integrativa <i>Communication of health professionals in the care of persons with deafness: integrative review</i> Ana Carla Silva dos Santos.	15
Análise da sobrecarga de trabalho de mães de crianças com deficiência durante a pandemia <i>Analysis of the work overload of mothers of children with disabilities during the pandemic</i> Ana Karine das Neves Paz, Karolina Costa Souza, Nathan Willyan Duarte de Mesquita, Tayná Ariadne Oliveira de Vasconcelos, Thaís da Silva, Tatiana Romariz Parada Rodrigues, Thaís Gontijo Ribeiro.	24
Influência da pandemia por Covid-19 na funcionalidade familiar e estresse de mães de crianças com deficiência <i>Influence of the Covid-19 pandemic on family functioning and stress of mothers of children with disabilities</i> Nathan Willyan Duarte de Mesquita, Rafaela de Sousa do Nascimento, Thaís Gontijo Ribeiro, Mariana Cecchi Salata, Tatiana Parada Romariz Rodrigues, Karolina Costa Souza.	29
A nutrição como medida preventiva para o câncer <i>Nutrition as a Preventive Measure for Cancer</i> Ricardo Junior de Amorim.	34
Cuidado farmacêutico na alta hospitalar de pacientes oncológicos <i>Pharmaceutical Care at Hospital Discharge of Oncology Patients</i> Weverson Reis.	47
Neutropenia Febril: o perfil do tratamento antifúngico em paciente onco-hematológico <i>Febrile Neutropenia: The Profile of Antifungal Treatment in Onco-Hematologic Patients</i> Rosa, J.R.; Reis, N.S.; Brito, E.S.	54
O desafio na realização do levantamento epidemiológico das miopatias geneticamente determinadas <i>Challenges involved in performing an epidemiological survey of genetically determined myopathies</i> Lisiane Seguti Ferreira, Sérgio Ricardo Menezes Mateus, Rubens Morato Fernandez, Marisa Vale Cavalcante, Luiz Antônio Bretones, Talyta Cortez Grippe, Soraya Soares de Almeida, Marília Gava, Elza Dias Tosta.	62
Difenidramina 50 mg/ml - ampola 1 ml e seu processo de padronização no âmbito do Distrito Federal <i>Diphenhydramine 50 mg/ml - 1 ml Ampoule and Its Standardization Process in the Federal District</i> Juliana Carvalho Rocha Alves da Silva, Marcus Tulio Batista Silva, Walleska Fidelis Gomes Borges.	71
Palbociclib 75mg, 100mg e 125mg e seu processo de padronização no âmbito do Distrito Federal <i>Palbociclib 75mg, 100mg and 125mg and their standardization process in the Federal District</i> Juliana Carvalho Rocha Alves da Silva, Marcus Tulio Batista Silva, Walleska Fidelis Gomes Borges.	81
Cimetidina 150 mg/ml ampola 2 ml e seu processo de não padronização no âmbito do Distrito Federal <i>Cimetidine 150 mg/ml - 2 ml Ampoule and Its Non-Standardization Process in the Federal District</i> Juliana Carvalho Rocha Alves da Silva, Marcus Tulio Batista Silva, Walleska Fidelis Gomes Borges.	99
Solução cristalóide isotônica balanceada/solução de eletrólitos pH 7,4 (concentração iônica meq/l sódio 140, potássio 5, magnésio 3, cloreto 98 acetato 27, gluconato 23) e seu processo de não padronização no âmbito do Distrito Federal <i>Balanced Isotonic Crystalloid Solution/Electrolyte Solution pH 7.4 (Ionic Concentration meq/L: Sodium 140, Potassium 5, Magnesium 3, Chloride 98, Acetate 27, Gluconate 23) and Its Non-Standardization Process in the Federal District</i> Juliana Carvalho Rocha Alves da Silva, Marcus Tulio Batista Silva, Walleska Fidelis Gomes Borges.	112

EDITORIAL

Caros leitores,

É com grande satisfação que comunicamos o retorno da *Revista Científica Saúde e Inovação*, do IGESDF. Após um período de pausa, retomamos nossas atividades com uma proposta editorial ainda mais comprometida com a promoção da ciência de qualidade e a valorização da pesquisa aplicada no campo da saúde pública.

Este novo ciclo se inicia com uma edição cujo eixo central é a articulação entre ciência, inovação e prática hospitalar. A escolha do tema — **“Saúde Pública e Inovação: Evidências Científicas na Prática Hospitalar”** — reflete a convicção de que o conhecimento científico só alcança sua plenitude quando se traduz em ações concretas que qualificam a assistência, fortalecem os sistemas de saúde e beneficiam diretamente a população.

A inovação, compreendida não apenas como avanço tecnológico, mas também como uma mudança de paradigma na forma de pensar e organizar o cuidado, desempenha um papel decisivo nesse processo. Ao reunir estudos, relatos de experiência e reflexões críticas, esta edição destaca iniciativas que ilustram o impacto positivo da ciência quando aplicada de maneira estratégica, ética e contextualizada.

O intervalo entre as edições foi também um período de reformulação interna, necessário para reforçar as bases editoriais que sustentam a missão da revista. Ao retomar suas atividades, este periódico reafirma seu compromisso com a difusão do saber científico, a valorização do trabalho dos profissionais de saúde e o incentivo ao debate qualificado sobre os rumos da saúde pública no Distrito Federal, bem como em todo o país.

Reconhecemos, especialmente, o papel do Sistema Único de Saúde (SUS) como fundamento da política pública de saúde no Brasil — e é nesse contexto que buscamos fomentar a produção científica comprometida com a qualificação do cuidado, a equidade no acesso e a eficiência dos serviços prestados à população.

Agradecemos aos autores, pareceristas e leitores que confiam neste espaço como um veículo legítimo de divulgação científica. Que esta edição represente não apenas uma retomada, mas também um novo fôlego para o fortalecimento das conexões entre conhecimento, prática e política pública em saúde.

Sejam bem-vindos de volta e boa leitura!

Bruna Stéfany Bento de Sousa Teles

Editora-chefe – Revista Científica Saúde e Inovação | IGESDF



PALAVRA DA DIRETORA DE INOVAÇÃO, ENSINO DE PESQUISA.

É com grande satisfação que apresentamos a segunda edição da Revista Saúde e Inovação, um periódico que nasceu com a missão de fomentar e divulgar a produção científica no Instituto de Gestão Estratégica de Saúde do Distrito Federal. Depois de um período de aperfeiçoamento, retomamos esse projeto com um tema extremamente relevante: “Saúde Pública e Inovação: Evidências Científicas na Prática Hospitalar”.

A Diretoria de Inovação, Ensino e Pesquisa tem como um de seus pilares incentivar a cultura científica, capacitando profissionais para que desenvolvam estudos robustos e inovadores. A Revista Saúde e Inovação é um instrumento essencial nesse processo, pois democratiza o acesso ao conhecimento, valoriza a pesquisa institucional e estimula a troca de experiências entre diferentes áreas da saúde.

Neste número, reunimos trabalhos que refletem desafios e avanços da saúde pública, com ênfase em tecnologias, gestão hospitalar e metodologias baseadas em evidências. Acreditamos que cada artigo publicado é um passo em direção a um sistema de saúde mais eficiente, equitativo e humanizado.

Agradeço a todos os pesquisadores, revisores e membros da Gerência de Pesquisa pelo empenho em tornar esta edição possível. Que esta revista continue a ser um espaço de inspiração, debate e crescimento coletivo.

Sigamos inovando, produzindo e compartilhando ciência – porque a saúde do amanhã começa nas pesquisas de hoje.



Emanuela Dourado Rebêlo Ferraz
Diretora de Inovação, Ensino e Pesquisa

**INSTITUTO DE GESTÃO ESTRATÉGICA DE SAÚDE
DO DISTRITO FEDERAL**

Cleber Monteiro Fernandes

Diretor-presidente

Túllio Cunha Nogueira Aguiar

Vice-presidente

Emanuela Dourado Rebêlo Ferraz

Diretora de Inovação, Ensino e Pesquisa

Rubens de Oliveira Pimentel Júnior

Diretor de Administração e Logística

Rodolfo Borges de Lira

Diretor de Atenção à Saúde

Paulo Estevão Ramos de Lima

Superintendente Interino de Inovação, Ensino e Pesquisa

Ana Carolina Gomes Lagôa

Gerente de Pesquisa

Ylana Leal Melo de Oliveira

Chefe do Núcleo de Apoio ao Pesquisador

SECRETARIA DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL

Juracy Cavalcante Lacerda Júnior

Secretário de Saúde

Valmir Lemos de Oliveira

Secretário-adjunto de Integração

Lucimir Henrique Pessoa Maia

Secretário-adjunto de Assistência à Saúde

Nelma Regia da Cunha Louzeiro

Secretária-adjunta de Gestão em Saúde

José Ricardo Baitello

Secretário-adjunto de Governança em Saúde

CORPO EDITORIAL**Editor Chefe**

Bruna Stéfany Bento de Sousa Teles

Editor Gerente

Ana Carolina Gomes Lagôa

Editor Administrativo

Anna Carla Lima Camargo

Conselho Editorial

Ana Victória Bastos de Araújo

Tayane Ferreira Nobre

Thays de Andrade Morais

Ylana Leal Melo de Oliveira

Editores Associados

Cinthya Ramires Ferraz

Daniel da Motta Girardi

Dirce Bellezi Guilhem

Fabício Tavares Mendonça

Geysa Stéfanne Cutrim Paz

Glaucia Nize Martins Santos

Glecia Carla Rocha

Graziani Izidoro Ferreira

Guilherme Duprat Ceniccola

Hugo César Pinto Marques Caracas

Ingrid Faber de Vasconcellos

Janaina Sallas

José Roberto de Deus Macedo

José Ulisses Manzini Calegaro

Juliana Frossard Ribeiro Mendes

Júlio Cesar Ferreira

Julival Fagundes Ribeiro

Katia Regina Marchetti

Larissa Ferreira da Silva

Letícia Olivier Sudbrack

Liliana Sampaio Costa Mendes

Luciana Teixeira de Campos

Maíra Silveira Coelho

Marcela Medeiros de Freitas

Marconi Gonzaga Tavares

Maria Consolação André

Paulo Eugênio Silva

Rodrigo Nascimento Pinheiro

Ronaldo Dias Maciel

Sâmara Rafaela Vieira Assunção Monteiro

Talyta Cortez Grippe

Tazio Vanni

Thais Gontijo Ribeiro

Vitor Hugo Bezerra

Corpo Técnico

Agência Criativa Digital

Geniusdesign Comunicação e Marketing Digital

Revista Saúde Pública e Inovação/Instituto de Gestão Estratégica de Saúde do Distrito Federal
- Vol. 2, n.1 (2025) - Brasília: IGES-DF, 2025.

Fluxo contínuo

Modo de acesso: <https://revista.igesdf.org.br>

ISSN online: 2675-8350

1. Medicina I. Brasil II. Instituto de Gestão Estratégica de Saúde do Distrito Federal

CDU 61
CDD 610

Efeitos da equoterapia no controle de tronco e de tônus muscular em pacientes com paralisia cerebral: relato de caso de dois pacientes

Effects of Hippotherapy on Trunk and Muscle Tone Control in Patients with Cerebral Palsy: Case Report of Two Patients

Adriana Nogueira de Freitas¹

Kimberlyn Lohany Lopes dos Santos¹

Tatiana Parada Romariz¹

Luana Vieira Alves Valduga¹

¹Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (UNICEPLAC), Brasília, Brasil.

Autor correspondente:

Adriana Nogueira de Freitas

adrisilva1@hotmail.com

Resumo:

Introdução: a paralisia cerebral (PC) é causada por uma lesão no sistema nervoso central e apresenta como desordem muscular a espasticidade, ocorre apenas na infância, afetando o desenvolvimento. A equoterapia é uma terapia que utiliza o cavalo na reabilitação de crianças com PC. **Objetivo:** avaliar o controle de tronco e tônus muscular de pacientes com PC submetidos a equoterapia. **Métodos:** trata-se de um estudo de dois casos com 2 crianças com PC, praticantes de equoterapia, sexo feminino e masculino com idade entre 3 anos e 10 anos. Aplicaram-se as escalas de Ashworth Modificada na avaliação do tônus muscular, a escala de *Segmental Assessment of Trunk Control* na avaliação de tronco, e um questionário na coleta de dados com caracterização do paciente. **Resultados:** a equoterapia apresentou benefícios no controle de tronco e tônus muscular dos pacientes com paralisia cerebral, comparando-se as avaliações iniciais e finais (30 dias). **Conclusão:** a equoterapia mostrou-se eficaz, melhorando o controle de tronco de crianças com PC.

Palavras-chave: Equoterapia; Equitação; Paralisia.

Abstract:

Introduction: Cerebral palsy (CP) is caused by an injury to the central nervous system, and is characterized by muscle disorders such as spasticity. It occurs exclusively in childhood, affecting development. Hippotherapy is a therapy that uses the horse in the rehabilitation of children with CP. **Objective:** To evaluate trunk and muscle tone control were evaluated in CP patients undergoing hippotherapy. **Methods:** This is a study involving two children with CP, who practice hippotherapy, one female and one male, aged between 3 and 10 years. The Modified Ashworth scales was applied to assess muscle tone, the Segmental Assessment of Trunk Control (SATCo) scale in the assessment of trunk, and a questionnaire in data collection with patient characterization. **Results:** Hippotherapy showed benefits in trunk control and muscle tone in patients with cerebral palsy, comparing after the initial and final evaluations (30 days). **Conclusion:** Hippotherapy proved to be effective in trunk control in children with CP.

Keywords: Hippotherapy; Horseback Riding; Palsy.

Introdução

A paralisia cerebral é causada por uma lesão do sistema nervoso central que ocorre na infância, afetando o desenvolvimento neuromotor, comumente causada por infecções ou traumas e que pode ocorrer durante algum dos períodos gestacionais (pré-natal, perinatal ou pós-natal)^{1,2,3,4}, uma doença na qual ocorrem mutações genéticas, afetando o tônus e a postura⁵.

Dependendo das regiões afetadas, ocorrerão alterações que podem variar: localização piramidal (espasticidade), extrapiramidal (movimento discinético) ou cerebelar (ataxia). Dependendo da região acometida, a criança pode apresentar hipotonia caracterizada pela diminuição do tônus^{6,7,8,9,10}. A forma como as disfunções vão se desenvolver depende do local afetado e da adaptação do sistema nervoso central (SNC) a essas alterações^{11,12}.

A espasticidade é uma das principais desordens causada pela PC, trazendo alterações na capacidade de conduzir movimentos e promover a ativação muscular^{13,14,2}. A paralisia cerebral pode apresentar níveis distintos de disfunções dos segmentos corporais, caracterizando-se de forma global (tetraplegia), bilateralmente (diplegia), três membros (triplegia) e hemicorpo (hemiplegia)^{2,15,6,7,9}.

A técnica cinesioterapêutica conhecida no Brasil como equoterapia, é uma forma de tratamento que utiliza o cavalo como meio de terapia desde 1997 e tem sido utilizada nos pacientes com paralisia cerebral com resultados de melhora do equilíbrio e da postura dos pacientes com alterações neuro motoras^{16,17,18,19,20}. O cavalo apresenta uma marcha semelhante à humana, produzindo movimento tridimensional, ritmado e repetitivo^{17,19,21,22,23,24,25}. A técnica pode variar em passo, galope e trote, que, juntamente com seu movimento ritmado, geram respostas positivas às alterações motoras dos pacientes com PC, dentre elas, a postura e o tônus muscular, o calor que provém do cavalo, a melhora da circulação sanguínea e a diminuição do fator da espasticidade^{26,27,28}. É uma técnica que traz benefícios não só motores, mas também nas alterações neurológicas, como a cognição²⁹.

A equoterapia tem como finalidade apresentar os benefícios no controle de tronco e tônus muscular, dos pacientes com paralisia cerebral. O objetivo do presente estudo foi avaliar o controle de tronco e tô-

nus muscular de pacientes com paralisia cerebral por meio da equoterapia.

Métodos

A pesquisa foi realizada no centro de equoterapia do projeto Apoiar, localizado no Country Clube de Brasília.

Os participantes foram selecionados de acordo com a finalidade do estudo, analisando-se o controle de tronco e o tônus muscular dos pacientes com paralisia cerebral.

Trata-se de um estudo de 2 casos onde foram avaliados 2 pacientes com PC, sendo um do sexo feminino com idade de 6 anos e outro do sexo masculino com idade de 3 anos e 11 meses, ambos realizaram 1 sessão por semana de equoterapia, por um período de 30 dias, totalizando 6 sessões com duração de 30 minutos diários.

Utilizou-se escala *Segmental Assessment of Trunk Control* (SATCo) Modificada³⁰, na avaliação do controle de tronco³⁰, traduzida e validada³¹. Durante a avaliação, o paciente permanece sentado, o avaliador oferece apoio no nível testado, e o assistente posiciona-se fora do campo de visão do paciente, gerando um desequilíbrio com a ponta dos dedos na região acromial direita e esquerda. A presença de controle é demonstrada por:

Estático: manter uma postura de tronco vertical e neutra nos planos sagital e frontal por cinco segundos. Se a atenção do sujeito for brevemente perdida, acompanhada pela rotação da cabeça, mas a posição vertical for mantida, ainda deve ser pontuado como presença de controle.

Ativo: pode apresentar leve desalinhamento com relação à posição neutra (menor que 20 graus), mas ocorre realinhamento imediatamente, pela trajetória mais direta. Exemplo: a flexão de tronco é corrigida com extensão, indo em direção à postura neutra do tronco, sem realizar flexão lateral (inclinação) de tronco.

Reativo: o sujeito se move saindo da posição neutra vertical, mas rapidamente retorna para o alinhamento pela trajetória mais curta.

O tônus dos pacientes foi classificado após avaliação utilizando-se a Escala de Ashworth Modificada (EAM), criada em 1964 e posteriormente modificada em 1989 por Bohannon e Smith, atualmente é co-

nhecida como Escala de Ashwourth Modificada³². Os segmentos avaliados foram joelhos e cotovelos. O examinador permaneceu na lateral, apoiando uma das mãos no antebraço e a outra no punho do paciente, realizando movimentos firmes na extensão e flexão. O grau de tensão foi classificado conforme demonstrado a seguir:

- 0 Sem aumento de tônus.
- 1 Leve aumento de tônus no final do arco de movimento.
- 1+ Leve aumento de tônus seguido por uma resistência mínima ao longo do movimento restante.
- 2 Moderado aumento de tônus, porém o membro é facilmente movimentado.
- 3 Aumento de tônus acentuado com dificuldade para movimentação passiva.
- 4 Rigidez em flexão ou extensão.

Já na coleta de dados para caracterizar as crianças, aplicou-se um questionário, contendo histórico dos pacientes desde a gestação até a idade atual.

Na avaliação funcional, foi usada a escala GMFCS – Sistema de Classificação da Função Motora Grossa, com características gerais, nível I – anda sem limitações; nível II – anda com limitações; nível III – anda utilizando um dispositivo manual de mobilidade; nível IV – auto-mobilidade com limitações (pode utilizar mobilidade motorizada) e V – transportado em uma cadeira de rodas manual.

Devido aos riscos de exposição dos dados, os participantes da pesquisa foram identificados por códigos numéricos, e o computador foi manuseado apenas pelas pesquisadoras.

Os dados foram tabulados por meio do programa Microsoft Excel e demonstrados através da Tabela 1 e dos Figuras 1 e 2.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética, conforme parecer de n.º 4.526.732, e o TCLE foi assinado pelos responsáveis legais dos pacientes.

Resultados

Paciente 1, sexo feminino, 6 anos, com diagnóstico de paralisia cerebral do tipo triplégica com classificação nível II conforme escala GMFCS, apresenta atraso cognitivo, prematuridade, limitação na amplitude de movimento de joelho e cotovelos em

extensão, senta-se na posição em W, é praticante de equoterapia desde 2021, além de submeter-se a sessões musicoterapia, e de fonoaudiologia.

A gestação foi acompanhada no pré-natal com duração de 26 semanas, a mãe apresentou Síndrome de Hellp sem intercorrências durante e após o parto.

Apresentou na primeira avaliação escore 1 no grau dos segmentos avaliados: joelhos e cotovelos, repetindo os mesmos valores na reavaliação, e manteve estabilidade na amplitude de movimento. No controle de tronco, foi classificado como reativo de acordo com a escala SATCo modificada, o paciente move-se da posição neutra, mas logo retorna para o realinhamento corporal, manteve os mesmos resultados na primeira e na avaliação final.

Paciente 2, sexo masculino, 3 anos e 11 meses, com diagnóstico de paralisia cerebral do tipo triplégica, com classificação nível III conforme escala de GMFCS, com atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, apresenta limitação na amplitude de movimento de cotovelo em extensão e hiperextensão de joelhos, senta-se na posição em W, pratica equoterapia desde 2021, uma vez por semana, e fisioterapia, desde 2019, duas vezes por semana.

A gestação foi acompanhada no pré-natal com duração de 40 semanas e 3 dias, a mãe apresentou toxoplasmose ocular, sem intercorrências durante e após o parto.

Após a primeira avaliação do tônus muscular, o paciente apresentou, no cotovelo direito, escore 1+, no cotovelo esquerdo, escore 0, no joelho direito, escore 1, e no joelho esquerdo, escore 0. Na avaliação final, apresentou melhora em relação ao tônus muscular dos segmentos avaliados, com escore 1 no cotovelo direito, e escore 0 no cotovelo esquerdo, e, nos joelhos direito e esquerdo, escore 0. No controle de tronco, foi classificado como reativo de acordo com a escala SATCo modificada, o paciente move-se da posição neutra, mas logo retorna para o realinhamento corporal, manteve os mesmos resultados na primeira e na avaliação final.

No decorrer dos 30 dias, pôde-se observar os benefícios da equoterapia, no entanto, não houve mudança no controle de tronco (lombar ou completo) entre as duas avaliações.

A criança 1 apresentou controle de tronco lombar e completo estático em ambas as avaliações, já

a criança 2 apresentou controle de tronco lombar estático e controle de tronco completo reativo em ambos os momentos, conforme demonstrado nas tabelas e figuras

Tabela 1. Caracterização dos participantes

Características	Paciente 1	Paciente 2
Da criança		
Idade (anos)	6	3 anos e 11 meses
Sexo	Feminino	Masculino
Idade gestacional ao nascimento (semanas)	26	40
Do diagnóstico de ENPI		
Idade (em anos) no qual foi diagnosticado (ENPI)	6	2 (e 8 meses)
Topografia de acometimento (ENPI)	Triplegia	Triplegia
Escala GMSFC	Nível 2	Nível 5
Do histórico gestacional da mãe		
Intercorrência materna durante o período gestacional	Síndrome de HELLP	Toxoplasmose ocular
Abortos prévios	Não	Não
Tipo de parto	Cesário	Cesário
Acompanhamento pré-natal	Sim	Sim
Planejamento gestacional	Sim	Sim
Uso de medicação durante a gestação	Metildopa	Não
Intercorrência durante o parto	Hemorragia e crise asmática	Não

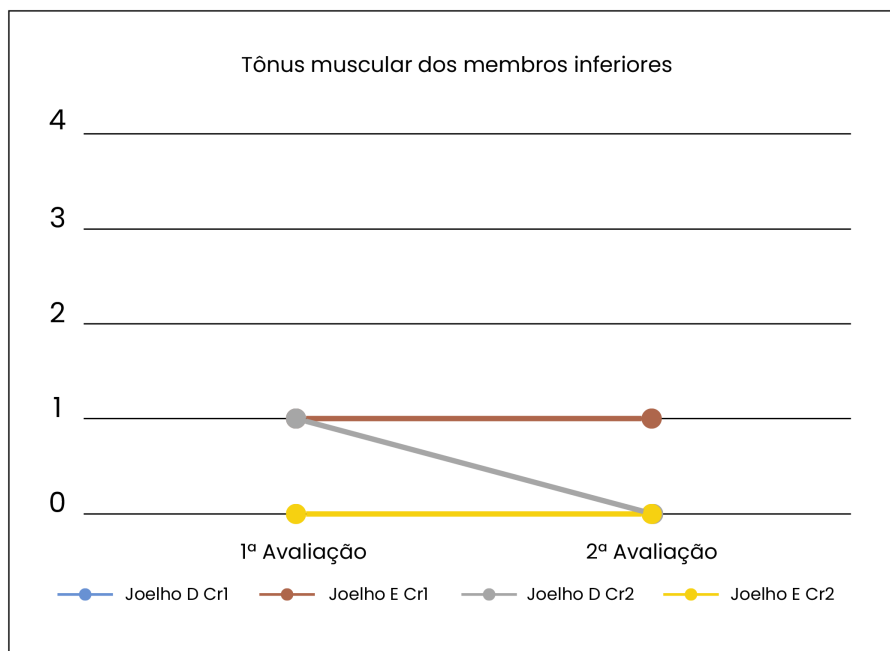


Figura 1: Grau do tônus muscular dos músculos do braço e antebraço com ação no cotovelo da criança 1 (Cr1) e da criança 2 (Cr2).

Observa-se que as linhas azul e laranja estão sobrepostas. Tônus muscular graduado conforme a Escala de Asworth Modificada (graduação de 0 a 4). Deve-se considerar o valor de 1,5 como o grau 1+ da Escala de Asworth Modificada.

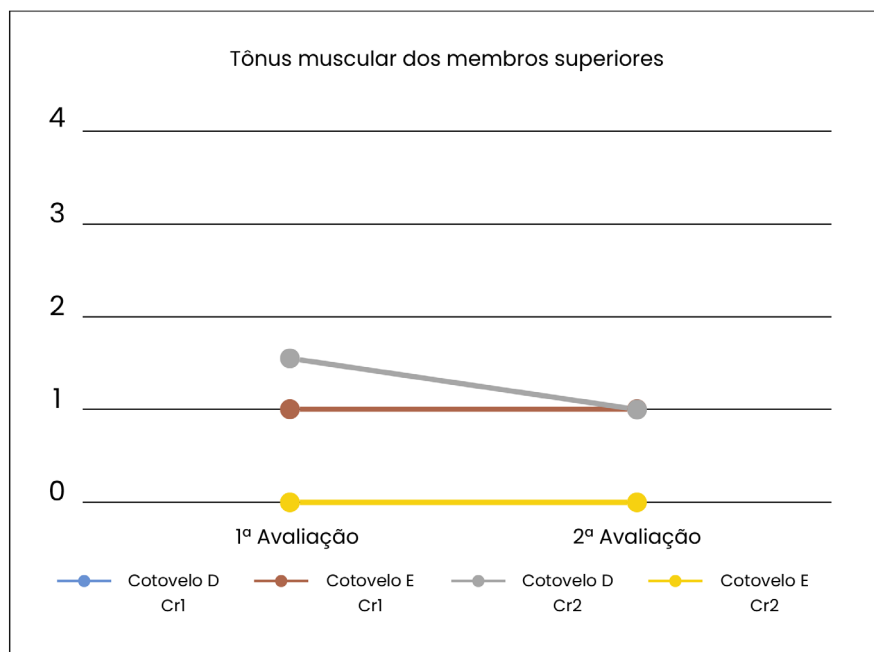


Figura 2: Grau do tônus muscular dos músculos da coxa e perna com ação no joelho da criança 1 (Cr1) e da criança 2 (Cr2).

Observa-se que as linhas azul e laranja estão sobrepostas. Tônus muscular graduado conforme a Escala de Asworth Modificada (graduação de 0 a 4).

Discussão

Teixeira *et al.* 2016³³ concluíram que a prática da equoterapia, proporciona benefícios ao desenvolvimento psicossocial e cognitivo dos praticantes com paralisia cerebral, reduz espasticidade e promove um aumento das amplitudes dos movimentos da articulação do quadril, como também observado na presente pesquisa.

Apesar dos segmentos avaliados serem diferentes, o estudo mostra que a prática da equoterapia apresenta benefícios de maneira abrangente aos pacientes com paralisia cerebral.

Brehn *et al.* 2015³⁴ observaram ganhos aparentes adquiridos pelas crianças ao realizarem a equoterapia como forma de intervenção, complementando o tratamento fisioterapêutico, que explora as potencialidades do praticante, pois o ambiente e a equoterapia são estimulantes e servem como ferramenta de reabilitação.

Nos estudos, os resultados foram positivos, pois a equoterapia aprimora a habilidade motora, diminui a espasticidade e ajuda na normalização do tônus, efeitos que se assemelham aos resultados apresentados para o paciente 2 da pesquisa.

Araújo *et al.* 2010²² concluíram que, após a utilização

da equoterapia durante 45 minutos por semana, ao longo de um ano, houve ganhos expressivos na simetria da postura, na coordenação dos movimentos e na tonicidade muscular, aprimorando habilidades motoras e contribuindo para o prognóstico da marcha, o que recomenda sua utilização na população de crianças com paralisia cerebral. Trata-se de um estudo descritivo, onde foram analisados dados referentes à equoterapia em crianças portadoras de Paralisia Cerebral, que participaram do programa por um ano.

No entanto, os pacientes da presente pesquisa apresentaram diferentes resultados em relação ao tônus muscular, embora tenha havido semelhança no controle de tronco, mesmo realizado por um período de 30 dias.

De acordo com Canto *et al.* 2017³⁵, a equoterapia juntamente com a fisioterapia têm o papel fundamental na reabilitação, pois promovem efeitos positivos e significativos em crianças com paralisia cerebral, levando a uma boa melhora no equilíbrio, na regulação do tônus muscular e na socialização em grupo, levando-se em consideração, que todas as avaliações dos tratamentos verificados nos artigos obtiveram bons resultados segundo o levantamento metodológico.

Moraes *et al.* 2015³⁶ afirmaram que há eficácia da equoterapia para melhoria do controle postural e do equilíbrio de pessoas com PC, os quais representam uma grande parcela dos praticantes nos centros de equoterapia.

A equoterapia promove benefícios de maneira abrangente aos pacientes com paralisia cerebral, assemelhando-se aos resultados dos estudos descritos.

Conclusão

Observou-se que a equoterapia é benéfica aos pacientes com paralisia cerebral, mostrando melhoras no que diz respeito ao controle de tronco e tônus muscular dos pacientes participantes da pesquisa.

Referências Bibliográficas

1. Oskoui M, Coutinho F, Dykeman J, Jette N, Pringsheim, T. An update on the prevalence of cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2013; 55(6): 509–519.
2. Chagas PSC, Defelipo EC, Lemos RA, Mancini MC, Frônio JS, Carvalho RM, *et al.* Classificação das funções motoras e do desempenho funcional de crianças com paralisia cerebral. *Braz. J. Phys. Ther.* 2008; 12(5): 409–416.
3. Rotta NT. Paralisia cerebral novas perspectivas terapêuticas. *Jornal de Pediatria.* 2002; 78(1): 48–54.
4. Moura EW, Lima E, Borges D, Amaral P. Fisioterapia: Aspectos clínicos e práticos da Reabilitação, 2. ed. Artes Médicas Ltda. 2010.
5. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, Bax M, Damiano D, *et al.* A report: the definition and classification of cerebral palsy. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2007; (Supl 109): 8–14.
6. Mancini MC, Alves ACM, Shaper C, Figueiredo EM, Sampaio RF, Coelho ZA, *et al.* Gravidade da paralisia cerebral e desempenho funcional. *Brazilian Journal of Physical Therapy.* 2004; 8(3): 253–260.
7. Oliveira AIA, Golin MO, Cunha MCB. Aplicabilidade do Sistema de Classificação da Função Motora Grossa (GMFCS) na paralisia cerebral – revisão da literatura. *Arq. Bras. Ciên. Saúde.* 2010; 35(3): 220–24.
8. Grecco LAC, Tomita SM, Christovão TCL, Pasini H, Sampaio LMM, Oliveira C, *et al.* Effect of treadmill gait training on static and functional balance in children with cerebral palsy: a randomized controlled trial. *Braz. J. Phys. Ther.* 2013; 17(1): 17–23.
9. Rebel MF, Rodrigues RF, Araújo APQC, Corrêa CL. Motor prognosis and current perspectives in cerebral palsy. *Rev. Bras. Cresc. Desenvolv. Hum.* 2010; 20(2): 342– 50.
10. Silva FAL, Silva PLR. Perfil funcional dos pacientes atendidos no setor de fisioterapia do Ambulatório de Deficiência Mental – Casas André Luiz, com o Sistema de Classificação da Função Motora Grossa (GMFCS) e do Inventário de Avaliação Pediátrica de Incapacidade (PEDI). Monografia (Bacharel em Fisioterapia) – Faculdades Metropolitanas Unidas. 2012.
11. Leite J, Prado G. Paralisia cerebral: aspectos fisioterapêuticos e clínicos. *Revista Neurociência.* 2004; 12(1): 41–45.
12. Mancini MC, Fiúza PM, Rebelo JM, Magalhães LC, Coelho ZAC, Paixão ML, *et al.* Comparação do desempenho de atividades funcionais em crianças com desenvolvimento normal e crianças com paralisia cerebral. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2002; 60(2): 446–52.
13. Vasconcelos RLM, Moura TL, Campos TF, Lindquest ARR, Guerra RO. Avaliação do desempenho funcional de crianças com paralisia cerebral de acordo com níveis de comprometimento motor. *Braz. J. Phys. Ther.* 2009; 13(5): 390–397.
14. Assunção MS, Piuco EC, Corrêa ECR, Reis LGK. Coativação, espasticidade, desempenho motor e funcional na paralisia cerebral. *Motriz: Rev. Educ. Fis.* 2011; 17(4): 650–659.
15. Medeiros M. A criança com disfunção neuromotora, a equoterapia e o Bobathna prática clínica. *Revinter.* 2008; 139.
16. Liptak G. Complementary and alternative therapies for cerebral palsy. *Ment. Retard. Dev. Disabil.* 2005; 11: 156–63.
17. Bertoti DB. Effect of therapeutic horseback riding on posture in children with cerebral palsy. *Phys Ther.* 1988; 68: 1505–12.
18. Borges MBS, Werneck MJ, Da Silva ML, Gandolfi L, Pratesi R. Therapeutic effects of a horse-riding simulator in children with cerebral palsy. 2011; 69: 799–804.
19. Lee CW, Kim SG, NA SS. The effects of hippotherapy and a horse-riding simulator on the balance of children with cerebral palsy. *J. Phys. Ther. Sci.* 2014; 26: 423–5.
20. Tsiftoglo K, Mello EMCL, Lando AA, Quintas RHR, Assis SMB. Evidências em equoterapia na paralisia cerebral: Uma revisão de literatura a partir da base Pedro. *Caderno de pós-graduação em distúrbios do desenvolvimento.* 2019; 19(1): 35– 50.
21. Silkwood SDJ, Killian CB, Long TM, Martin KS. Hippotherapy – an intervention to habilitate balance deficits in children with movement disorders: a clinical trial. *Phys. Ther.* 2012; 92: 707–17.
22. Araújo AE, Ribeiro VS, Silva BT. A equoterapia no tratamento de crianças com paralisia cerebral no Nordeste do Brasil. *Fisioter. Bras.* 2010; 11: 4–8.
23. Coimbra AS, Bonifácio TD, Sanches K, Castro MF, Jorge D. A influência da equoterapia no equilíbrio estático e dinâmico: apresentação de caso clínico de encefalopatia não progressiva crônica do tipo diparéticoespástico. *Fisioter. Bras.* 2006; 7: 391–5.
24. Mac'Ków A, Matachowska SM, Demczuk WE, Sidorowska M, Szklarska A. Influence of Neurophysiological Hippotherapy on the Transference of the Centre of Gravity Among Children with Cerebral Palsy. *Ortop. Traumatol. Rehabil.* 2014; 6(6): 581–593.
25. Garner BA, Rigby BR. Human pelvis motions when walking and when riding a therapeutic horse. *Hum. Mov.Sci.* 2015; 39: 121–137.

-
26. Meregliano G. Hippotherapy. *Physical Medicine & Rehabilitation Clinics of North America*. 2004; 15(4): 843-854.
27. Santos SLM. Fisioterapia na equoterapia: análise de seus efeitos sobre o portador de necessidades especiais. *Idéias e Letras*. 2005.
28. Sanches SMN. Equoterapia na reabilitação da meningoencefalopatia: estudo de caso. *Fisioter. Pesqui.* 2010; 17(4): 358-361.
29. Kang H, Jung J, YU J. Effects of hippotherapy on the sitting balance of children with cerebral palsy: a randomized control trial. *Journal of Physical Therapy Science*. 2012; 24(9): 833-836.
30. Butler PB, Saavedra S, Sofranac M, Jarvis SE, Woollacott MH. Refinement, reliability, and validity of the Segmental Assessment of Trunk Control (SATCo). *Pediatr. Phys. Ther.* 2010; 22(3): 246-57.
31. Coster WJ, Mancini MC. Recomendações para a tradução e adaptação transcultural de instrumentos para a pesquisa e a prática em Terapia Ocupacional. *Rev. Ter. Ocup.* 2015; 26(1): 50-7.
32. Pandyan AD, Price CIM, Rodgers H, Barnes MP, Johnson GR. Biomechanical examination of a commonly used measure of spasticity. *Clinical Biomechanics*. 2001; 16(10): 859-865.
33. Teixeira EV, Sassá P, Silva DM. Equoterapia como recurso terapêutico na espasticidade de membros inferiores em crianças com paralisia diplégica. *Rev. Conexão eletrônica*. 2016; 13(1).
34. Brehn M, Almeida GMF. Benefícios da equoterapia na paralisia cerebral: uma revisão da literatura brasileira. *FIEL BULLETIN*. 2015; 85- especial edition-article.
35. Canto AA, Azevedo BCM, Picanças LJ, Silva FLT. Os efeitos da equoterapia no controle postural em crianças com encefalopatia crônica não evolutiva: uma revisão sistemática. *Revista eletrônica Acervo Saúde*. 2017; 17: 62-68.
36. Moraes AG, Silva M, Copetti F, Abreu AC, David AN. Equoterapia no controle postural e equilíbrio em indivíduos com paralisia cerebral: revisão sistemática. *Rev. Neurocienc.* 2015; 23(4): 546-5.

Comunicação dos profissionais de saúde na assistência à pessoa com surdez: revisão integrativa

Communication of health professionals in the care of persons with deafness: integrative review

Ana Carla Silva dos Santos¹

¹Instituto de Formação Assessoria e Pesquisa – IFAP, Pernambuco, Brasil.

Autor correspondente:

Ana Carla Silva dos Santos

anycarl@hotmail.com

Resumo:

Objetivo: Verificar as evidências disponíveis sobre a comunicação dos profissionais de saúde na assistência à pessoa com surdez. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura. Foi realizado levantamento bibliográfico nas bases de dados Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Base de Dados de Enfermagem (BDENF – Enfermagem) e Medical Literature Analyze is and Retrieval System online (MEDLINE), disponíveis na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram utilizadas três palavras-chave indexadas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Profissionais de Saúde, Comunicação, Perda Auditiva, entre o período de 2016 a 2020. **Resultados:** Foram encontrados 111 artigos, dos quais, após aplicados os critérios de elegibilidade, foram selecionados 11 para a amostra final. A análise de conteúdo dos artigos permitiu identificar e caracterizar duas principais categorias: barreiras na comunicação entre os usuários e os profissionais de saúde; inclusão da disciplina linguagem dos sinais na grade curricular dos cursos de saúde. **Conclusão:** Cada cliente tem a sua especificidade, dentro do atendimento realizado pelo profissional de saúde e a comunidade surda não é diferente. O profissional que detém o conhecimento da língua de sinais e segue os princípios do SUS é um profissional completo, por prestar serviços de saúde de forma inclusiva para todos, atendendo às especificidades e necessidade de cada cliente. **Palavras-chave:** Profissionais de saúde; Surdez; Comunicação; Perda auditiva.

Abstract:

Objective: To verify the available evidence on the communication of health professionals in the care of people with deafness. **Methods:** This is an integrative review of the literature. A bibliographic survey was conducted in the Latin American and Caribbean databases on Health Sciences (LILACS), Nursing Database (BDENF – Nursing) and Medical Literature Analyze is and Retrieval System online (MEDLINE), available in the Virtual Health Library (VHL). Three keywords indexed in the Descriptors in Health Sciences (DeCS) were used: Health Professionals, Communication, Hearing Loss, between 2016 and 2020. **Results:** A total of 111 articles was found, of which, after the eligibility criteria were applied, 11 were selected for the final sample. The content analysis of the articles allowed identifying and characterizing two main categories: barriers in communication between users and health professionals; inclusion of the sign language discipline in the curriculum of health courses. **Conclusion:** Each client has its specificity, within the care performed by the health professional and the deaf community is no different. The professional who has the knowledge of sign language and follows the principles of the SUS is a complete professional, for providing health services in an inclusive way for all, meeting the specificities and needs of each client. **Keywords:** Health professionals; Deafness; Communication; Hearing loss.

Introdução

A comunicação é algo indispensável ao ser humano, por estar presente em todos os tipos de interações sociais, podendo ser expressa de forma verbal e/ou não verbal. Para haver a comunicação, a mensagem transmitida tem que ser coerente possibilitando a compreensão do receptor¹.

A perda auditiva pode afetar um ouvido ou ambos, podendo ser classificada como: leve, moderada, grave ou profunda. Na escala de decibéis, a perda auditiva em adultos é equivalente a 40 dB e 30 dB em crianças. As pessoas com surdez comumente têm perda auditiva profunda, não conseguindo ter nenhuma audição².

A Língua de Sinais é universal, sendo comumente conhecida por ser utilizada pela comunidade surda. Por meio da modalidade gestual-visual, a mensagem é produzida pelas mãos e recebida com olhos, apresentando estrutura gramatical diferenciada e características únicas, variando de país para país³.

A Organização Mundial de Saúde (OMS), estima que 466 milhões de pessoas têm perda auditiva incapacitante, sendo 432 milhões de adultos e 34 milhões de crianças. Os países de baixa e média renda possuem o maior quantitativo desses casos, devido à falta de acesso aos serviços adequados de saúde².

O Censo realizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) no Brasil em 2010 identificou que cerca de 9,7 milhões de pessoas possuem deficiência auditiva, sendo 5,3% de homens e 4,9% de mulheres⁴.

A Lei Nº 10.436, de 24 de abril de 2002, regulamentada pelo decreto nº 5.626, de 22 de dezembro de 2005 dispõe sobre a Língua Brasileira de Sinais (Libras), tendo como principais objetivos a garantia por parte do poder público e empresas de serviços públicos o apoio para uso e divulgação da Libras como comunicação para as comunidades surdas do Brasil, além de garantir tratamento e atendimento adequado aos deficientes auditivos no país⁵.

A Portaria Nº 2.073, de 28 de setembro de 2004 instituiu a Política Nacional de Atenção à Saúde Auditiva (PNASA) tem como objetivo prestar assistência aos portadores de deficiência auditiva no Brasil com universalidade, integralidade e equidade nos três âmbitos do Sistema Único de Saúde (SUS), atenção básica, média e alta complexidade garantindo au-

tonomia, proteção, promoção, tratamento e reabilitação para os usuários⁶.

De acordo com o censo realizado pelo IBGE em 2010 no estado de Pernambuco há 523.055 habitantes com algum tipo de deficiência auditiva, destes destacam-se 97.534 pessoas com grande dificuldade e 14.217 pessoas que não conseguem escutar de modo algum⁴.

Por serem minoria na população, os surdos enfrentam problemas quanto à acessibilidade aos serviços públicos, principalmente na área de saúde. O pouco conhecimento dos profissionais de saúde, sobre a Língua Brasileira de Sinais, cria uma barreira na relação profissional-paciente não favorecendo a humanização e integralidade no atendimento⁷.

Considerando a relevância da temática acerca do nível do conhecimento dos profissionais de saúde sobre a linguagem brasileira de sinais, é inegável a contribuição de estudos que busquem disseminar as publicações, em particular, na área de Saúde, para que se possa entender a temática de forma profunda, visando subsidiar e motivar a realização de novas pesquisas, através de dados secundários, aumentando de forma expressiva o número de produções científicas acerca do referido tema.

Diante do exposto, o presente estudo tem como objetivo investigar a comunicação dos profissionais de saúde na assistência a pessoa com surdez, reunindo toda evidência disponível, para responder o seguinte questionamento: Como se dá à comunicação dos profissionais de saúde na assistência a pessoa com surdez?

Métodos

Foram utilizadas as bases de dados referência da literatura de ciências da saúde com acesso livre e gratuito: Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Base de Dados de Enfermagem (BDENF – Enfermagem) e Medical Literature Analysis and Retrieval System online (MEDLINE), disponíveis na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

Para a busca dos artigos, foram utilizadas palavras-chave indexadas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Profissionais de Saúde (Health Personnel, Personal de Salud); Surdez (Deafness, Sordera); Comunicação (Communication, Comunicación); Perda Auditiva (Hearing Loss, Pérdida Auditiva). A estratégia de busca foi realizada

utilizando os descritores associando ao conectivo booleano "AND".

Para organização e síntese dos achados, a pré-seleção dos artigos foi realizada mediante a leitura dos respectivos títulos e resumos, a fim de verificar a adequação aos critérios de inclusão e exclusão.

Os critérios de inclusão estabelecidos na pesquisa foram: textos disponíveis on-line na íntegra; artigos nos idiomas português, inglês e espanhol; estudos que responderam à questão norteadora; artigos publicados nos últimos 5 anos. Como critérios de exclusão: artigos cujo objetivo não estava claro no resumo e/ou não disponível na íntegra; anais de congresso, monografias, artigos pagos, estudos repetidos em uma ou mais bases de dados e documentos institucionais.

Após a consulta às bases de dados e aplicação da estratégia de busca, dois pesquisadores leram todos os resumos, e, após um consenso entre as pesquisadoras, os artigos selecionados foram lidos na íntegra para aprofundar a compreensão e determi-

nar sua inclusão no estudo.

Posteriormente, os artigos selecionados foram descritos e caracterizados de acordo com o título, nomes dos autores, periódico de publicação, ano de publicação, base de dados, objetivos, metodologia empregada, principais desfechos sintetizando os resultados por similaridade do conteúdo.

Por fim, foi realizada a interpretação dos resultados por meio da análise crítica dos estudos revisados, a qual proporcionou a investigação do nível de conhecimento dos profissionais de saúde sobre a língua brasileira de sinais.

Resultado e discussão

O levantamento nas bases de dados eletrônicas identificou 111 artigos. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 11 artigos preencheram de fato os critérios de busca. As bases de dados e respectiva quantidade de artigos encontrados foram de: 33,3% MEDLINE e LILACS, e 16,6% BDNF e IBICS, conforme dados expostos na Figura 1.

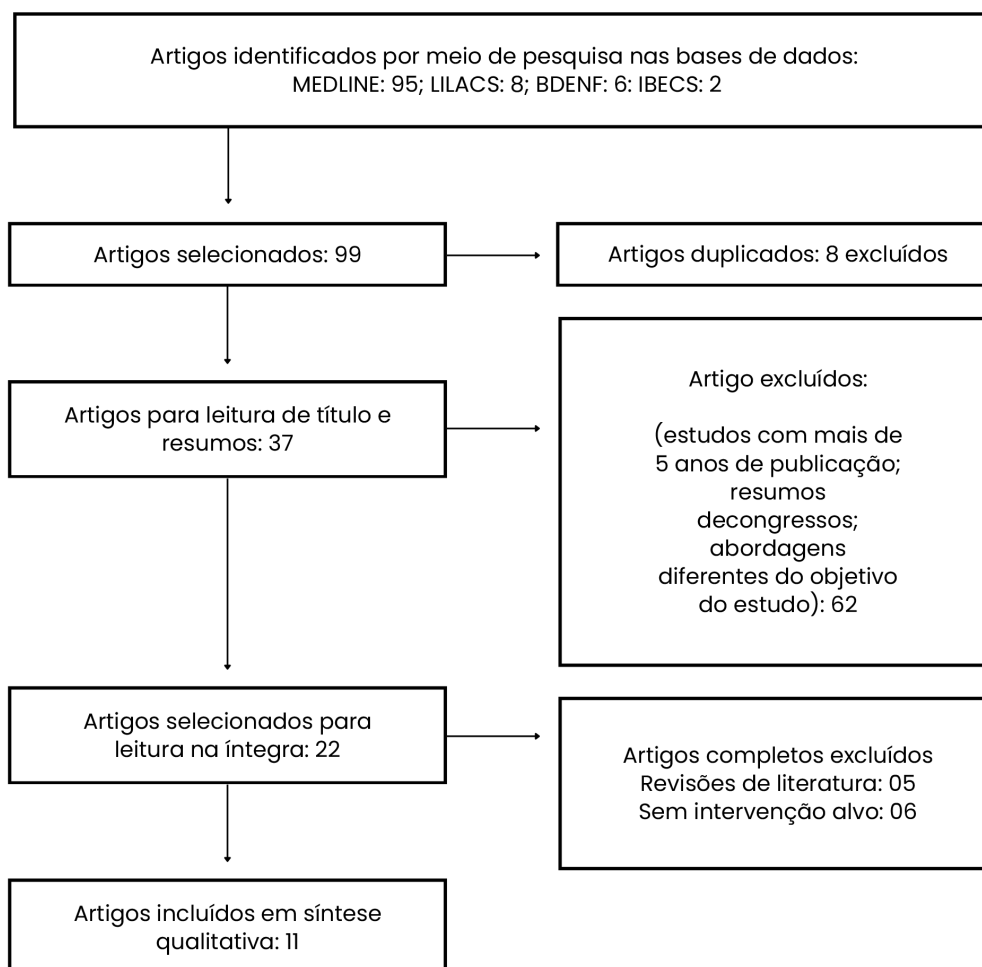


Figura 1. Fluxograma de PRISMA dos estudos contemplados na pesquisa segundo os critérios de elegibilidade.

Com base nas características no que diz respeito à publicação: autores/profissões, local da pesquisa publicação, principais resultados foi possível construir a Tabela 1.

Tabela 1. Distribuição dos artigos de acordo com o autor, ano, profissionais, local e principais resultados.

Autor - Ano	Profissionais	Local da pesquisa	Principais resultados
Fuentes, Bravo, Guillén ⁹	Profissionais de Medicina e Enfermagem.	Serviços de Atenção Básica da Área de Saúde II - Cartagena do Serviço de Saúde de Múrcia por surdos em Cartagena e região.	Os profissionais de enfermagem receberam melhor qualificação em relação aos médicos e profissionais administrativos, no requisito profissionalismo, qualidade no atendimento e humanização.
Santos, Portes ¹⁰	Médicos	Instituto Nacional de Educação de Surdos, situado em Laranjeiras, Rio de Janeiro.	A falta de intérprete e a não utilização da Língua Brasileira de Sinais pelos profissionais de saúde foram percebidas como principais barreiras comunicacionais. A presença de acompanhante ouvinte (73%), uso de mímicas/gestos (68%) estão entre as estratégias mais utilizadas pelos surdos. A maioria dos surdos relataram insegurança após as consultas. Os surdos bilíngues e os oralizados compreenderam melhor o seu diagnóstico e tratamento.
Costa et al. ¹¹	Enfermeiros	Cidade do norte de Minas Gerais.	Mulheres surdas enfrentaram dificuldades na assistência prestada pela equipe de enfermagem durante o período perinatal devido à fatores como: despreparo dos profissionais quanto ao uso da linguagem de sinais; ausência de intérpretes nos serviços; interlocutores que falam rápido demais; e uso de máscaras pelos profissionais dificultando a leitura labial.
Funk, Garcia, Tuller ¹²	Enfermeiros	Hospital de Midwest, Estados Unidos (EUA)	Dificuldades na comunicação em saúde, passividade, vulnerabilidade e frustração com a família.
Fernández-Valdera, Marcía-Seda, Gil-García ¹³	Profissionais de saúde	de Centro Santa Ângela de la Cruz de Salteras em Sevilha/ Espanha.	Acessibilidade e Infraestrutura; Recursos humanos; Tempo; Tratamento recebido.
Vieira, Caniato, Yonemotu ¹⁴	Profissionais de saúde	Comunidade religiosa de um município paulista de médio porte.	Barreiras na comunicação entre os usuários e os profissionais de saúde foram ressaltadas, levando a dificuldades no acesso e dúvidas por parte dos pacientes. A ausência de intérpretes nos serviços foi evidenciada. A presença do acompanhante relatada frequentemente nos atendimentos gerou vínculo entre médico/paciente, prejudicando a privacidade e autonomia do cliente.
Oyama, Terceiro, Parazzi ¹⁵	Enfermeiros	Universidade privada do interior de São Paulo.	A maioria dos docentes tiveram dificuldades em entender e transmitir as informações necessárias aos surdos. Em relação aos pacientes com cegueira, a comunicação verbal não foi relevantemente afetada. O maior déficit foi a dificuldade na utilização da forma não verbal nas inter-relações.

Autor - Ano	Profissionais	Local da pesquisa	Principais resultados
Pereira et al. ¹⁶	Cirurgiões-dentistas	Associação de Surdos de Natal (ASNAT), na cidade de Natal, Rio Grande do Norte.	Os surdos compartilham entre si significados centralizados nas suas necessidades, dificuldades e expectativas ao dirigir-se a um consultório odontológico. 70% dos surdos consideram que os cirurgiões-dentistas não estão preparados para atender usuários com deficiência auditiva.
Sirch, Salvador, Palese ¹⁷	Profissionais trabalham hospital.	que no Associação de surdos do Norte da Itália	Abordagem de pesquisa qualitativa resultou em 4 temas: 1.Experimentando uma vulnerabilidade comum: necessidade de compreensão e sensibilidade recíprocas; 2.Estar fora da zona de conforto: sentir-se discriminado contra mais uma vez; 3.Perceber uma falta de consonância entre cuidados e necessidades; 4.Desenvolver de forma progressiva o senso de desempoderamento. A permanência no hospital expõe os surdos a comunicação e interações prolongadas com provedores de saúde em ambientes sem preparo e projeção.
Morente, Puertos, Carvajal ¹⁸	Enfermeiros	Revisão bibliográfica, pesquisa em 16 bases de dados de produção científica relacionada.	Os profissionais: não usam estratégias de comunicação bem-sucedida, não possuem conhecimentos, não tem habilidades relevantes, alguns se sente inseguros no atendimento, ficam ansiosos, sentem-se impotentes, frustrados, envergonhados e negados. Todos esses fatores interferi diretamente na qualidade do atendimento, levando ao déficit no atendimento, erros na tomada de decisão e falta de confiança.
França et al. ¹⁹	Profissionais da saúde da Estratégia de Saúde da Família.	Rede de atenção primária em saúde de Campina Grande – Paraíba.	Dificuldades destacadas: 1.Comunicação prejudicada, 2.Déficit na formação de recursos humanos para a consulta e no reconhecimento das necessidades de saúde; 3.Infraestrutura inadequada para acolhimento e atendimento ao surdo; 4.Incerteza com relação aos cuidados em saúde prescritos na consulta; 5.Prejuízo na autonomia do paciente.

Para elencar período de publicações das produções científicas sobre a referida temática, foi construída a Tabela 2. Esta possibilitou analisar os estudos correspondentes aos últimos 5 anos, bem como a distribuição durante o período em questão.

Tabela 2. Distribuição dos artigos conforme o ano de publicação.

Ano de publicação	Número de estudos	%
2016	3	27,27%
2017	4	36,36%
2018	2	18,18%
2019	R	18,18%
Total	11	100

Tabela 3. Delineamento dos estudos selecionados na amostra final segundo nível de evidência.

Delineamento	Nível de evidência	Número de estudos	%
Revisão Sistemática	I	0	0
Ensaio Controlado Randomizado	II	0	0
Ensaio Controlado Não Randomizado	III	0	0
Caso Controle ou Estudo de Coorte	IV	0	0
Revisão Sistemática de Estudo Qualitativo ou Descritivo	V	0	0
Estudo Qualitativo ou Descritivo	VI	11	100
Artigo de Opinião ou Consenso de Órgãos Governamentais ou Conselho de Especialidades Médicas	VII	0	0
Total		11	100

Após compreensão das características referentes à publicação e do conteúdo dos artigos selecionados, identificou-se as seguintes categorias: barreiras na comunicação entre os usuários e os profissionais de saúde; inclusão da disciplina linguagem dos sinais na grade curricular dos cursos de saúde.

Barreiras na comunicação entre os usuários e os profissionais de saúde

O ambiente hospitalar deve propiciar ao paciente conforto e segurança, mas quando não consegue alcançar o objetivo proposto, acaba sendo um lugar desconfortável gerando descontentamento dos

usuários no atendimento, devido as dificuldades enfrentadas na comunicação¹⁷.

A comunicação entre os profissionais de saúde e os usuários surdos torna-se cada vez mais distante, visto que o uso de terminologias técnicas e a pouca comunicação dificulta o entendimento. Estudo relata, que a falta de intérprete de libras nos serviços de saúde, a dependência de um familiar durante os atendimentos, a falta de conhecimento dos profissionais sobre noções de Libras, a rapidez com que os profissionais falavam oralmente, as máscaras utilizadas pelos profissionais^{11,16}, a falta de comuni-

cação dos profissionais de Enfermagem para com as puérperas resultou em inúmeras dificuldades e dúvidas para as mães que não sabiam realizar os cuidados aos seus filhos recém-nascidos¹¹. A equipe de enfermagem tem um papel importante no período gestacional salientados pelo pré-natal e o período puerperal, portanto, é impossível que o profissional de saúde cuide ou mantenha outra ação na assistência ao ser humano sem habilidades de comunicação interpessoal.

Ressaltando que, a falta de intérprete, a língua portuguesa escrita, oralização e não utilização da Libras pelos profissionais, se caracterizam como principais barreiras enfrentadas por esse público-alvo¹⁰.

Um estudo realizado em Sevilla, na Espanha, destaca que o desconhecimento dos profissionais de saúde sobre a língua de sinais, bem como a escassez de sinais informativos e de informações são as principais barreiras de comunicação encontradas pelos usuários surdos¹³.

Pesquisa realizada com profissionais de saúde indicam que as barreiras na comunicação para atender os pacientes com surdez estão relacionadas com a falta de preparo para identificar problemas de saúde e interagir com o cliente. Destacam que a falta de oferta de cursos de capacitação em linguagem dos sinais específicos para o atendimento a este público-alvo¹⁹.

Corroborado com o estudo realizado por Pereira *et al*¹⁶ ao entrevistar pacientes surdos com questões referentes ao atendimento e comunicação com cirurgiões dentistas na cidade de Natal, no Rio Grande do Norte – Brasil, foi possível observar que a maior estratégia de comunicação utilizada pelos odontólogos foi a leitura labial (50%) e libras (33,33%). O estudo também revelou a insatisfação dos usuários ao evidenciar que 70% dos entrevistados, consideram estes profissionais como não capacitados para o atendimento de clientes com deficiência auditiva, além de ressaltar que, se houvesse domínio por parte dos profissionais sobre a língua de sinais, as principais necessidades deles seriam atendidas.

A maior barreira enfrentada pelo paciente surdo e o profissional de saúde é a dificuldade de entendimento e/ou comunicação entre ambos, sendo mais presente na ausência dos respectivos acompanhantes¹⁴.

A satisfação dos pacientes está relacionada com atendimento humanizado e com a maneira com que o profissional se porta diante das situações (profissionalismo). Pesquisa realizada com profissionais de enfermagem, obtiveram um índice de aprovação de 91,7% dos pacientes surdos, com relação a outros profissionais de saúde⁹. O vínculo de confiança estabelecido levando ao atendimento das necessidades do paciente, facilita a compreensão entre os profissionais e o usuário do serviço de saúde.

A busca dos usuários surdos nos serviços de saúde é permeada de dificuldades principalmente na comunicação, que acaba prejudicando a assistência prestada¹⁸. O conhecimento dos profissionais em relação a língua de sinais, garante efetividade e um atendimento de qualidade.

Inclusão da disciplina linguagem dos sinais na grade curricular dos cursos de saúde

Para que haja assistência de qualidade, no atendimento de saúde, se faz necessário o reconhecimento do papel da comunicação perante o cliente, visto que, sem ela, não há meios para produzir um atendimento humanizado e competente. A presença do intérprete nos serviços de saúde tem por objetivo suprir a dificuldade na comunicação, porém, muitos estabelecimentos não possuem este profissional, em alguns casos, quando tem o cliente não se sente confortável para expor sua problemática diante do intérprete, tornando o atendimento insatisfatório¹¹.

O conhecimento dos profissionais de saúde e demais categorias que trabalham em clínicas, hospitais, posto de saúde sobre a língua de sinais é a melhor estratégia para o atendimento de qualidade na comunicação com os surdos durante a prestação da assistência ou atendimento. No entanto, a falta de preparo e sensibilização do profissional é uma barreira na prestação do atendimento em saúde eficaz ou satisfatória¹⁸.

O grande déficit de conhecimento dos profissionais de saúde, em relação a comunicação com o paciente surdo, provoca problemáticas quanto a interação e diagnóstico para com estes clientes. A falta de preparo, dos profissionais que trabalham com prestação de atendimento na saúde, provavelmente se dá devido às poucas ofertas de cursos de qualificação ou até mesmo inserção do curso de linguagem de sinais na matriz curricular da gradu-

ação dos profissionais de saúde e demais profissões^{19,15}.

A falta de preparo dos profissionais, durante a graduação ou licenciatura, gera a falta de embasamento teórico-prático, acarretando déficit no atendimento a esta população. Profissionais qualificados têm uma tendência de realizar ou prestar o atendimento em saúde com maior segurança, gerando um impacto positivo para o cliente com deficiência auditiva¹⁵.

O Investimento na qualificação dos profissionais de saúde, não os torna intérpretes, especialistas ou fluentes na língua de sinais, mas possibilita a inclusão e comunicação efetiva, além de respeitar os direitos adquiridos, juridicamente, por essa população¹⁰.

Conclusões

Pode-se concluir que a falta de preparo profissional no atendimento aos pacientes surdos é evidenciada através do não conhecimento dos mesmos acerca da língua de sinais, esse fato gera dificuldades para a realização dos cuidados a saúde e insatisfação por parte do usuário visto que a comunicação não é realizada com eficácia.

Cada cliente possui sua especificidade dentro do atendimento realizado pelo profissional de saúde. A comunidade surda também apresenta suas particularidades, o profissional que conhece a língua de sinais realiza a inclusão, segue os princípios do SUS, gera um atendimento de qualidade realizando os cuidados com precisão. A inclusão da língua de sinais como disciplina obrigatória nos cursos de graduação e a capacitação dos profissionais com cursos de qualificação são duas estratégias importantes que possibilitam o acesso ao conhecimento, qualificação, além de, despertar o interesse dos profissionais e estudantes acerca da linguagem de libras promovendo a quebra das barreiras de comunicação existentes nos serviços de saúde.

Espera-se que através deste estudo ocorra melhorias na assistência e no atendimento aos usuários surdos nos serviços de saúde. Possibilitando satisfação, qualidade, inclusão e integralidade dentro dos preceitos estabelecidos pelo Sistema Único de Saúde.

Referências Bibliográficas

1. Oliveira YCA, Celino SDM, Costa GMC. Comunicação

como ferramenta essencial para assistência à saúde dos surdos. *Revista de Saúde Coletiva*. [Internet]. 2014. [citado 2021 maio 16];2014;25(1):307-320. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S010373312015000100307&script=sci_abstract&lng=pt

2. Organização Mundial de Saúde (OMS). Deafness and hearing loss. 2020 Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/deafness-and-hearing-loss>

3. Chaveiro N, Barbosa MA, Porto, DB, Munari DB, Medeiros M, Duarte SBR. Atendimento à pessoa surda que utiliza a língua de sinais, na perspectiva do profissional de saúde. *Cogitare Enferm*. [Internet]. 2010. [citado 2021 maio 16];15(4):639-45. Disponível em: <https://revistas.ufpr.br/cogitare/article/view/20359>

4. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), 2010. Disponível em: <https://censo2010.ibge.gov.br/noticias-enso?id=3&idnoticia=2170&view=noticia>

5. Brasil. Lei nº 10.436, de 24 de abril de 2002. Dispõe sobre a Língua Brasileira de Sinais – Libras e dá outras providências. *Diário Oficial da União*. Brasília, DF, 24 abril 2002. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/LEIS/2002/L10436.htm

6. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.073, de 28 de setembro de 2004. Institui a Política Nacional de Atenção à Saúde Auditiva. *Diário Oficial da União*. Brasília, DF, 28 setembro 2004. Disponível em: https://www.normasbrasil.com.br/norma/portaria-2073-2004_186909.html

7. Souza MFNS, Araújo AMB, Sandes LFF, Freitas DA, Soares LFF, Vianna RSM, Sousa AAD. Principais dificuldades e obstáculos enfrentados pela comunidade surda no acesso à saúde: uma revisão integrativa de literatura. *Rev. CEFAC*. [Internet]. 2017. [citado 2021 maio 24];19(3):395-405.

8. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na Enfermagem. *Texto Contexto Enferm*. [Internet]. 2008. [citado 2021 maio 24];17(4):758-64.

9. Fuentes PSC, Bravo MM, Guillén MAC. Calidad asistencial percibida y satisfacción de las personas sordas con la atención primaria de un Área de Salud de la Región de Murcia. *Enferm. glob*. [Internet]. 2019 [citado 2021 maio 24]; 18(54):303-322. Disponível em: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1695-61412019000200011&lng=es

10. Santos AL, Portes AJF. Percepções de sujeitos surdos sobre a comunicação na Atenção Básica à Saúde. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. [Internet]. 2019. [citado 2021 maio 15];27:e3124.

11. Costa AA, Vogt SE, Ruas EFG, Holzmann APF, Silva PLN. Welcome and listen to the silence: nursing care from the perspective of deaf woman during pregnancy, childbirth and postpartum. *J. res.: fundam. Care*. [Internet]. 2018. [citado 2021 maio 15];10(1):123-129.

12. Funk A, Garcia C, Mullen T. Understanding the Hospital Experience of Older Adults with Hearing Impairment. *American Journal of Nursing*. [Internet]. 2018. [citado 2021 maio 15];118(6):28-34, 2018. Disponível em: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6649619>

13. Fernández-Valdera C, Marcías-Seda J, Gil-García E. Experiencias de las personas sordociegos sobre la atención sanitaria. *Enferm Clin.* [Internet]. 2017. [citado 2021 maio 15];27(6):375-378. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1130862117300426>
14. Vieira CM, Caniato DG, Yonemotu, B. P. R. Comunicação e acessibilidade: percepções de pessoas com deficiência auditiva sobre seu atendimento nos serviços de saúde. *Rev. Eletron Comun Inf Inov Saúde.* [Internet]. 2017. [citado 2021 maio 16];11(2). Disponível em: <https://www.reciis.icict.fiocruz.br/index.php/reciis/article/view/1139/2114>
15. Oyama SMR, Terceiro FABM, Parazzi LC. Comunicação do Enfermeiro docente na assistência a pessoas cegas e surdas. *CuidArte Enfermagem.* [Internet].2017. [citado 2021 maio 16];11(1):78-85, 2017.
16. Pereira RM, Monteiro LPA, Monteiro ACC, Costa ICC. Percepção das pessoas surdas sobre a comunicação no atendimento odontológico. *Revista Ciência Plural.* [Internet]. 2017 [citado 2021 maio 16];3(2):53-72. Disponível em: <https://periodicos.ufrn.br/rcp/article/view/12738/8990>
17. Sirch L, Salvador L, Palese A. Communication difficulties experienced by deaf male patients during their in-hospital stay: findings from a qualitative descriptive study. *Scand J Caring Sci.* [Internet]. 2017 Jun; [citado 2021 maio 16];31(2):368-377. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27439949/>
18. Morente SB, Puertos PEV, Carvajal PC. Estrategias de comunicación de los profesionales de enfermería con personas sordas o ciegas. *Index Enferm.* [Internet]. 2016 Dez [citado 2021 maio 16];25(4):253-257. Disponível em: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1132-12962016000300007&lng=es
19. França EG, Pontes MA, Costa GMC, França ISX. DIFICULDADES DE PROFISSIONAIS NA ATENÇÃO À SAÚDE DA PESSOA COM SURDEZ SEVERA. *Cienc. enferm.* [Internet]. 2016 Set [citado 2021 maio 26] 22(3):107-116. Disponível em: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95532016000300107&lng=es<http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95532016000300107>

Análise da sobrecarga de trabalho de mães de crianças com deficiência durante a pandemia

Analysis of the work overload of mothers of children with disabilities during the pandemic

Ana Karine das Neves Paz

Karolina Costa Souza

Nathan Willyan Duarte de Mesquita¹

Tayná Ariadne Oliveira de Vasconcelos

Thaís da Silva

Tatiana Romariz Parada Rodrigues¹

Thaís Gontijo Ribeiro²

¹Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – UNICEPLAC.

²Secretaria de Estado da Saúde do Distrito Federal – SES-DF.

Autor correspondente:

Nathan Willyan Duarte de Mesquita

nathanwillyan@gmail.com

Resumo:

Introdução: A imagem da mãe geralmente está relacionada ao cuidado da criança com deficiência, e durante a pandemia por Covid-19, com a necessidade de isolamento social, houve uma mudança na rotina e na sobrecarga das mães por causa dos cuidados com a criança. **Objetivo:** Avaliar a sobrecarga de mães com filhos com deficiência durante a pandemia. **Métodos:** Trata-se de um estudo retrospectivo, transversal, de caráter quantitativo e descritivo, realizado na clínica escola de uma faculdade particular, onde os filhos com deficiência são atendidos pela fisioterapia. Foram coletadas informações socioeconômicas, atividades laborais e aplicada a escala Zarit para avaliar a sobrecarga das mães. **Resultados:** A média de idade das mães foi de 34 anos, a maioria das mães eram solteiras, tinham apenas o filho com deficiência, alta escolaridade e não trabalhavam fora de casa. A sobrecarga do cuidador foi avaliada pela escala Zarit que teve uma média de 28,8 pontos, considerada grave. **Conclusão:** A sobrecarga das mães que possuem filhos com deficiência durante a pandemia, foi considerada grave, situação muito comum pelo fato destas mulheres serem as principais responsáveis pelos cuidados dos filhos com deficiência e terem o trabalho.

Palavras-chave: Cuidadores; Crianças; Covid-19; Qualidade de Vida.

Abstract:

Introduction: The image of the mother is usually related to the care of children with disabilities, and during the Covid-19 pandemic, with the need for social isolation, there was a change in the routine and burden of mothers because of childcare. **Objective:** To evaluate the burden of mothers with children with disabilities during the pandemic. **Methods:** This is a retrospective, cross-sectional, quantitative and descriptive study conducted at the school clinic of a private college, where children with disabilities are assisted by physiotherapy. Socioeconomic information and work activities were collected and applying the Zarit scale to assess the burden of mothers. **Results:** The mean age of the mothers was 34 years, most mothers were single, had only their child with disabilities, high schooling and did not work outside the home. The caregiver burden was evaluated by the Zarit scale had an average of 28.8 points, considered severe. **Conclusion:** The overload of mothers who have children with disabilities during the pandemic was considered serious, a very common situation because these women are primarily responsible for the care of children with disabilities.

Keywords: Caregivers; Child; Covid-19; Quality of Life.

Introdução

A imagem da mãe geralmente está intimamente relacionada ao cuidado da criança com deficiência, por possuir a principal responsabilidade e o comprometimento dos cuidados diários com a criança. Por causa desse vínculo e da demanda excessiva, a mãe sofre uma resignificação das potencialidades do filho e das demandas de sua vida diária, afetando a disposição dessas mães para atividades cotidianas e pessoais¹.

Além da rotina de dedicação quase exclusiva aos cuidados do filho, na maior parte dos casos a mãe também assume as responsabilidades e afazeres da casa, além de cuidar de outros filhos e do marido. Tais demandas podem sobrecarregá-la, e desencadear sintomas de condições clínicas como angústia, estresse, comportamentos desorganizados, entre outros².

As mudanças na rotina provocadas pelo cenário da pandemia por COVID-19 promoveram alterações psicológicas e físicas principalmente nos cuidadores e conseqüentemente em seus filhos. A ansiedade, angústia e insegurança parecem ter impactado na rede de apoio das mães devido principalmente ao distanciamento social, sobrecarregando ainda mais as mães³.

Portanto, pensando no possível impacto que a pandemia poderia gerar para estas mães, o objetivo deste estudo foi avaliar a sobrecarga de trabalho de mães cuidadoras, que possuem filhos com deficiência, durante a pandemia.

Métodos

Trata-se de um estudo transversal, de caráter quantitativo e descritivo. A coleta de dados foi realizada em uma clínica escola de uma faculdade particular do Gama, Distrito Federal, onde são atendidas crianças com deficiências pela fisioterapia, durante o mês de março de 2021.

Foram incluídas todas as mães de crianças que estavam sendo atendidas pela fisioterapia na clínica escola, maiores de 18 anos e que concordaram em participar do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os critérios de exclusão foram: ter cognição inadequada para responder às perguntas da pesquisa e não ter dado continuidade ao atendimento de fisioterapia. Porém, nenhuma mãe foi excluída, e não houve perda

de seguimento do estudo.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE: 40693020.8.0000.5058). A pesquisa foi iniciada apenas após aceite e assinatura do TCLE de todos os participantes.

Foram coletadas informações demográficas e socioeconômicas, como idade da mãe, estado civil, habilidades literárias, renda familiar, as atividades laborais, além do nível de sobrecarga da mãe. Tais avaliações foram avaliadas durante o retorno das atividades de fisioterapia na clínica escola, utilizando da memória das mães para avaliar a sobrecarga antes do início da pandemia e no momento do retorno, após o retorno das atividades rotineiras.

Para avaliar a sobrecarga do cuidador foi aplicada a escala de Zarit, instrumento composto por 22 questões objetivas e subjetivas, incluindo aspectos psicológicos e físicos, vida social, pessoal, financeira, emocional e relações interpessoais. Cada pergunta é pontuada de 0 a 4 (a pontuação 0 corresponde a "nunca", 1 "raramente", 2 "algumas vezes", 3 "frequentemente" e 4 "sempre"), a pontuação final ocorre pelo somatório de todas as perguntas classificando a sobrecarga em leve quando a pontuação é até 14 pontos, moderada entre 15 e 21 pontos e grave acima de 22 pontos⁴.

As análises dos resultados de medidas de tendência central, foram descritas por meio de porcentagem, desvio padrão, e variação mínima e máxima, por meio do programa Excel.

Resultados

Foram recrutadas 14 mães com média de idade de 34 anos $\pm$ 7,22 anos, e a maioria das mães era solteira (57,1%). Em relação às habilidades literárias, 92,7% tinham alta escolaridade e 7,1% média escolaridade. A renda familiar da maioria era de 1 a 3 salários-mínimos (85,7%). Em relação às atividades laborais, 12 mães (85,7%) não trabalhavam fora de casa e as que trabalhavam fora de casa trabalhavam 20 horas semanais em média, variando entre 4 horas e 12 horas diárias (Tabela 1).

Tabela 1. Caracterização da amostra em relação à idade, estado civil, habilidades literárias, renda familiar e atividades laborais.

Variáveis	Frequência (n=14)
Idade (média, desvio padrão), variação (anos)	34±7,22 (22-45)
Estado civil n (%)	
Solteira	8 (57,1)
Casada	4 (28,5)
União estável	1 (7,14)
Divorciada	0
Viúva	0
Habilidades literárias n (%)	
Analfabeta	0
Baixa escolaridade	0
Média escolaridade	1 (7,1)
Alta escolaridade	13 (92,7)
Renda familiar n (%)	
1 a 3 salários-mínimos	12 (85,7)
3 a 5 salários-mínimos	0
5 a 7 salários-mínimos	2 (14,3)
Mais de 7 salários-mínimos	0
Atividades laborais n (%)	
Sim	2 (14,3)
Não	12 (85,7)
Horas trabalhadas (média/semana; dia; variação)	20; 12 (4-12)

Legenda: n (número de indivíduos); % (porcentagem).

Fonte: Própria dos pesquisadores.

Em relação ao auxílio de outras pessoas, 71,4% das mães têm auxílio de alguém da família, dentre essas, 5 mães recebiam auxílio todos os dias da semana, 2 tinham ajuda 3 vezes na semana, 2 uma vez na semana e 3 recebiam uma vez ao mês, 2 mães não recebiam auxílio nenhum. Foi considerado auxílio qualquer ajuda em relação aos cuidados com a criança com deficiência. Em relação aos familiares, 21,4% recebiam auxílio do marido e 21,4% recebiam auxílio de dois tipos de familiares diferentes (Tabela 2).

Tabela 2. Caracterização da amostra em relação ao auxílio que a mãe recebe e de quem recebe auxílio.

Variáveis	Frequência (n=14)
Auxílio da família (%)	
Sim	12 (71,4)
Não	2 (14,3)
Frequência de auxílio em casa (%)	
Todos os dias da semana	5 (35,7)
Três vezes na semana	2 (14,2)
Uma vez na semana	3 (21,4)
Uma vez ao mês	3 (21,4)
Não recebiam auxílio algum	2 (14,2)

Variáveis	Frequência (n=14)
Tipo de familiar (%)	
Marido	3 (21,4)
Dois familiares diferentes	3 (21,4)
Outro(s) filho(s)	2 (14,2)
Pais	1 (7,1)
Irmã(ões)	1 (7,1)

Legenda: n (número de indivíduos); % (porcentagem).

Fonte: Própria dos pesquisadores.

Na avaliação da escala Zarit, a média da pontuação foi de $28,8 \pm 8,71$, com a pontuação máxima de 43 e a mínima de 16, caracterizando as mães em um estado grave de sobrecarga.

Discussão

Em relação às características sociodemográficas de mães que têm filhos com deficiência, um estudo realizado por Oliveira *et al.*² entrevistou mães da Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de Montes Claros-MG, e dentre elas 80% eram donas de casa e uma idade média de $34 \pm 3,27$ anos. Em relação ao grau de escolaridade, 50% das participantes possuíam ensino médio completo, e com relação ao estado civil, a maioria também era casada. A média de idade do atual estudo foi superior quando comparada ao estudo de Oliveira *et al.*², porém a escolaridade foi superior, e a maioria das mães eram solteiras.

Em relação às atividades laborais, apesar de não ter sido abordado o seu impacto após o início da pandemia, apenas se a mãe exercia ou não tais atividades, e 85,7% não exerciam, porém sabe-se que elas podem ter sido impactadas, assim como grande parte da população. Concordando com este ponto, o estudo realizado por Embregts *et al.*⁵, das mães que participaram da pesquisa, 40% pararam temporariamente de trabalhar por causa da pandemia, e outras 40% já não possuíam trabalho remunerado previamente à pandemia. Já considerando as mães que continuaram trabalhando durante a pandemia, o estudo realizado por Kretzler⁶ aplicou um questionário virtual em 101 mães que estavam vivendo a maternidade concomitante ao *homeoffice*, e a maior dificuldade relatada por elas foi a de estabelecer limite entre a maternidade-casa-trabalho (20,11%), além de relatos de que o trabalho em casa estava com um desempenho inferior do que o de costume, impactando negativamente as atividades

laborais. Dessa forma, em ambos os casos, os cuidados com os filhos podem ter gerado uma sobrecarga para as mães durante a pandemia.

Apesar do desafio relacionado às adaptações durante a pandemia, como a dificuldade de suprir as necessidades específicas de seus filhos e a sobrecarga dos cuidados nesse período, 74% das mães relataram haver alguns pontos positivos inesperados em suas vidas e na dos filhos, como uma oportunidade de estarem mais próximos e passarem mais tempo com a família, já que a rotina se tornou menos agitada durante a pandemia.⁷ Portanto, afirma-se que mesmo com a sobrecarga instalada, o fato de não terem um emprego pode não ter mudado por si só a sobrecarga em casa, mas sim a rotina ou trabalharem de casa.

De acordo com Macedo *et al.*⁸, o cuidado de uma mãe com o filho com deficiência, gera uma sobrecarga que vai além das responsabilidades domésticas e de outras atividades mais complexas que já faziam parte do cotidiano, advindas do cuidado com o filho. Essa sobrecarga pode gerar distúrbios físicos agudos e crônicos, além de causar desequilíbrio financeiro e outros fatores psicológicos. A mãe tem o importante papel no cotidiano dos filhos com deficiência, necessitando integrar-se de forma abrangente sobre a situação da criança, auxiliando no tratamento e no desenvolvimento psicossocial da criança⁹. Justifica-se então, a necessidade das mães em permanecerem em casa, abdicando de suas atividades laborais para cuidar dos seus filhos, podendo impactar diretamente em sua qualidade de vida.

Os resultados do estudo de Celik¹⁰ demonstraram que para a maioria das mães, as relações familiares mudaram negativamente durante a pandemia, pois não conseguiram apoio de centros de reabilitação e tiveram que cuidar de seus filhos em casa,

mudando a rotina das crianças, além de com as tarefas domésticas, cuidados pessoais e educativos dos filhos com deficiência. Neste mesmo estudo observou-se que 81,9% das mães enfrentaram dificuldades no cuidado e suporte da criança durante o processo de pandemia, aumentando a sobrecarga de cuidado em 32,02%. Eventualmente essa situação faz com que as mães fiquem exaustas, sugerindo com o atual estudo, que as mães enfrentam estresse, ansiedade e depressão por não ter um auxílio adequado no âmbito domiciliar, piorando então, durante a pandemia.

Considerações finais

A sobrecarga das mães que possuem filhos com deficiência durante a pandemia, foi considerada grave, situação muito comum por estas mulheres serem as principais responsáveis pelos filhos com deficiência e abdicarem muitas vezes de suas vidas sociais, laborais e de lazer. Considerando o número amostral pequeno e a ausência de outras associações de variáveis que não foram coletadas, a validade externa torna-se limitada neste estudo. Porém, compreendendo o impacto que a pandemia por Covid-19 ocasionou nestas mães, torna-se um estudo de relevância por sua contribuição psicossocial, contando com mais estudos com outras metodologias.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver qualquer conflito de interesse.

Referências Bibliográficas

1. Fonseca SC, Carvalho-Freitas MN de, Alves BA. Investigação-ação com mães de pessoas com deficiência intelectual: a redução da sobrecarga como um projeto de vida. *Rev Educ Espec*. 2020;33.
2. Oliveira JF, Finelli LAC. Qualidade de vida de mães com filhos atendidos na APAE de Montes Claros-MG. *Rev Bionorte*. 2014;3(2):30-8.
3. Parente B, Mariano D, Lima G, Carvalho M, Santos M. Saúde mental de crianças e seus cuidadores diante da pandemia da COVID-19. Vol. 1, *Health Residencies Journal - HRJ*. 2020. p. 107-19.
4. Sequeira C, Alberto C. Adaptação e validação da Escala de Sobrecarga do Cuidador de Zarit. *Rev Enferm Ref*. 2010;11(12):9-16. 5.
5. Embregts P, Heerkens L, Frielink N, Giesbers S, Vromans L, Jahoda A. Experience of mothers caring for a child with and intellectual disability during the COVID-19 pandemic in the Netherlands. *Journal of Intellectual Disability Research*. 2021;65(8):760-771.
6. Kretzler MKL. Impactos da pandemia do coronavírus (Covid-19) no trabalho em home office e maternidade: percepção de mães do oeste catarinense. *Univ Fed Da Front Sul*. 2020.
7. Wolstencroft J, Hull L, Warner L, Akthar TN, Mandy W, Skuse D. 'We have been in lockdown since he was born': a mixed methods exploration of the experiences of families caring for children with intellectual disability during the COVID-19 pandemic in the UK. *BMJ Open*. 2021;11(9).
8. Macedo EC, Da Silva LR, Paiva MS, Ramos MNP. Burden and quality of life of mothers of children and adolescents with chronic illnesses: An integrative review. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2015;23(4):769-77.
9. Grossi FR da S, Crisostomo KN, Souza R dos S. Vivências De Mães De Filhos/As Com Deficiência: Uma Revisão Sistemática. *Revista das Ciências da Saúde do Oeste Baiano*. 2016;1(2):134-47.
10. Celik MY. Assessment of Have Problems and Care Burdens of Mothers with Handcapped Children in COVID-19 Pandemic. *Social Work in Public Health*. 2021;36(6):638-646.

Influência da pandemia por Covid-19 na funcionalidade familiar e estresse de mães de crianças com deficiência

Influence of the Covid-19 pandemic on family functioning and stress of mothers of children with disabilities

Nathan Willyan Duarte de Mesquita¹

Rafaela de Sousa do Nascimento¹

Thaís Gontijo Ribeiro²

Mariana Cecchi Salata¹

Tatiana Parada Romariz Rodrigues¹

Karolina Costa Souza

¹Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (UNICEPLAC), Brasília, Brasil.

²Secretaria de Estado da Saúde do Distrito Federal (SES-DF), Brasília, Brasil.

Autor correspondente:

Nathan Willyan Duarte de Mesquita

nathanwillyan@gmail.com

Resumo

Introdução: O isolamento social devido a pandemia por Covid-19 associado às outras mudanças que já podem ocorrer na vida social, laboral, familiar e psicológica da mãe, a principal cuidadora dos filhos com deficiência, pode impactar em alguns aspectos de sua vida. **Objetivos:** Avaliar a funcionalidade familiar e o estresse das mães de filhos com deficiência. **Métodos:** Trata-se de um estudo retrospectivo, transversal, de caráter quantitativo e analítico. Foram incluídas todas as mães com filhos com deficiência que eram atendidos pela fisioterapia em uma faculdade particular e maiores de 18 anos. Foram coletadas informações socioeconômica, sobre atividades laborais e foram aplicadas as escalas Apgar Familiar que avalia a funcionalidade familiar e o Inventário de Sintomas de Stress para Adultos de Lipp (ISSL) antes da pandemia e ainda durante a pandemia, após o retorno das atividades da clínica de fisioterapia. **Resultados:** Foram recrutadas 14 mães, com idade média de 34 anos, a maioria das mães eram solteiras, alta escolaridade e não trabalhavam fora de casa. Em relação ao Apgar Familiar, as mães possuíam uma boa funcionalidade familiar antes e durante a pandemia, sem diferença estatística ($p=0,0739$) e o estresse foi maior durante a pandemia, porém não teve diferença estatística ($p=0,405$). **Conclusão:** A pandemia do Covid-19 não foi capaz de impactar na funcionalidade familiar e no estresse das mães que têm filhos com deficiência, pois estas já possuem elevado nível de estresse, mesmo com uma boa funcionalidade familiar.

Palavras-chave: Cuidador; Relações mãe-filho; Distúrbios neurológicos; Crianças; Covid-19.

Abstract

Introduction: Social isolation due to the Covid-19 pandemic associated with other changes that can already occur in the social, work, family, and psychological life of the mother, the main caregiver of children with disabilities, can impact on some aspects of her life. **Objectives:** To evaluate family functionality and the stress of mothers of children with disabilities. **Methods:** This is a retrospective, cross-sectional, quantitative, and analytical study. All mothers with children with disabilities who were attended by physical therapy at a private college and over 18 years of age were included. Socioeconomic information on work activities was collected and the Family Apgar scales were applied, which assess family functionality and the Lipp Stress Symptoms Inventory for Adults (ISSL) before the pandemic and even during the pandemic, after the return of clinic activities of physiotherapy. **Results:** 14 mothers were recruited, with a mean age of 34 years, most mothers were single, highly educated, and did not work outside the home. Regarding the family Apgar, mothers had good family functionality before and during the pandemic, with no statistical difference ($p=0.0739$), and stress was higher during the pandemic, but there was no statistical difference ($p=0.405$).

Conclusion: The Covid-19 pandemic was not able to impact the family functionality and the stress of mothers who have children with disabilities, as they already have a high level of stress, even with good family functionality.

Keywords: Caregivers; Mother-child relations; Nervous system diseases; Child; Covid-19.

Introdução

A definição do termo “cuidador” é a atribuição que um indivíduo tem sobre a vida de outra pessoa, responsabilizando-se por suas necessidades diárias e funções. Existe uma diferença entre dois tipos de cuidadores, o cuidador formal apresenta um nível de capacitação profissional para desempenhar o seu devido papel, além de receber remuneração por isso, já o informal além de oferecer os seus serviços de forma gratuita, não possuem capacitação e podem ser geralmente um membro da família ou amigo.¹⁻² No contexto desse estudo, as mães se encaixam na definição de cuidador informal e podem ter alguns aspectos de sua vida impactados por este complexo papel.

Quando se trata de filhos com algum tipo de deficiência, seja motora ou cognitiva, a mãe comumente torna-se a principal cuidadora responsável por eles, pois esta pode ter alguma alteração na locomoção, comunicação, interação e na execução das atividades de vida diária, podendo impactar diretamente na rotina da mãe, que precisa adaptar-se às questões financeiras, às relações familiares e no âmbito ocupacional e em todos os outros aspectos de sua vida.^{3,4,5}

Com a nova pandemia do novo coronavírus (Covid-19) iniciada na China em 2019 e no Brasil com o primeiro caso em 26 de fevereiro de 2020⁶⁻⁷, muitas mudanças na rotina dessas famílias ocorreram, com a adoção do isolamento social e o fechamento de instituições que são apoios, como clínicas de reabilitação multiprofissional. Estas mudanças acarretaram a sobrecarga de tarefas domésticas, a falta de emprego e de pessoas que antes assessoraram as necessidades da mãe e da criança.⁸

Nesse sentido, o presente estudo teve como objetivo avaliar a influência da pandemia na funcionalidade familiar e no estresse das mães com filhos com deficiência

Métodos

Trata-se de um estudo transversal, de caráter quan-

titativo e analítico. A coleta de dados foi realizada antes da pandemia usando da memória da mãe para o referido momento prévio e durante o retorno das atividades, ainda durante a pandemia, em uma clínica escola de fisioterapia de uma faculdade particular do Gama, Distrito Federal, onde as crianças com deficiências são atendidas. A coleta de dados foi realizada no mês de março de 2021.

Foram incluídas todas as mães de crianças que estavam sendo atendidas pela fisioterapia na clínica escola, maiores de 18 anos e que concordaram em participar do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os critérios de exclusão foram cognição inadequada para responder às perguntas da pesquisa, não fazer fisioterapia antes da pandemia ou não ter dado continuidade ao atendimento de fisioterapia após o retorno das atividades, durante a pandemia.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE: 40693020.8.0000.5058).

Foram coletadas informações socioeconômicas e demográficas, como: idade da mãe, estado civil, habilidades literárias, residência, renda familiar, informações sobre atividades laborais e auxílio no cuidado com a criança, além da funcionalidade familiar e o estresse da mãe antes e durante a pandemia.

A APGAR familiar é um instrumento constituído por cinco questões para avaliar a funcionalidade de uma família: afetividade, adaptação, companheirismo, capacidade resolutiva e desenvolvimento. Cada questão pode ser respondida dessas formas: 0 – “nunca”; 1 – “raramente”; 2 – “algumas vezes”; 3 – “quase sempre” e 4 – “sempre”. A soma total dos valores obtidos, representam o escore que caracteriza a qualidade da funcionalidade familiar⁹⁻¹⁰.

Para avaliar os sintomas de estresse foi aplicado o Inventário de Sintomas de Stress para Adultos de Lipp (ISSL), no qual avalia os sintomas psicológicos e físicos e sua prevalência e a fase em que se encontra. O questionário é constituído por 53 questões sendo contabilizados 1 ponto a cada “sim”

e zero para cada resposta “não”, o somatório das pontuações classificam o estresse como: a primeira fase (alerta); a segunda fase (resistência e quase-exaustão); e a terceira fase (exaustão)¹¹⁻¹².

As análises dos resultados de medidas de tendência central, foram descritas por meio de porcentagem, desvio padrão, e variação mínima e máxima. A análise estatística realizada antes e durante a pandemia foi realizada pelo teste de Friedman, por tratar-se de uma amostra não normal, considerando nível de significância de 5%.

Resultados

Tabela 1. Caracterização da amostra em relação à idade, estado civil, habilidades literárias, renda familiar e atividades laborais.

Variáveis	Frequência (n=14)
Idade (média, desvio padrão), variação (anos)	34±7,22 (22-45)
Estado civil n (%)	
Solteira	8 (57,1)
Casada	4 (28,5)
União estável	1 (7,14)
Divorciada	0
Viúva	0
Habilidades literárias n (%)	
Analfabeta	0
Baixa escolaridade	0
Média escolaridade	1 (7,1)
Alta escolaridade	13 (92,7)
Renda familiar n (%)	
1 a 3 salários-mínimos	12 (85,7)
3 a 5 salários-mínimos	0
5 a 7 salários-mínimos	2 (14,3)
Mais de 7 salários-mínimos	0
Atividades laborais n (%)	
Sim	2 (14,3)
Não	12 (85,7)
Horas trabalhadas (média/semana; dia; variação)	20; 12 (4-12)

Legenda: n (número de indivíduos); % (porcentagem).

Fonte: Própria dos pesquisadores.

No que se refere ao auxílio foi considerada qualquer ajuda em relação aos cuidados com a criança com deficiência, sendo que 71,4% das mães possuíam algum tipo de auxílio da família, e em relação à frequência, 5 mães recebiam auxílio diário, 2 tinham ajuda 3 vezes semanais, 2 uma vez semanais, 3 recebiam uma vez ao mês e 2 mães não recebiam auxílio nenhum. Em relação ao tipo de familiar, 21,4%

Participaram do estudo todas as mães cujos filhos estavam sendo atendidos na clínica escola, portanto, não houve nenhuma perda amostral de seleção e de seguimento, totalizando 14 mães com média de idade de 34 ± 7,22 anos. A maioria das mães, 57,1%, eram solteira, 92,7% tinham alta escolaridade, considerando o ensino superior completo, a renda familiar da maioria era de 1 a 3 salários-mínimos (85,7%). Em relação às atividades laborais, 12 mães (85,7%) não trabalhavam fora de casa e 14,3% tinham a carga horária de 20 horas semanais, variando entre 4 horas e 12 horas diárias e 85,7% das mães recebiam auxílio financeiro do governo (Tabela 1).

recebiam auxílio do marido, 21,4% recebiam auxílio de dois tipos de familiares como irmã(ão), avós, tias(os), dentre outros, e 14,3% recebiam auxílio dos próprios filhos.

Os valores da escala APGAR familiar foram considerados bons e mantiveram-se em 14,50 antes e durante a pandemia, demonstrando que a pandemia não impactou a funcionalidade familiar destas

mães. Já no resultado da escala ISSL, apesar de não ter sido estatisticamente significativa, houve piora do estresse de 8,50 antes da pandemia para 9,50 durante a pandemia, caracterizando a manutenção de uma fase de exaustão. As escalas APGAR familiar

e Inventário de sintomas de stress para adultos de Lipp (ISSL) antes e durante a pandemia foram analisadas com o teste de Friedman e os resultados não foram estatisticamente significativos, como podem ser visualizados na Tabela 2.

Tabela 2. Análise estatística das escalas APGAR familiar e ISSL (n=14).

Variável (média)	Antes da pandemia	Durante a pandemia	Valor de p
APGAR familiar	14,50	14,50	p=0,073*
ISSL	8,50	9,50	p=0,405*

Legenda: ISSL (Inventário de Sintomas de Stress para Adultos de Lipp), *considerando $p < 0,05$.
Fonte: Própria dos pesquisadores.

Discussão

Em um estudo transversal que avaliou o perfil dos cuidadores de pessoas com deficiência intelectual, com uma amostra de 75 cuidadores, mostrou que a grande maioria era do sexo feminino (82,6%), maioria com faixa etária de 41 a 60 anos e escolaridade reduzida (46,6%) e 46,6% eram casados¹³. Já em outro estudo que avaliou a qualidade de vida de cuidadores de crianças com deficiência, observou uma média de idade de 37 anos, 89,3% dos cuidadores do sexo feminino, 56,3% eram casados e uma escolaridade baixa (30,1%)¹⁴.

No atual estudo, apenas as mães levavam os filhos para os atendimentos de fisioterapia, confirmando a maioria das mães como as principais cuidadoras de crianças com deficiência. Pode-se observar também que a escolaridade dessas mães foi considerada elevada, superior quando comparada aos outros estudos citados, assim como o estado civil diferenciado, já que apresentam em sua maioria solteira.

Além disso, observa-se que a maioria das mães não exerce suas atividades laborais fora de casa, levando a adquirirem auxílio do governo. De acordo com as normas deste benefício, elas não podem ter carteira assinada, o que justifica a exclusividade das mães no cuidado com seus filhos e não investindo em sua carreira profissional¹⁵⁻¹⁶. A presença da mulher no mercado de trabalho é de suma importância para o seu bem-estar psicológico, pelo fato de oferecer autonomia e poder de decisão frente a situações adversas¹⁷.

A boa funcionalidade familiar aqui apresentada, pode estar relacionada a uma renda familiar mais

elevada, além disso, a situação conjugal dos pais também pode influenciar na qualidade da relação com a criança, já que tende a ser melhor quando existe o apoio do cônjuge¹⁸. A presença da figura paterna no compartilhamento dos cuidados com a criança é de extrema importância em prol do seu desenvolvimento e colabora na redução da sobrecarga da mãe¹⁹. Quanto maior o acometimento da deficiência da criança, menor é a possibilidade de a mãe trabalhar, e quando consegue trabalhar, precisa se adaptar e reduzir o período que permanece fora de casa²⁰.

Prestar assistência diariamente a uma criança com deficiência já é considerada uma fonte geradora de estresse e opressão aos cuidadores, uma vez que esses cuidados são constantes, intensos e complexos, limitando a permanência em casa da mãe e impossibilitando os momentos de lazer e vida social²¹⁻²².

Essas questões reforçam os resultados do presente trabalho, já que as mães mantiveram os níveis de estresse antes e durante a pandemia, apesar da boa funcionalidade familiar, justificado pelo fato dessas mães já vivenciavam uma rotina estressante antes da pandemia, mantendo o resultado de exaustão. Demonstra também que essas mães continuaram recebendo o apoio de seus familiares, mesmo frente a essa crise, o que acabou não contribuindo com o aumento significativo dos níveis de estresse. A família é um importante vínculo para o enfrentamento de uma determinada doença crônica, em virtude do suporte concebido um ao outro com intuito de buscar a manutenção do bem-estar coletivo²²⁻²³.

Considerações finais

A mudança de rotina ocasionada pela pandemia por Covid-19 não impactou na funcionalidade familiar e no estresse das mães que têm filhos com deficiência, pois já possuem níveis de estresse elevados em suas rotinas e uma privação de sua vida além dos cuidados de seu filho. Considerando o número amostral pequeno e a ausência de outras associações de variáveis que não foram coletadas, limitaram a validade externa deste estudo.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver qualquer conflito de interesse.

Referências Bibliográficas

- Hlabangana V, Hearn JH. Depression in partner caregivers of people with neurological conditions; associations with self-compassion and quality of life. *J Ment Heal*. 2020;29(2):176–81.
- Spencer L, Potterton R, Allen K, Musiat P, Schmidt U. Internet-based interventions for carers of individuals with psychiatric disorders, neurological disorders, or brain injuries: Systematic review. *J Med Internet Res*. 2019;21(7).
- Macedo EC, Da Silva LR, Paiva MS, Ramos MNP. Burden and quality of life of mothers of children and adolescents with chronic illnesses: An integrative review. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2015;23(4):769–77.
- Pinto RNM, Torquato IMB, Collet N, Reichert AP da S, Neto VL de S, Saraiva AM. Autismo infantil: impacto do diagnóstico e repercussões nas relações familiares. *Rev Gaúcha Enferm*. 2016;37(3):1–9.
- Williams K, Jacoby P, Whitehouse A, Kim R, Epstein A, Murphy N, *et al*. Functioning, participation, and quality of life in children with intellectual disability: an observational study. *Dev Med Child Neurol*. 2021;63(1):89–96.
- World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report – 1; 21 Jan. 2020 [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 20]. p. 1–5. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4
- Ministério da Saúde. Brasil confirma primeiro caso da doença [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 20]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/brasil-confirma-primeiro-caso-de-novo-coronavirus>.
- Fiocruz. Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira. COVID-19 e Saúde da Criança e do Adolescente [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 20]. p. 1–70. Available from: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencao-crianca/covid-19-saude-crianca-e-adolescente/>.
- Mendes-Chiloff CL, Lima MCP, Torres AR, Santos JLF, Duarte YO, Lebrão ML, *et al*. Depressive symptoms among the elderly in São Paulo city, Brazil: Prevalence and associated factors (SABE study). *Rev Bras Epidemiol*. 2018;21(2):1–16.
- Smilkstein G. The family APGAR: a proposal for a family function test and its use by physicians. *J Fam Pract*. 1978;6(6):1231–9.
- Araujo A da S, Pedroso TG. A relação entre emoção expressa e variáveis sociodemográficas, estresse precoce e sintomas de estresse em cuidadores informais de pessoas com transtornos mentais. *Cad Bras Ter Ocup*. 2019;27(4):743–54.
- Lipp, MEN. Manual do inventário de sintomas de stress para adultos de Lipp (ISSL). São Paulo: Casa do Psicólogo, 2000.
- Da Silva RS, Fedosse E. Sociodemographic profile and quality of life of caregivers of people with intellectual disabilities. *Brazilian J Occup Ther*. 2018;26(2):357–66.
- Pereira BR da S, Cabral KDS, Carvalho VP da S, Calado DB, Gonçalves CFG, Sá AKL de, *et al*. Conhecimento Da Qualidade De Vida De Cuidadores De Crianças Com Deficiência / Knowledge of the Quality of Life of Caregivers of Children With Disabilities. *Brazilian J Dev*. 2020;6(9):71449–60.
- Dias FM, Berger SMD, *et al*. Mulheres guerreiras e mães especiais? Reflexões sobre gênero, cuidado e maternidades no contexto de pós-epidemia de zika no Brasil. *Physis Rev Saúde Coletiva*. 2020;30(4):1–25.
- Instituto Nacional do Seguro Social. Solicitar Benefício Assistencial à Pessoa com Deficiência (BPC/LOAS) [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 23]. Available from: <https://www.gov.br/pt-br/servicos/solicitar-beneficio-assistencial-a-pessoa-com-deficiencia>.
- Possatti IC, Dias MR. Multiplicidade de papéis da mulher e seus efeitos para o bem-estar psicológico. *Psicologia: Reflexão e Crítica*. 2002;15(2):293–301.
- Oliveira DAS, Ferreira M dos S, Neto JLC. Análise de Fatores Sociodemográficos de Duplas Cuidador-Criança/Adolescente com Deficiência: Um Estudo Caso-Controlado. *Rev Bras Educ Espec*. 2018;24(3):389–406.
- da Cruz TAR, de Souza Santos EM, da Silva FC, da Silva Reis MC, da Silva ÂCD. Sociodemographic profile and participation in the daily care of children with microcephaly. *Brazilian J Occup Ther*. 2019;27(3):602–14.
- Pereira-Silva NL, Dessen MA, Barbosa AJG. Ajustamento Conjugal: Comparação entre Casais com e sem Filhos com Deficiência Intelectual. *Psico - USF*. 2015;20(2):297–308.
- Cerqueira MMF, Alves R de O, Aguiar MGG. Experiences in the therapeutic itineraries of mothers of children with intellectual disabilities. *Cienc e Saúde Coletiva*. 2016;21(10):3223–32.
- Christmann M, Marques MA de A, Rocha MM da, Carreiro LRR. Estresse Materno E Necessidade De Cuidado Dos Filhos Com Tea Na Perspectiva Das Mães. *Cad Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvol*. 2017;17(2):8–17.
- Machado BM, Dahdah DF, Kebbe LM. Caregivers of family members with chronic diseases: Coping strategies used in everyday life. *Brazilian J Occup Ther*. 2018;26(2):299–313.
- Salvador M dos S, Gomes GC, Oliveira PK de, Gomes VL de O, Busanello J, Xavier DM. Strategies of Families in the Care of Children With Chronic Diseases. *Texto & Context - Enferm*. 2015;24(3):662–9.

A nutrição como medida preventiva para o câncer

Nutrition as a Preventive Measure for Cancer

Ricardo Junior de Amorim¹

¹Faculdade do Futuro (FAF), Minas Gerais, Brasil.

Autor correspondente:

Ricardo Junior de Amorim

juniorricardo901@gmail.com

Resumo:

Objetivo: Realizar um levantamento bibliográfico a cerca da importância da nutrição como possível medida preventiva de neoplasias. **Métodos:** Revisão integrativa de literatura utilizando as bases de dados Lilacs, Google Acadêmico, BVS e Scielo, referente ao período de 2013 a 2018. **Resultados:** 15 artigos foram analisados, demonstrando a influência da alimentação na incidência de neoplasias e sua participação na prevenção de cânceres. **Conclusão:** O presente trabalho apresentou a relação da alimentação, tipos de alimentos e o aparecimento e prevenção dos cânceres.

Palavras-chave: Prevenção, Câncer, Nutrição.

Abstract

Objective: This study aims to demonstrate the efficacy of nutrition to prevent neoplasia. **Methods:** Integrative literature review using the Lilacs, Google Scholar, BVS and Scielo databases for searching papers published in the last 5 years. **Results:** After analysis of 15 articles, it was observed that alimentation has a great influence on the appearance and prevention of neoplasias. **Conclusion:** The present study demonstrated that inadequate diet plays an important role in the appearance of certain types of cancers, and adequate diet may help to prevent it.

Keywords: Prevention, Cancer, Nutrition.

Introdução

O processo de proliferação celular é uma característica comum em diferentes tecidos de nosso corpo. Entretanto, mediante alguns fatores extrínsecos ou intrínsecos como: taxa de envelhecimento populacional, o processo de industrialização dos itens de consumo, a mudança repentina no hábito alimentar e de vida da população, alteração hormonais ou até mesmo ligados a genética, as células podem desenvolver alterações em seu processo proliferativo provocando a geração de células filhas modificadas e incapaz de controlar seu processo proliferativo de maneira adequada (HYPPOLITO e RIBEIRO, 2014).

O crescimento das células cancerosas é diferente do crescimento das células normais. As células cancerosas, em vez de sofrerem apoptose ou outro processo de morte, continuam proliferando incontrolavelmente, formando novas células anormais. As células se dividem de forma rápida, agressiva e incontrolável, espalhando-se para outras regiões do corpo – ocasionando transtornos funcionais, tendo

em conta que, são inúmeros organismos vivos que podem apresentar anormalidade no crescimento celular em qualquer estágio da vida.

De acordo com Bogliolo (2016):

[...] O câncer é doença complexa caracterizada por multiplicação celular descontrolada em consequência de alterações em genes cujos produtos controlam a divisão, a diferenciação e a morte das células. A maioria dos cânceres resulta de danos ou alterações acumulados no genoma ao longo da vida dos indivíduos.

O câncer é o nome genérico atribuído a um grupo de mais de 200 doenças. Embora existam muitos tipos de câncer, todos começam devido ao crescimento anormal e fora de controle das células, o que também é conhecido como neoplasia (SBC, 2018).

A dificuldade enfrentada no estudo das neoplasias é a sua definição, tendo em vista que, ela se baseia na morfologia e na biologia do processo tumoral. Desse modo, Pérez-Tamayo, (1987); Robbins, (1984) *apud* Ministério da Saúde (2013) desenvolveram a

definição mais bem aceita no ponto de vista científico, sendo assim, “neoplasia é uma proliferação anormal do tecido, que foge parcial ou totalmente ao controle do organismo e tende à autonomia e à perpetuação, com efeitos agressivos sobre o hospedeiro”.

As neoplasias podem ser benignas ou malignas e compreendem todos os casos de crescimento exagerado de um tecido, em consequência do processo proliferativo das células de maneira inadequada. Na prática, sabe-se que o termo neoplasia é pouco utilizado, sendo mais comum os termos “tumor benigno”, “tumor maligno” ou “câncer” para determinar a sua existência. Deste modo, todo tumor e todo câncer são formas de neoplasia. (INCA, 2011).

As neoplasias podem ser classificadas em benignas e malignas. As neoplasias benignas têm seu crescimento organizado, lento e apresentam limites nítidos, elas não são capazes de se estender para outros tecidos do corpo, porém, podem comprimir tecidos adjacentes. Alguns exemplos de neoplasias benignas são: o lipoma (que tem origem no tecido gorduroso), o mioma (que tem origem no tecido muscular liso) e o adenoma (tumor benigno de origem glandular). Já as neoplasias malignas ou tumores malignos, por sua vez, manifestam um maior grau de autonomia e são capazes de invadir outros tecidos (metástases) e, por fim, causar a morte do hospedeiro (INCA, 2011).

De acordo com Jemal *et al.*, (2014), os principais fatores de riscos para o câncer são: os poluentes ambientais, tabagismo, dieta e obesidade, carcinógenos ocupacionais, infecções e hábitos reprodutivos. A variação da evolução do tumor maligno depende do tempo de exposição ao fator de risco, ao desenvolvimento do tumor maligno, e da aparição das manifestações clínicas (JEMAL *et al.*, 2014).

“Estima-se, para o Brasil, biênio 2018-2019, a ocorrência de 600 mil casos novos de câncer, para cada ano. Excetuando-se o câncer de pele não melanoma (cerca de 170 mil casos novos), ocorrerão 420 mil casos novos de câncer” (INCA, 2017). De acordo com a estimativa do INCA os mais frequentes serão o câncer de próstata (68 mil), em homens, e mama (60 mil), em mulheres. Os tipos de câncer mais incidentes (excetuando os cânceres de pele não melanoma) em homens serão próstata (31,7%), pulmão (8,7%), intestino (8,1%), estômago (6,3%) e cavidade

oral (5,2%). Nas mulheres, os cânceres de mama (29,5%), intestino (9,4%), colo do útero (8,1%), pulmão (6,2%) e tireoide (4,0%) figurarão entre os principais (INCA, 2017).

Tais incidências seriam justificadas em decorrência da taxa de envelhecimento populacional crescente, o processo de industrialização dos itens de consumo e a mudança repentina no hábito de vida da população (HYPPOLITO e RIBEIRO, 2014).

Entretanto, crescem evidências que os hábitos alimentares ao longo da vida interferem diretamente na propensão ao desenvolvimento de câncer. Mondini e Monteiro (1994) *apud* Santos *et al.* (2014) corroboram em seus estudos que “uma alimentação balanceada em quantidade, qualidade e variedade promove a manutenção e recuperação da saúde. Além disso, afirmam também a evidenciada relação entre a alimentação inadequada e o aparecimento de anormalidades celulares”.

Este trabalho teve como finalidade realizar um levantamento na bibliografia existente acerca da importância de uma alimentação adequada na prevenção de neoplasias, evidenciando quais alimentos são benéficos à saúde humana e quais trazem prejuízos e estão diretamente associados ao aparecimento de neoplasias e patologias crônicas.

Método

Utilizamos para construção deste trabalho, a metodologia de revisão bibliográfica do tipo integrativa. Esse método tem a finalidade de reunir e sintetizar resultados de pesquisas sobre um determinado tema ou questão, de maneira sistemática e ordenada, cuja busca por estudos científicos considera critérios de inclusão e exclusão explícitos, avaliação da qualidade metodológica, e na quantificação das publicações aplicam-se técnicas estatísticas contribuindo para o aprofundamento do conhecimento do tema investigado utilizando as seguintes etapas: investigação do problema, coleta e avaliação dos dados, análise e interpretação dos dados coletados e apresentação dos resultados (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

A periodização do estudo foi estabelecida entre os anos de 2013 e 2018, e a busca dos artigos realizada nas bases de dados da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências

da Saúde (LILACS) e Google Acadêmico. Para acessar os artigos publicados nas referidas bases de dados, foi realizada uma consulta com os descritores "Prevenção" (Q000517) e "Câncer" (D009369) e "Nutrição" (D000066888) que podem ser encontrados no DESCs da Bireme.

A coleta das informações foi realizada pelos pesquisadores no período de 12 de fevereiro a 18 de Março de 2018, em diferentes horários e dias da semana. Foram encontrados um mil e cinquenta (1.050) artigos, que foram submetidos aos seguintes critérios de inclusão: estudos publicados entre Janeiro de 2013 a março de 2018, no idioma Português, realizados no Brasil ou exterior que tratasse da nutrição como medida para prevenção ao câncer em humanos, artigos gratuitos, texto completo. Nesta primeira seleção, vinte e cinco (25) artigos foram escolhidos, indexados e devidamente conceituados conforme critérios definidos pela fundação Coor-

denação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), do Ministério de Educação. Seleccionamos artigos que continham classificação de Qualis A1; A2; B1, B2, B3, B4 e B5.

Em seguida, foram incrementados os critérios de exclusão: estudos repetidamente encontrados em mais de uma base de dados, que não tinham a nutrição como forma de prevenção ao câncer, artigos que não estivessem disponíveis gratuitamente e na íntegra, que foram publicados em período diferente ao estabelecido e descrito previamente, e que apresentavam Qualis inferior a A e B. Foram incluídos manualmente documentos e publicações em portais do INCA (Instituto Nacional do Câncer), OMS e artigos da Revista Brasileira de Cancerologia seguindo os mesmo critérios de inclusão. Um resumo esquemático da metodologia aplicada neste trabalho pode ser verificado no organograma apresentado na Figura 1.

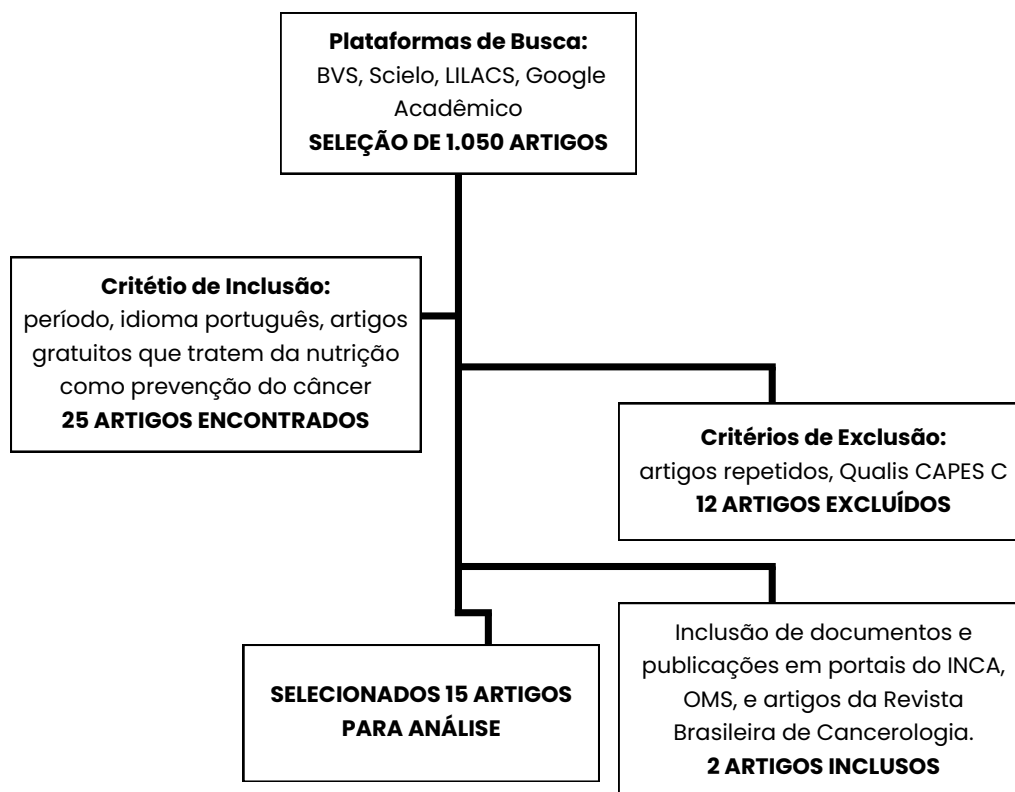


Figura 1: Organograma Instrumental

Os resultados da análise foram compilados em uma planilha (Tabela 1) evidenciando o título do artigo, autores, nome da revista, e a classificação Qualis CAPES de cada periódico. Diante dos achados, foi realizada leitura minuciosa dos resultados das pesquisas na busca de evidências sobre o consumo de alimentos na prevenção ao câncer.

Resultados

Foram identificados 25 artigos referentes ao tema proposto e dentro dos critérios de inclusão do período de 2013 a 2018 dos quais somente treze atenderam os critérios desejados, sendo incluído 2 artigos da Revista Brasileira de Cancerologia e documentos

e publicações em portais do INCA, OMS, globalizando um total de 15 artigos que encontram-se referenciados no Tabela 1. Incluímos materiais do INCA e OMS por serem instituições tradicionais e de refe-

rência em saúde, bem como o da Revista Brasileira de Cancerologia, por ser uma revista do governo federal, sob controle do INCA.

Tabela 1. Artigos por nome, autor, revista e Qualis CAPES.

Título	Autores	Revista	Qualis CAPES
Efeito do exercício físico e da nutrição na prevenção do câncer	MUNHOZ <i>et al.</i>	Revista odontológica de Araçatuba	B5
Nutrigenômica/ nutrigenética na elucidação das doenças crônicas	VALENTE <i>et al.</i>	HU Revista	B3
Importância da nutrição na prevenção e no tratamento de neoplasias	HYPPOLITO e RIBEIRO.	Interciência & Sociedade	B5
Soja: Alimento funcional na prevenção do câncer de mama	SANTOS <i>et al.</i>	Revista Funec Científica	B5
Influência de uma alimentação saudável para longevidade e prevenção de doenças	GUIMARÃES e OLIVEIRA.	Interciência & Sociedade	B5
A influência de hábitos e estilo de vida no surgimento de neoplasias malignas - uma revisão de literatura	HENDGES <i>et al.</i>	Revista Destaques Acadêmicos	B4
Antioxidante licopeno na prevenção do câncer: uma revisão da literatura	SANTOS <i>et al.</i>	Revista Científica online F. Atenas	B5
O Açaí na prevenção e tratamento do câncer	BAILONA <i>et al.</i>	Revista Científica online F. Atenas	B5
Alimentos funcionais: Benefícios da linhaça para prevenção e promoção de saúde	PIEROTTO F.M. ROSSI C.R.	Revista Iniciação, ciência e cultura Universidade La Salle	B1
Educação em saúde e ações de autocuidado como determinantes para prevenção e controle do câncer	SOUZA M.G.G, SANTOS	Revista de Pesquisa Cuidado é Fundamental Online	B2
Aleitamento materno como fator de proteção para o câncer de mama: Conhecimento das mulheres atendidas pelo Banco de leite de um hospital universitário	FREIRE, C.P.D.	Revista de Ciências da saúde	B3

Título	Autores	Revista	Qualis CAPES
O câncer na região sul do Brasil e a correlação com hábitos alimentares: causas e prevenção	NIMER, S.F.C.	Revista de Saúde e Medicina de Brasília	B4
Matriz de ações de alimentação e nutrição na Atenção Básica de Saúde: referencial para a formação do nutricionista no contexto da educação por competências	JUNQUEIRA e COTA	Ciência e saúde coletiva	B1
Considerações sobre a Relação entre o Consumo de Bebidas muito Quentes e Câncer: Café e Chá-Mate em Foco	RANGEL <i>et al.</i>	Revista Brasileira de Cancerologia	B4
Efeito da Atividade Educativa "Armazém da Saúde" Promoção da Alimentação Saudável e Prevenção de Câncer no Ambiente de Trabalho	PIMENTA <i>et al.</i>	Revista Brasileira de Cancerologia	B4

Dos artigos encontrados, classificamos conforme sua nota no QUALIS (Tabela 2) que pode ser encontrada na plataforma Sucupira. Encontramos 0 artigos Qualis A, 5 artigos Qualis B1-B3, 10 artigos B4-5.

Tabela 2. Periódicos utilizados no estudo segundo critérios de avaliação da CAPES (SUCUPIRA, Plataforma).

Revistas:	Qualis CAPES	Quantidade
Ciência e saúde coletiva	B1	1
Revista Iniciação, ciência e cultura Universidade La Salle	B1	1
Revista de Pesquisa – Cuidado é Fundamental online	B2	1
HU REVISTA	B3	1
Revista de Ciências da saúde da UFMA	B3	1
Revista Brasileira de Cancerologia	B4	2
Revista de Saúde e Medicina de Brasília	B4	1
Revista Destaque Acadêmico	B4	1
Interciência e sociedade	B5	2
Revista científica online Faculdade Atenas	B5	2
Revista Odontológica de Araçatuba	B5	1
Revista Funec Científica	B5	1

Se separarmos por ano de publicação os artigos encontrados (Figura 2), podemos perceber que em comparação ao ano de 2013, onde somente um artigo foi publicado relatando o tema, o número de publicações em anos posteriores manteve-se aumentado, com maior número no ano de 2014.

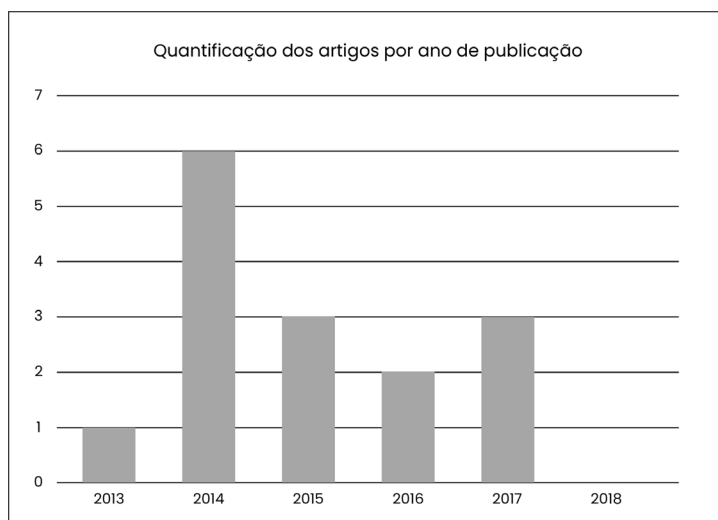


Figura 2. Quantificação dos artigos por ano de publicação.

Percebe-se (Figura 3) que, quanto à área de conhecimento, a que mais se dedica ao tema é a nutrição, com 11 artigos publicados. Em seguida, a enfermagem com 2 artigos, a medicina e a ciências biológicas empatam com apenas 1 artigo cada.

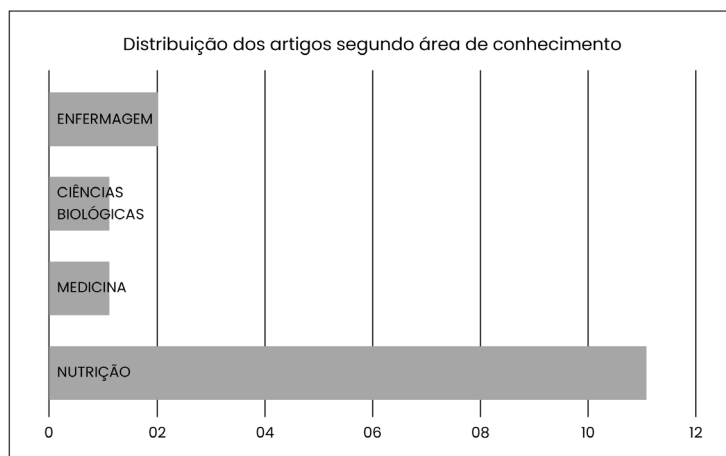


Figura 3. Distribuição dos artigos por área de conhecimento.

Discussão:

De acordo com o INCA (2011), o câncer se encontra entre as doenças não transmissíveis responsáveis pela mudança do perfil de adoecimento da população brasileira. Alguns fatores como a exposição a agentes cancerígenos; padrões de vida adotados referentes à alimentação, trabalho e consumo, fatores ambientais (agentes químicos, físicos e biológicos) e processo de industrialização cada vez mais intenso explicam a participação do câncer nesta variação constante de perfil.

Além do mais, as últimas décadas foram períodos de grandes transformações nas causas de mortali-

dade e morbidade, em conjunto com outras transformações demográficas, sociais e econômicas, devido ao fenômeno conhecido como, transição epidemiológica ou mudança do perfil epidemiológico. Englobado por três mudanças básicas: o aumento da morbimortalidade por doenças e agravos não transmissíveis e por causas externas, deslocamento da carga de morbimortalidade dos grupos mais jovens para grupos mais idosos, transformação de uma situação em que predomina a mortalidade, para outra na qual a morbidade é dominante, com grande impacto para o sistema de saúde (INCA, 2011).

Possivelmente, esse fenômeno pode ser explicado em correlação com o Figura 2, onde no ano 2014 houve um índice elevado de publicação, de certa forma essa crescente pode estar interligada com o aumento no número de casos de câncer. Porém, o que atrai a atenção, é a variação ocorrida nesse período em relação aos anos seguintes, onde os índices deram uma recaída significativa e em seguida aos anos posteriores pouco diferiu.

Consequentemente, o Figura 3 deixou evidente que apenas profissionais da área da nutrição estão demonstrando interesse no tema em questão em resultado dos dados obtidos, deixando a hipótese que as demais áreas ainda precisam se conscientizar e aprofundar mais nas pesquisas adquirindo mais conhecimento sobre o assunto e assumir o papel assistencial na educação em saúde frente a comunidade e em prol da coletividade.

A Estimativa 2018 do INCA demonstra o perfil de um país que possui os cânceres de próstata, pulmão, mama feminina e cólon e reto entre os mais incidentes, da mesma forma, apresenta altas taxas para os cânceres do colo do útero, estômago e esôfago. Podendo ainda, apresentar índice altíssimo de câncer para o biênio 2018-2019, atingindo um total de 600 mil novos casos, sendo que uma parcela desse total é de câncer de pele não melanoma (cerca de 170 mil casos novos).

O perfil de ocorrências de câncer varia de região para região, e diversifica muito correlacionando quantidade e magnitude, tendo em vista que, muitos tipos acentuam-se em alguns estados e em outros possuem índices menos consideráveis. Essa discrepância se dá pelo hábito de vida populacional, cultura e desenvolvimento de cada região. Por exemplo, as regiões sul e sudeste concentram 70% da ocorrência de casos novos, enquanto as demais só incorporam 30%, sendo que, é na região sudeste, que se encontra quase a metade dessa incidência (INCA, 2018)

Nas regiões sul e sudeste, o padrão da incidência mostra a prevalência dos cânceres de próstata e de mama feminina, assim como os cânceres de pulmão e de intestino. No entanto, a região centro-oeste, mesmo assemelhando-se, engloba em seu perfil cânceres de colo do útero e de estômago entre os mais incidentes. Já nas regiões norte e nordeste, apesar de também apresentarem os cânceres de

próstata e mama feminina entre os principais, a incidência dos cânceres do colo do útero e estômago tem impacto considerável. Por fim, a região norte é a única do país onde as taxas dos cânceres de mama e do colo do útero entre mulheres se equivalem (INCA, 2018).

São esperados para o biênio 2018-2019, 68.220 casos novos de câncer de próstata para cada ano no Brasil de acordo com a estimativa 2018 de incidência de câncer no Brasil do INCA. Esses dados apresentam um risco estimado de 66,12 casos novos para cada 100 mil homens. Estima-se também, 59.700 casos novos de câncer de mama, para cada ano, viabilizando o risco aproximado de 56,33 casos a cada 100 mil mulheres. O Câncer de cólon e reto aparece em terceiro lugar como o mais frequente em homens e o segundo entre as mulheres, segundo o INCA (2018) são computados o registro de 17.380 casos novos de câncer de cólon e reto em homens e 18.980 em mulheres para cada ano, equivalendo a um risco estimado de 16,83 casos novos a cada 100 mil homens e 17,90 para cada 100 mil mulheres.

Contudo, são esperados 6.150 casos novos de câncer do ovário, para cada ano do biênio 2018-2019, com um risco estimado de 5,79 casos a cada 100 mil mulheres é o oitavo mais incidente. Por fim, aparece o câncer de pele não melanoma que é o mais incidente em ambos os sexos prevalecendo com números altíssimos, sendo 85.170 casos novos de câncer de pele não melanoma entre homens e 80.410 nas mulheres para cada ano. Os números indicam um risco estimado de 82,53 casos novos a cada 100 mil homens e 75,84 para cada 100 mil mulheres (INCA, 2018).

Outros fatores importantes que estão diretamente associados ao risco eminente de desenvolverem câncer são os agentes infecciosos (bactérias e vírus), como: *Helicobacter pylori*, HPV (Papilomavírus Humano), HBV (Vírus da hepatite B) e HCV (Vírus da hepatite C) são importantes agentes infecciosos causadores de câncer (JEMAL *et al.*, 2014).

De acordo com Jemal *et al.*, (2014), a infecção pela bactéria *Helicobacter pylori* é responsável por quase 90% dos cânceres de estômago em todo o mundo e por aproximadamente 33% de todos os casos de câncer associado a infecções. Já o papiloma vírus humano (HPV) causa 28% de todos os cânceres associados a infecções no mundo. A infecção

persistente pelo HPV é responsável por quase todos os cânceres de colo do útero e por inúmeros outros cânceres: vulva (43%), vagina (70%), ânus (88%), pênis (50%) e orofaringe (26% em todo o mundo, porém mais de 50% na América do Norte, na Austrália e na Europa Setentrional).

A alimentação como medida preventiva ao câncer

A busca pelo bem estar físico e mental, saúde e longevidade fizeram com que a população procurasse por mais exercícios físicos e dietas capazes de moldarem o corpo a seu bem-querer, para isso hábitos alimentares estão sendo transformados e modelados a cada dia, no entanto a alimentação inapropriada além de desfavorecer a saúde pode causar inúmeras doenças degenerativas e crônicas principalmente o câncer.

Hendges *et al.* (2013) sustentam em seu estudo que:

[...] as evidências da literatura apontam para a nutrição como um dos principais determinantes modificáveis do câncer. Apesar de ser um assunto ainda polêmico e em estudo, há dados suficientes na literatura para recomendar-se a diminuição da ingestão de carne vermelha e o aumento do consumo de peixes, frutas, verduras e legumes, principalmente na prevenção do câncer digestivo e colorretal.

A Sociedade Brasileira de Cancerologia (SBC, 2018) corrobora isso quando pressupõe que a alimentação tem papel fundamental na prevenção do câncer, o presidente da SBC, Dr. Robson Moura ressalta que “determinados fatores da dieta, como ingestão de alimentos processados e gordurosos, obesidade, sedentarismo, tabagismo e uso abusivo de álcool são responsáveis por aproximadamente 30% dos cânceres”. Sendo assim, “estudos da Organização Mundial da Saúde (OMS) evidenciam que uma dieta balanceada, desde a infância, à base de frutas, legumes e grãos integrais, por exemplo, pode prevenir metade das mortes por doenças cardiovasculares e 1/3 das causas por câncer”.

Dr. Robson Moura (SBC, 2018) ainda ressalta que alimentos considerados anticâncer trabalham em harmonia com o organismo oferecendo proteção a células saudáveis contra o câncer e citando uma lista de alimentos que são considerados anticâncer, como: frutas e vegetais – maçãs, uva, brócolis, couve, e outros vegetais folhosos verde-escuros ajudam na proteção para os cânceres de pulmão, cólon, mama, próstata, boca e estômago; fibras –

arroz integral, abóbora, chia, aveias cruas são protetores para o câncer do intestino grosso; legumes e grãos – tomate, feijões, ervilhas, lentilhas ajudam na prevenção do câncer de estômago e pâncreas.

De acordo com o INCA (2018) a “alimentação e a nutrição inadequadas são classificadas como a segunda causa de câncer que pode ser prevenida. São responsáveis por até 20% dos casos de câncer nos países em desenvolvimento, como o Brasil, e por aproximadamente 35% das mortes pela doença”. No entanto, afirmam que uma dieta adequada rica em frutas, legumes, verduras, cereais integrais, feijões e outras leguminosas, e pobre em alimentos ultraprocessados, como aqueles prontos para consumo ou prontos para aquecer e bebidas açucaradas, podem prevenir de 3 a 4 milhões de casos novos de câncer a cada ano no mundo.

Segundo o INCA (2017) uma alimentação rica em gordura saturada e pobre em frutas, legumes e verduras aumenta o risco dos cânceres de mama, cólon, próstata e esôfago. Já uma alimentação rica em alimentos de alta densidade energética aumenta o risco de ganho de peso de desenvolvimento da obesidade, que é um fator de risco para diversos tipos de câncer, visto que, alimentos de alta densidade energética concentram muitas calorias em um pequeno volume, ou seja, são alimentos que contêm mais de duas calorias por grama. Consumir frutas, legumes e verduras diminuem o risco de cânceres de pulmão, pâncreas, cólon e reto, próstata, esôfago, boca, faringe e laringe.

Napacan (2013) *apud* Santos *et al.* (2014), atestam isso quando determinam em seu estudo que certos componentes da alimentação podem contribuir para que células benignas se tornem malignas pelo fato delas conterem em sua composição substâncias cancerígenas que são adquiridas através da ingestão desequilibrada de dietas hipercalóricas, alimentos industrializados ricos em gorduras saturadas, corantes e conservantes, excesso de frituras e carnes vermelhas e dietas pobres em legumes, verduras e frutas.

Spence e Johnston (2003) *apud* Hendges *et al.* (2013), relatam que o alto consumo de frutas, verduras e fibras, pode prevenir o desenvolvimento do câncer de intestino, isso devido ao seu alto teor de nutrientes e outras substâncias que podem inibir a formação de carcinógenos. Além disso, a incidência

de câncer é menor em populações que consomem uma dieta rica em fibras, evitando o câncer de cólon e, possivelmente, o câncer de mama.

Doravante, ainda existem alimentos capazes de agir no organismo promovendo e contribuindo para a prevenção de doenças – são os alimentos funcionais. De acordo com PHILIPPI *et al.*, 1999 “a inclusão de alimentos funcionais, além da dieta adequada, pode contribuir para prevenção e diminuição de patologias”.

[...] A literatura referencia alguns critérios estabelecidos para determinação de um alimento funcional, tais como: exercer ação metabólica ou fisiológica que contribua para a saúde física e para a diminuição de morbididades crônicas; integrar a alimentação usual; os efeitos positivos devem ser obtidos em quantidades não tóxicas, perdurando mesmo após suspensão de sua ingestão; e, por fim, os alimentos funcionais não são destinados ao tratamento ou cura das doenças (BORGES VC, *apud* PADILHA; PINHEIRO, 2004).

Os alimentos funcionais assim como o tomate, alimentos de cor vermelha e seus derivados, goiaba, melancia, pitanga entre outros, são alimentos ricos em licopeno que é um carotenoide sem atividade pró-vitamina A, é o antioxidante que possui maior capacidade sequestrante do oxigênio singlete (espécie eletronicamente excitada da molécula de oxigênio molecular). Além de ser eficiente inibidor da reprodução celular, ele é distribuído em muitos tecidos do corpo, principalmente no fígado. Sua proteção recai sobre lipídios e lipoproteínas de baixa densidade (LDL) proteínas de DNA, este potencial antioxidante apresenta grande eficiência na proteção das membranas celulares contra as lesões causadas pelos radicais livres tendo importância significativa na prevenção do câncer (SHAMI, 2004 *apud* SANTOS *et al.*, 2015).

O consumo excessivo de gordura animal exerce forte associação com o câncer de próstata, assim como o alto consumo de carne vermelha. No entanto, uma dieta rica em selênio (grãos, alho, frutos do mar, castanha-do-pará, nozes, avelãs e abacate) e vitamina E (amêndoas, amendoim, nozes e castanhas) poderia auxiliar na prevenção (SPENCE; JOHNSTON, 2003 *apud* HENDGES *et al.*, 2013).

A diminuição da ingestão de carne vermelha e o aumento do consumo de peixes, frutas, verduras e legumes, em acordo com os autores reduziram as

chances de desenvolver câncer digestivo e colorretal (HENDGES *et al.*, 2013). Frutas vermelhas como o tomate são ricas em licopeno que impede a oxidação das células da próstata, e seu crescimento anormal evitando o câncer de próstata e mama (SHAMI, 2004 *apud* SANTOS *et al.*, 2015).

Doravante, o consumo de alimentos ricos em cafeína, que é um forte estimulante do sistema nervoso central, aumenta a frequência cardíaca, a pressão arterial, a frequência respiratória, a atividade gastrointestinal e a produção de ácido do estômago. Algumas bebidas popularmente consumidas são ricas em cafeína como: cafés, chá-mate, refrigerantes e energéticos. Em excesso, o consumo de cafeína está associada ao aparecimento de doenças gástricas, como o câncer gástrico (AQUINO RC, PHILIPPI ST 2002 *apud* FAGIOLI *et al.*, 2013).

Segundo HIRAOKA (2008) *apud* SANTOS *et al.*, 2015, dentre os alimentos funcionais, a soja se destaca devido suas propriedades nutricionais, terapêuticas e por seu efeito benéfico à saúde, pois contém substratos capazes de prevenir doenças crônicas degenerativas como o câncer de mama. Contudo, apesar dos seus benefícios, ela ainda é pouco consumida devido às suas características sensoriais não tão agradáveis ao paladar e também pelo desconhecimento de suas particularidades funcionais pela população brasileira.

SPRINGHOUSE, (2004) *apud* Hendges *et al.*, 2013 demonstra em seus estudos que o consumo excessivo de dietas ricas em proteínas e gorduras; assim como o consumo de aditivos alimentares estão diretamente ligados ao aparecimento de câncer colorretal.

De acordo com Hendges *et al.*, 2013, o consumo excessivo de bebida alcoólica está comumente associado à cirrose hepática, um precursor do câncer hepatocelular. Ainda assim, os cânceres de mama e colorretal também possuem forte associação com o consumo de álcool (JACOBSON, 2004 *apud* Hendges *et al.*, 2013).

Por sua vez, o Instituto Nacional de Câncer (2018) mostram que o etanol, em quaisquer quantidades, pode causar o desenvolvimento de câncer de boca, faringe, laringe, esôfago, estômago, fígado, intestino (cólon e reto) e mama (pré- e pós-menopausa). Em suma, afirma que o etanol tem efeito cancerígeno sobre as células e, que quando chega ao intestino,

pode funcionar como solvente, facilitando a entrada de outras substâncias carcinogênicas nas células para dentro da célula.

Alimentos como a soja contêm substância isoflavona que produz efeito anticancerígeno e atua na prevenção do câncer de mama (SANTOS *et al.*, 2014). Os açaís contêm nutrientes antocianinas que induzem apoptose de células cancerígenas, aumentam a função dos antioxidantes endógenos, eliminam os radicais livres que causam danos às células prevenindo o câncer de cólon e reto e câncer de mama (BAILONA *et al.*, 2014). Pierotto e Rossi (2017) ressaltam em seu estudo segundo (NOVELLO e POLLONIO, 2011) que o teor de fibra da linhaça varia de 28 a 33%,

sendo um terço do total de fibras solúveis e alimentos ricos em fibras são associados ao baixo risco de doenças crônicas não transmissíveis inclusive câncer de cólon.

Contudo, hábitos e estilos de vida inadequada também estão relacionados com o surgimento de neoplasias. A obesidade e o sedentarismo estão associados ao câncer de mama, endométrio, intestino, renal e por fim, a radiação é principal fator para o desenvolvimento de câncer de pele (Hendges *et al.*, 2013).

Dessa forma, foi elaborada uma tabela contendo alguns alimentos que estão evidentemente ligados com a prevenção do câncer.

Tabela 3. Alimentos associados com a Prevenção do Câncer

Alimentos	Tipos de Câncer
Frutas, legumes e verduras	Pulmão, pâncreas, cólon e reto, próstata, esôfago, boca, faringe e laringe.
Selênio (grãos, alho, frutos do mar, castanha-do-pará, nozes, avelãs e abacate) e vitamina E (amêndoas, amendoim, nozes e castanhas).	Próstata
Frutas e vegetais – maçãs, uva, brócolis, couve, e outros vegetais folhosos verde-escuros.	Pulmão, cólon, mama, próstata, boca e estômago
Fibras – arroz integral, abóbora, chia, aveias cruas.	Intestino grosso
Legumes e grãos – tomate, feijões, ervilhas, lentilhas	Câncer de estômago e pâncreas
Açaís	Câncer de cólon e reto e câncer de mama

Com base na bibliografia levantada pelo método integrativo, observa-se que a alimentação tem grande influência no aparecimento de neoplasias e que a alimentação exerce importante papel em sua prevenção. Um compêndio de associação entre alimentos e sua relação com o câncer pode ser encontrado na Tabela 5.

Tabela 4. Relação entre o consumo de alimentos e o risco de desenvolver câncer

Alimentos	Tipos de Câncer
Carne Vermelha	Cólon e reto
Carnes processadas	Estômago e intestino (cólon e reto).
Gordura animal	Próstata
Adoçantes artificiais	O risco de câncer de cólon

Alimentos	Tipos de Câncer
Alimentos e bebidas com alto teor calórico	Esôfago, estômago, pâncreas, vesícula biliar, fígado, colorretal, rim, mama, ovário, endométrio e próstata (avançado)
Excesso de sal e alimentos com conservantes.	Câncer no estômago
Bebidas alcoólicas	Boca, laringe, faringe, esôfago, mama, renal, estômago, fígado, intestino (cólon e reto).
Suplementos alimentares	Colorretal
Café e similares	Em excesso pode causar câncer gástrico
Bebidas alcoólicas	Boca e lábios

Conclusão

Observa-se com base nos dados levantados por este trabalho, o grande aumento na incidência de casos de cânceres nos últimos anos. Dessa forma é válido afirmar que, mesmo com diversos programas e campanhas que demonstram a agressividade do câncer, as pessoas ainda desconhecem certas medidas simples que são benéficas e fazem bem a saúde, como: praticar atividades físicas regularmente, fazer caminhadas, evitar o consumo excessivo de bebidas alcoólicas, incluir na dieta frutas e hortaliças, exercer um controle sobre a dieta e o peso corporal, usar protetor solar desde a infância e a abstinência total do fumo.

Nesse intuito, é imprescindível que se adote um estilo de vida que nos distancie de qualquer tipo de câncer, visto que, as modificações dependem de mudanças no estilo de vida individual, do desenvolvimento de ações e regulamentações governamentais, de mudanças culturais na sociedade e dos resultados de novas pesquisas.

É necessário compreender a relação existente entre a educação em saúde e a prevenção do câncer, numa perspectiva inter e multidisciplinar, pois, o trabalho em equipe é um elemento imprescindível ao desenvolvimento da atividade educar, sendo assim, enfermeiros e demais profissionais de saúde devem estar atentos para instruir a população sobre as medidas preventivas do câncer, orientar sobre alimentação saudável e a prática de exercícios, ou seja, fazer valer a educação em saúde.

Ora, é de extrema importância que os enfermeiros assumam sua função na prática assistencial, visando à integração no processo de cuidar em enfermagem, onde a educação em saúde constitua uma atividade de igual dimensão e importância a qualquer outra realizada.

Conquanto, fica ainda o preocupante crescimento na incidência do câncer e o importante papel desenvolvido pelo alimento como fator contribuinte e também como de prevenção de neoplasias, por isso deve-se preconizar o aumento do consumo de nutrientes benéficos provenientes de alimentos como frutas, verduras, vegetais e outras fontes de compostos bioativos e a diminuição da ingestão de alimentos com potencial de contribuição em processos carcinogênicos.

O presente trabalho, por fim, nos permitiu observar que alguns alimentos possuem em sua composição propriedades específicas capazes influenciar a incidência de câncer. Aliados com hábitos de vida saudáveis, a nutrição como medida preventiva para o câncer é válida, porém, ainda carece de mais estudos e investimentos. A criação de programas do governo e políticas públicas que incentivem e preconize o uso de uma alimentação saudável como forma de prevenção do câncer poderia, dessa maneira, atenuar a alarmante incidência desta doença.

Referências Bibliográficas

1. BAILONA, Nédia Raquel; CARMO, Jane Fernandes Viana; MARQUEZ, Daniela de Stefani. O Açaí na prevenção e tratamento do câncer. Revista Científica online F. Atenas. Para-

catu, MG, 2014.

2. BARBOSA, Meire de Oliveira. VALENTE, Maria Anete Santana. VIEIRA, Patrícia Aparecida Fontes. RODRIGUES, Cibele Velloso. BARBOSA, Maria Cristina de Albuquerque. Nutrigenômica/nutrigenética na elucidação das doenças crônicas. HU Revista, Juiz de Fora, v. 40, n. 3 e 4, p. 239-248, jul./dez. 2014.

3. BOGLIOLO, Luigi; BRASILEIRO FILHO, Geraldo. Patologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 9.ed. p.402, 2016.

4. BRASIL. Ministério da saúde. Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/ SUS). Manual de Bases Técnicas em Oncologia. 22º Ed. p.13, 2016 Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/comunicacao/manual_de_bases_tecnicas_oncologia.pdf> Acesso em: 17 set. 2018.

5. CANCEROLOGIA, Sociedade Brasileira de. Sobre o Câncer. Disponível em: < <http://www.sbcancer.org.br/conheca-as-categorias-de-cancer>>. Acesso em: 15 de maio de 2018.

6. COSTA FREIRE, Débora Priscila. Aleitamento Materno como fator de proteção para o câncer de mama: Conhecimento das mulheres atendidas no Banco de leite da HUUFMA. Revista de Ciência da saúde Enfermagem. São Luiz, 2017.

7. GUIMARÃES, Larissa Machado. OLIVEIRA, Daniela Soares. Influência de uma alimentação saudável para longevidade e prevenção de doenças. Interciência & Sociedade, V. 3, N.2, 2014.

8. HENDGES, Deise Juliana Beckel. STOLL, Raul Roberto. MORESCHI, Claudete. A influência de hábitos e estilo de vida no surgimento de Neoplasias Malignas – Uma Revisão de Literatura. REVISTA DESTAQUES ACADÊMICOS, VOL. 5, N. 3, 2013 – CCBS/UNIVATES.

9. HIRAOKA, N. K. A importância do uso da soja na alimentação. Assis Chateaubriand, 2008. Disponível em: <<http://www.diaadiaeducacao.pr.gov.br/portals/pde/arquivos/2520-6.pdf>>. Acesso em: 24 jan. 2013.

10. HYPOLLITO, Keila Pereira Penteado; RIBEIRO, Karina Antero Rosa. Importância da Nutrição na Prevenção e no Tratamento de Neoplasias. Revista Interciência e Sociedade. Vol.3, N.2, 2014.

11. Instituto Nacional de Câncer (BR). Armazém da Saúde: caderno de orientações. Rio de Janeiro: INCA; 2011.

12. INCA. Cuidados Paliativos. Disponível em: < http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/cancer/site/tratamento/cuidados_paliativos>. Acesso em: 15 de maio de 2018.

13. INCA. ABC do Câncer: abordagens básicas para o controle do câncer / Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro: Inca, p.18/19, 2011.

14. INCA. ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva; 3. ed. rev. atual. Rio de Janeiro.2017.

15. INCA. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: INCA, 2017 p.25.

16. JEMAL A, VINEIS P, BRAY F, TORRE L, FORMAN D. Atlas do Câncer, American Cancer Society, 2º. ed. Geórgia, 2014,

p.14/24.

17. JUNQUEIRA, Túlio da Silva; COTTA, Rosângela Minardi Mitre. Matriz de ações de alimentação e nutrição na Atenção Básica de Saúde: referencial para a formação do nutricionista no contexto da educação por competências. Rio de Janeiro, Ciência & Saúde Coletiva, 19(5):1459-1474, 2014.

18. MENDES, Karina Dal Sasso; SILVEIRA, Renata Cristina de Campos Pereira and GALVAO, Cristina Maria. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. Texto Contexto Enfermagem, Florianópolis, 2008 Out-Dez; 17(4): 758-64.

19. MENDONÇA, G.A. S; NORONHA, C.P; ALMEIDA, L.M. A situação do câncer no Brasil/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Instituto Nacional de Câncer, Coordenação de Prevenção e Vigilância. –Rio de Janeiro: INCA, 2006.

20. MIRANDA, Mariana Paes; SOUZA, Daiane Spitz. Glutamina na Prevenção e Tratamento da Mucosite em Pacientes Adultos Oncológicos: uma Revisão Sistemática da Literatura. Rio de Janeiro, Revista Brasileira de Cancerologia 2015; 61(3): 277-285.

21. MONDINI, L; MONTEIRO, C. A. Mudanças no padrão de alimentação da população urbana brasileira (1962-1988). Revista Saúde Pública, 1994. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rsp/v28n6/07.pdf>>. Acesso em: 22 mar. 2013.

22. MUNHOZ, Mariane Pravato. OLIVEIRA, Joselaine. GONÇALVES, Rodrigo Detone. ZAMBON, Thiago Barbosa. OLIVEIRA, Luis Carlos Nobre de. Efeito do Exercício físico e da Nutrição na prevenção do câncer. Araçatuba. Revista Odontológica de Araçatuba, v.37, n.2, p. 09-16, Maio/Agosto, 2016.

23. NIMER, Cecília Fawzi Said. O Câncer na região Sul do Brasil e a correlação com hábitos alimentares: CAUSAS E PREVENÇÃO. Nutrição Revista de Saúde e Medicina de Brasília. Brasília 2017.

24. NOVELLO, D.; POLLONIO, M. A. R. Caracterização E Propriedades Da Linhaça (*Linum usitatissimum* L.) e Subprodutos. B.CEPPA, Curitiba, v. 29, n. 2, p. 317-330, jul./dez. 2011.

25. OPAS/OMS. Políticas públicas destinadas a favorecer estilos de vida saudáveis podem prevenir mais de um terço dos cânceres. Brasília, 2016. Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=4995:politicas-publicas-destinadas-a-favorecer-estilos-de-vida-saudaveis-podem-prevenir-mais-de-um-terco-dos-canceres&Itemid=839>. Acesso em: 18 abr. 2018.

26. PADILHA; PINHEIRO. O Papel dos Alimentos Funcionais na Prevenção e Controle do Câncer de Mama. Revista Brasileira de Cancerologia, Rio de Janeiro, 2004.

27. PHILIPPI, S. T, LATTERZA A.R, CRUZ A.T.R, RIBEIRO L.C., Pirâmide alimentar adaptada: guia para escolha dos alimentos. Revista de Nutrição, Campinas, v. 12, n. 1, abr. 1999. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-52731999000100006-&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 18 abr. 2018.

28. PIEROTTO, M. F., ROSSI, R. C. Alimentos Funcionais: Benefícios da Linhaça para Prevenção e Promoção da Saúde. Canoas. Revista Iniciação ciência e cultura, V. 1, out.2017.

29. PIMENTA N.G; MALHÃO, T.A; GOMES, F.S; COUTO, S.G; MELO

M.E.L.D. Efeito da Atividade Educativa “Armazém da Saúde” na Promoção da Alimentação Saudável e Prevenção de Câncer no Ambiente de Trabalho. Rio de Janeiro, Revista Brasileira de Cancerologia 2015; 61(3): 205-215.

30. RANGEL, Carolina Netto; MOREIRA, Luciana Grucci Maya; MALHÃO, Thainá Alves; DIOGENES, Maria Eduarda Leão. Considerações sobre a Relação entre o Consumo de Bebidas muito Quentes e Câncer: Café e Chá-Mate em Foco. Rio de Janeiro, Revista Brasileira de Cancerologia 2016; 62(2): 155-158.

31. Revista Brasileira de Cancerologia. A Ampliação da Assistência Oncológica no Brasil – Volume 46 nº4 Out/Nov/Dez 2000. Disponível em: < http://www.inca.gov.br/rbc/n_46/v04/editorial.html > Acesso em: 18 de abril de 2018.

32. SANTOS, Ana Flávia Pinatti. XAVIER, Jóice Kelen Rocha. GUIMARÃES, Lisliene Paula. CAMPOS, Camila Duran. SOJA: Alimento Funcional e Prevenção do Câncer de Mama. Revista Funec Científica – Nutrição, Santa Fé do Sul (SP), v.1, n.2, jan./jun. 2014.

33. SANTOS, Maria Lucijan; MAZZONETTO, Frederico Witier; ROMERO, Giselda Martins. Antioxidante Licopeno na Prevenção do Câncer: uma revisão da literatura. Paracatu, MG, Revista Científica online F. Atenas, N.5, 2015.

34. SHAMI, Najua Juma Ismail; MOREIRA, Emília Addison Machado. Licopeno como Agente Antioxidante, Ver. Nutr, Campinas, 17(2):p.227-236, 2004.

35. SOUZA, Maria das Graças Gazel; SANTOS, Iraci; SILVA, Leandro Andrade. Educação em saúde e ações de autocuidado como determinantes da prevenção e controle do câncer. Rio de Janeiro. Revista de Pesquisa é Fundamental Online, V.7, N.4, 2015, 7 (outubro-dezembro). Disponível em: acesso em: 15 de maio de 2018.

36. SPENCE, R. A. J.; JOHNSTON, P. G. Oncologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

37. SUCUPIRA, Plataforma. Qualis Periódicos Quadriênio 2013/2017. Disponível em: < <https://sucupira.capes.gov.br/sucupira/public/consultas/coleta/veiculoPublicacaoQualis/listaConsultaGeralPeriodicos.jsf> > Acesso em: 12/05/2018.

Cuidado farmacêutico na alta hospitalar de pacientes oncológicos

Pharmaceutical Care at Hospital Discharge of Oncology Patients

Weverson Reis¹

¹Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF), Brasília, Brasil.

Autor correspondente:

Weverson Reis

weversonalves.is@hotmail.com

Resumo:

Introdução: O Desafio Global de Segurança do Paciente tem como objetivo identificar áreas de risco significativo para a segurança do paciente e fomentar o desenvolvimento de ferramentas e estratégias de prevenção de danos. Sendo assim, o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP), visa a redução do risco de dano desnecessário associado ao cuidado de saúde. Nesse cenário, o farmacêutico é um profissional importante, visto que suas ações visam a identificação e resolução de Problemas Relacionados a Medicamentos (PRM), a melhoria da adesão e aumento da segurança no tratamento. **Objetivo:** Analisar o cuidado farmacêutico na alta hospitalar de pacientes oncológicos internados em um hospital terciário do Distrito Federal. **Métodos:** Estudo retrospectivo, de caráter observacional e abordagem metodológica quantitativa. Foram coletados dados contidos em prontuário eletrônico referentes aos pacientes que obtiveram alta hospitalar entre janeiro e agosto de 2020. **Resultados:** Foram registradas 638 altas hospitalares na unidade de internação oncológica. Destes, 107 pacientes foram contemplados com os serviços farmacêuticos na alta hospitalar (18%). Dentre os serviços, destacaram-se: dispensação de medicamentos para alta (38,6%), educação do paciente/acompanhante na alta (34%), encaminhamento farmacêutico na contra referência (27%) e reconciliação medicamentosa na alta (0,4%). **Conclusão:** O cuidado farmacêutico durante a alta hospitalar pode levar ao aumento do acesso aos medicamentos para uso pós alta e continuação do cuidado. Os serviços farmacêuticos que ocorreram em maior frequência estão relacionados com a promoção do uso racional de medicamentos já que deixa o paciente informado acerca dos riscos da terapia medicamentosa e promove melhor adesão à mesma.

Palavras-chave: Atenção Farmacêutica, Alta hospitalar, Alta do paciente, Oncologia, Serviço hospitalar de oncologia.

Abstract

Introduction: The Global Patient Safety Challenge aims to identify areas of significant risk to patient safety and foster the development of harm prevention tools and strategies. Thus, the National Patient Safety Program (PNSP), aims to reduce the risk of unnecessary harm associated with health care. In this scenario, the pharmacist is an important professional, since his actions are aimed at identifying and solving Drug-Related Problems (PRM), improving adherence and increasing treatment safety. **Objective:** To analyze pharmaceutical care at hospital discharge of cancer patients admitted to a tertiary hospital in the Federal District. **Methods:** Retrospective, observational study with a quantitative methodological approach. Data were collected from electronic medical records regarding patients who were discharged between January and August 2020. **Results:** 638 hospital discharges were registered in the oncology inpatient unit. Of these, 107 patients were treated with pharmaceutical services at hospital discharge (18%). Among the services, the following stand out: dispensing medication for discharge (38.6%), education of the patient / companion at discharge (34%), pharmaceutical referral at the counter reference (27%) and medication reconciliation at discharge (0.4 %). **Conclusion:** Pharmaceutical care during hospital discharge can lead to increased access to medications for post-discharge use and continued care. The pharmaceutical services that occurred most frequently are related to the promotion of the rational use of medicines, since it leaves the patient informed about the risks of drug therapy and promotes better adherence to it.

Keywords: Pharmaceutical Care, Hospital discharge, Patient discharge, Oncology, Oncology Service, Hospital.

Introdução

A segurança do paciente é conceituada como a redução, a um nível mínimo aceitável, do risco de danos desnecessários à saúde.¹ Os erros de medicação são uma das principais causas de danos evitáveis nos sistemas de saúde em todo o mundo e resultam em pelo menos uma morte por dia e afetam aproximadamente 1,3 milhão de pessoas nos Estados Unidos.² O tamanho e natureza desses danos diferem entre os países, com custo anual associado aos erros de medicação estimado em US\$ 42 bilhões, quase 1% do total de despesas em saúde no mundo.³

Em 2017, em observância ao alto risco de danos associados ao uso de medicamentos, a Organização Mundial de Saúde (OMS) lançou o terceiro Desafio Global de Segurança do Paciente, de tema “Medicação sem danos” que tem como objetivo identificar áreas de risco significativo para a segurança do paciente e fomentar o desenvolvimento de ferramentas e estratégias de prevenção de danos, tendo como meta reduzir em 50% os danos graves e evitáveis relacionados a medicamentos.³ No Brasil, a temática é abordada pelo Ministério da Saúde, desde 2013, através do Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP) visando, em consonância com a OMS, a redução do risco de dano desnecessário associado ao cuidado de saúde.¹

A fim de proteger os pacientes de danos decorrentes de erros de medicação, o terceiro Desafio Global de Segurança do Paciente estabelece três áreas prioritárias nas quais os pacientes se tornam mais vulneráveis: Situações de alto risco (como extremos de idade e doentes renais), polifarmácia, que é conceituado como o uso rotineiro de 4 ou mais medicamentos ao mesmo tempo pelo mesmo paciente,⁴ e transição do cuidado.⁵ A transição de cuidado é entendida como o deslocamento de um paciente entre instalações físicas ou entre profissionais de saúde com a finalidade de receber cuidados em saúde, isso inclui transferências entre domicílio e hospital, entre setores de um hospital, entre uma instituição de saúde e outra, entre um médico de atenção primária para um especialista, ou entre um profissional de enfermagem para outro durante uma mudança

de turno.⁶

Na maioria das vezes as transições são acompanhadas por mudanças no estado de saúde, os pacientes transferidos podem ter um novo diagnóstico, um novo tratamento ou uma mudança funcional que afete sua capacidade de gerenciar seu tratamento fora do ambiente de cuidados em saúde, dessa forma, a transição de cuidado aumenta a possibilidade de erros de comunicação, o que pode levar a graves erros de medicação.^{7,8} O uso de medicamentos, neste momento, é complexo, com um aumento do risco de erros de medicação, devido à transferência errônea ou incompleta de informações, além de envolver diversas ações, como a atuação multiprofissional e interinstitucional.^{9,10}

Entre as principais estratégias utilizadas pelas equipes multiprofissionais na transição do cuidado estão o planejamento antecipado do cuidado, o planejamento de alta e a educação do paciente visando a segurança no uso de medicamentos e, neste cenário, o farmacêutico é um profissional que agrega valor imensurável na segurança do paciente já que suas atividades visam a identificação de Problemas Relacionados a Medicamentos (PRM's) e a prevenção de eventos adversos, além de assegurar a compreensão do novo esquema terapêutico contribuindo para otimização da adesão.¹¹ O farmacêutico atua junto à equipe multiprofissional na prevenção, detecção e resolução dos problemas relacionados à terapia, tanto no período de internação, como na alta hospitalar, já que possui acesso ao paciente, ao prontuário e a diversificadas fontes de pesquisa.^{12,13}

A atuação do farmacêutico na alta hospitalar ocorre através da conciliação medicamentosa, da identificação de problemas na adesão ao tratamento e da orientação nos diversos aspectos relacionados à terapia medicamentosa.¹⁴ Sendo todas estas atividades previstas por resolução do Conselho Federal de Farmácia (CFF), que regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico com o objetivo de promover o uso racional de medicamentos e otimizar a farmacoterapia, visando alcançar resultados definidos que melhorem a qualidade de vida do paciente.¹⁵ Outra ação do profissional farmacêutico é

a possibilidade de atuar no referenciamento do paciente aos demais níveis de atenção, que garante a continuidade e integralidade do cuidado,¹¹ evitando a ocorrência de discrepâncias e erros de medicação, podendo diminuir o número de reinternações.¹⁶

Logo, busca-se analisar o cuidado farmacêutico no processo de alta hospitalar de pacientes oncológicos internados em um hospital terciário do Distrito Federal, descrever os principais serviços farmacêuticos prestados ao paciente no momento da alta hospitalar e identificar o perfil de pacientes contemplados pelo serviço.

Métodos

Delineamento do estudo

Estudo retrospectivo, de caráter observacional e abordagem metodológica quantitativa, desenvolvido em um hospital terciário do Distrito Federal, que presta atendimento de alta complexidade e referenciado. Integrado ao Sistema Único de Saúde (SUS), 100% dos pacientes são encaminhados pela Secretaria de Saúde a partir das regionais de saúde. Esse hospital possui 51 leitos de internação destinados à pacientes oncológicos, dentre os quais 6 são exclusivos para pacientes que internam somente para ciclos de quimioterapia. O hospital possui sistema informatizado e prontuário eletrônico.

Coleta de dados

Foram coletados dados referentes aos pacientes que obtiveram alta hospitalar entre janeiro e agosto de 2020 através da análise de prontuário eletrônico e relatórios do serviço de farmácia clínica, como também censo de altas da enfermagem. Os dados

foram compilados no programa REDCap. As variáveis coletadas foram: idade, sexo, diagnóstico, CID (Código Internacional de Doenças), motivo da internação, comorbidades, serviço farmacêutico prestado na alta, medicamentos utilizados antes da internação hospitalar, medicamentos utilizados após a alta hospitalar, medicamentos envolvidos na alta hospitalar (analgésicos opióides, analgésicos não-opióides, antimicrobianos, corticoides e anticonvulsivantes), data de admissão hospitalar, data de admissão na unidade e data da alta hospitalar.

Amostra

Composta de todos os pacientes internados na Unidade de oncologia clínica e cuidados oncológicos continuados que receberam alta no período analisado de ambos os sexos com idade igual ou superior a 18 anos. Todos aqueles que não receberam nenhum serviço farmacêutico na alta foram excluídos do estudo.

Considerações éticas

Este estudo foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Gestão Estratégica de Saúde do Distrito Federal – CEP/IGESDF (número do parecer: 4.206.295).

Resultados

Entre os meses de janeiro e agosto de 2020 foram registrados um total de 638 altas hospitalares na unidade de internação oncológica. Destes, 107 pacientes foram contemplados com os serviços farmacêuticos no processo de alta hospitalar (18%), dentro os quais 6 foram reinternados e receberam novamente serviço farmacêutico na alta (Tabela 1).

Tabela 1. Pacientes contemplados pelos serviços farmacêuticos no processo de alta hospitalar no período de janeiro a agosto de 2020.

Mês	Altas hospitalares	Pacientes contemplados com serviços farmacêuticos na alta	Percentual
Janeiro	77	10	13%
Fevereiro	105	12	11%
Março	69	16	23%
Abril	78	11	14%
Maio	74	13	17%
Junho	68	19	28%
Julho	67	12	18%

Mês	Altas hospitalares	Pacientes contemplados com serviços farmacêuticos na alta	Percentual
Agosto	100	14	14%
TOTAL	638	107	18%

Fonte: Elaborado pelo autor

O tempo médio de internação dos pacientes que receberam algum serviço farmacêutico na alta foi de 18 dias, sendo o tempo máximo de 94 dias e mínimo de 24 horas. Do total de pacientes que receberam o serviço, 53,3% eram mulheres, com média de 54 anos de idade.

Todos os pacientes contemplados pelo serviço de orientação farmacêutica na alta eram pacientes oncológicos, em tratamento curativo ou não, e

apresentavam diferentes neoplasias, nas quais se destacaram as neoplasias de mama (14%), de colo do útero (13,1%) e de pulmão (11,3%). Pouco mais da metade dos pacientes que foram contemplados pelos serviços farmacêuticos na alta apresentavam comorbidades prévias à internação hospitalar. Dentre os quais, 3% eram etilistas, 6% ex-etilistas, 9% tabagistas e 10% relataram ser ex-tabagistas (Tabela 2).

Tabela 2. Perfil dos pacientes oncológicos contemplados pelos serviços farmacêuticos na alta hospitalar (n=107)

Características	N	Percentual
Gênero		
Masculino	50	46,7%
Feminino	57	53,3%
Idade		
< 20 anos	1	0,9%
20 a 59 anos	65	60,8%
60 anos ou mais	41	38,3%
Hábitos de vida		
Sem informações (etilismo)	89	83,2%
Sem informações (tabagismo)	82	76,7%
Ex-tabagista	10	9,3%
Tabagista	9	8,4%
Nunca bebeu	9	8,4%
Nunca fumou	6	5,6%
Ex-etilista	6	5,6%
Etilista	3	2,8%
Comorbidades		
Hipertensão Arterial Sistêmica	21	20%
Diabetes Mellitus	8	7,6%
Alterações da coagulação	7	6,6%
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	8	4,8%
Hipotireoidismo	4	3,7%
Insuficiência Renal Crônica	4	3,7%
Outras alterações vasculares	3	2,8%
Insuficiência Cardíaca	1	0,9%

Características	N	Percentual
Comorbidades		
Alterações neurológicas	1	0,9%
Sem relatos de comorbidades	53	49%
Características		
Mama	15	14%
Colo do útero	14	13,1%
Pulmão	12	11,3%
Cabeça e pescoço	8	7,5%
Intestino	8	7,5%
Estômago	7	6,5%
Pâncreas	6	5,6%
Próstata	6	5,6%
Fígado	5	4,7%
Sistema Nervoso Central	4	3,7%
Testículo	4	3,7%
Bexiga	3	2,8%
Esôfago	3	2,8%
Neuroendócrino	3	2,8%
Rins	3	2,8%
Sarcoma	3	2,8%
Ovário	2	1,9%
Sem sítio primário	1	0,9%

Fonte: Elaborado pelo autor

Dentre os serviços ofertados na alta hospitalar pelo serviço de farmácia clínica da instituição destacaram-se: dispensação de medicamentos para alta (38,6%), incluindo analgésicos opióides, analgésicos não-opioides, anticonvulsivantes, antimicrobianos,

corticoesteróides e filgrastim (Tabela 3), educação do paciente/acompanhante na alta (34%), encaminhamento farmacêutico na contra referência (27%) e reconciliação medicamentosa na alta (0,4%).

Tabela 3. Classes dos medicamentos dispensados na alta hospitalar

Classe/associação de classes	Percentual
Analgésicos opióides	80,2%
Antimicrobianos	10%
Anticonvulsivantes	5%
Corticóides	1,2%
Corticoide + Filgrastim	1,2%
Antimicrobiano + Anticonvulsivante + Opióide	1,2%
Antimicrobiano + Opióide	1,2%

Fonte: Elaborado pelo autor

Discussão

A análise dos serviços farmacêuticos oferecidos na alta hospitalar pode contribuir para a melhoria do serviço e auxiliar na compreensão dos benefícios adquiridos na segurança e efetividade do tratamento, como também melhoria na qualidade de vida dos pacientes. Além disso, o serviço pode auxiliar na diminuição de internações, como já relatado por Arbaje (2010). Além dos serviços farmacêuticos na alta, o farmacêutico clínico tem, dentro do escopo outras atividades além as envolvidas na alta, como A análise técnica de prescrição, validação de prescrição de quimioterapia, acompanhamento farmacoterapêutico, admissão farmacêutica, reconciliação na admissão.¹⁷

O número de pacientes contemplados pelos serviços farmacêuticos na alta hospitalar é pequeno tendo em vista o grande número de altas no período analisado, porém isso pode ser justificado pelas altas demandas do serviço e complexidade da atuação do farmacêutico clínico em oncologia, já que a orientação de alta é somente uma das atribuições do profissional.¹⁷ E, para que ela ocorra, existem critérios de elegibilidade como por exemplo pacientes iletrados ou aqueles em uso de anticoagulantes.

As neoplasias mais comuns dentro dos pacientes que receberam o serviço foram de mama, colo do útero e pulmão, estando em consonância com a epidemiologia da doença no Distrito Federal. Observa-se que na população mais jovem é menor a ocorrência dos serviços de orientação de alta. Isso porque com o avanço da idade, maior é a propensão a doenças crônicas e polifarmácia.⁴

Os serviços farmacêuticos que ocorreram em maior frequência estão diretamente relacionados com a promoção do uso racional de medicamentos, pois visam informar o paciente acerca dos riscos da terapia medicamentosa e promover melhor adesão à mesma.¹¹ O número elevado de dispensações de medicamentos na alta, tem o objetivo de garantir segurança na desospitalização, adesão a farmacoterapia e continuidade do tratamento garantindo o seguimento no uso do medicamento até que o paciente consiga a dispensação no componente especializado, básico ou estratégico da assistência farmacêutica. Dentre as classes medicamentosas dispensadas, a mais prevalente é a dos opioides, isso porque os pacientes oncológicos recebem alta

com dor controlada e necessitam do uso ininterrupto dos mesmos.¹⁸

Outro serviço aqui evidenciado e que tem grande importância no seguimento de pacientes oncológicos é o encaminhamento para outros níveis de atenção, sendo o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) e o Componente Básico (atenção primária) os principais locais referenciados, já que no CEAF são dispensados os opioides, anticonvulsivantes dentre outros aliados na terapia de suporte do câncer e no componente básico os medicamentos de menor complexidade.

Em consonância com Silva & Osorio-de-castro (2019) as ações do farmacêutico, dentre elas as aqui mostradas, buscam a garantia do cuidado integral e eficiência no uso dos recursos públicos. O cuidado farmacêutico durante a alta hospitalar pode levar ao aumento do acesso aos medicamentos para uso pós alta e continuação do cuidado em outros níveis de atenção.¹¹

Conclusão

A alta hospitalar de pacientes oncológicos é o momento em que o farmacêutico clínico, em conjunto com a equipe multiprofissional, pode orientar os pacientes acerca do tratamento medicamentoso instituído e resolver e/ou prevenir danos associados à farmacoterapia, garantindo assim segurança ao tratamento e melhor qualidade de vida no período pós internação. Apesar de pequena parcela dos pacientes serem contemplados pelo serviço, a orientação farmacêutica na alta é uma área com grande potencial de trazer benefícios para os pacientes devendo a sua prática ser incentivada. Além do mais os achados deste estudo podem ser acurados com pesquisas adicionais que abarquem a visão e satisfação do usuário acerca dos serviços oferecidos pela farmácia clínica a partir da experiência do próprio paciente.

Declaração de conflito de interesse

Os autores declaram que não há conflito de interesse.

Referências Bibliográficas

1. Ministério da Saúde (Brasil). Portaria nº 529, de 1º de abril de 2013. Institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP).
2. World Health Organization. WHO launches global effort to halve medication- related errors in 5 years. Geneva: World

Health Organization, 2017.

3. World Health Organization. Medication Without Harm – Global Patient Safety Challenge on Medication Safety. Geneva: World Health Organization, 2017.

4. Alves NMC, Ceballos AGC. Polifarmácia em idosos do programa universidade aberta à terceira idade. *Journal of Health & Biological Sciences*, v. 6, n. 4, p. 412–418, 2018.

5. Sheikh A, *et al.* The third global patient safety challenge: tackling medication-related harm. [Internet]. *Bull World Health Organ.* 2017; 95: 546–546A.

6. World Health Organization. Transitions of Care: Technical Series on Safer Primary Care. World Health Organization 2016.

7. Kripalani S, *et al.* Promoting effective transitions of care at hospital discharge: a review of key issues for hospitalists. *Journal of hospital medicine: an official publication of the Society of Hospital Medicine*, v. 2, n. 5, p. 314–323, 2007.

8. MCGAW J, *et al.* A multidisciplinary approach to transition care: a patient safety innovation study. *The Permanente Journal*, v. 11, n. 4, p. 4, 2007.

9. Barnsteiner JH. Medication Reconciliation: Transfer of medication information across settings keeping it free from error. *AJN The American Journal of Nursing*, v. 105, n. 3, p. 31–36, 2005.

10. Marques LFG, Romano-Lieber NS. Estratégias para a segurança do paciente no processo de uso de medicamentos após alta hospitalar. *Physis: Revista de Saúde Coletiva*, v. 24, p. 401–420, 2014.

11. Costa JM, *et al.* Otimização dos cuidados farmacêuticos na alta hospitalar: implantação de um serviço de orientação e encaminhamento farmacoterapêutico. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde*, v. 5, n. 1, 2014.

12. Griffith NL, Schommer JC, Wirsching RG. Survey of inpatient counseling by hospital pharmacists. *American Journal of Health-System Pharmacy*, v. 55, n. 11, p. 1127–1133, 1998.

13. Lima LF, *et al.* Pharmaceutical orientation at hospital discharge of transplant patients: strategy for patient safety. *Einstein (São Paulo)*, v. 14, n. 3, p. 359–365, 2016.

14. Saunders SM, *et al.* Implementing a pharmacist-provided discharge counseling service. *American journal of health-system pharmacy*, v. 60, n. 11, p. 1101–1101, 2003.

15. Conselho Federal de Farmácia (Brasil). Resolução nº 585 de 29 de agosto de 2013. Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências.

16. Arbaje AI, *et al.* The geriatric floating interdisciplinary transition team. *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 58, n. 2, p. 364–370, 2010.

17. Santos H, *et al.* Atribuições do farmacêutico em unidade de assistência de alta complexidade em oncologia. *Infarma-Ciências Farmacêuticas*, v. 25, n. 1, p. 37–42, 2013.

18. Vieira C, Brás M, Fragoso M. Opióides na Dor Oncológica e o seu Uso em Circunstâncias Particulares: Uma Revisão Narrativa. *Acta Medica Portuguesa*, v. 32, n. 5, 2019.

19. Silva MJS, Osorio-De-Castro CGS. Organização e práti-

cas da assistência farmacêutica em oncologia no âmbito do Sistema Único de Saúde. *Interface-Comunicação, Saúde, Educação*, v. 23, p. e180297, 2019.

Neutropenia Febril: o perfil do tratamento antifúngico em paciente onco-hematológico

Febrile Neutropenia: The Profile of Antifungal Treatment in Onco-Hematologic Patients

ROSA, J.R.¹; REIS, N.S.²; BRITO, E.S.²

¹ Programa de Residência Multiprofissional do Instituto de Gestão Estratégica do Distrito Federal (IGESDF), Brasília, Brasil.

² Instituto de Gestão Estratégica do Distrito Federal (IGESDF), Brasília, Brasil.

Resumo:

Introdução: A Neutropenia Febril (NF) é uma complicação frequente e grave, podendo ser um sintoma da patologia onco-hematológica, normalmente apresentada após ciclo de quimioterapia citotóxica. Na maioria dos casos a etiologia infecciosa não pode ser determinada, tendo por principal sintoma a febre de origem desconhecida. As terapias antifúngicas empíricas iniciam-se nos casos de NF por infecção grave.

Objetivo: descrever o perfil dos pacientes com diagnóstico de NF, dos antifúngicos mais utilizados incluindo o tempo de início e duração, e dos fungos mais prevalentes na unidade de onco-hematologia de um hospital terciário do Distrito Federal. **Métodos:** estudo retrospectivo, descritivo, de caráter observacional e abordagem metodológica quantitativa, que foi desenvolvido em um hospital terciário do Distrito Federal. Foram coletados dados do ano de 2020 de todos os pacientes que fizeram uso de antifúngicos na unidade de onco-hematologia com diagnóstico de neutropenia febril. **Resultados:** verificou-se que, de um total de 97 pacientes, 43 possuíam diagnóstico de neutropenia febril. Os antifúngicos que se destacaram no uso empírico foram o fluconazol (83,7%), o voriconazol (60,5%) e a anidulafungina (34,9%). Dentre os pacientes diagnosticados com neutropenia febril, 95,34% fizeram quimioterapia antineoplásica na internação anterior ao diagnóstico. **Conclusão:** o perfil de medicamentos antifúngicos está de acordo com a bibliografia especializada da área para a primeira linha de tratamento, com a classe dos azóis sendo predominante. Este estudo demonstrou que o perfil predominante dos pacientes que evoluíram com NF foi do sexo masculino, com diagnóstico de LMA (leucemia mieloide aguda), que fizeram tratamento prévio com quimioterapia e apresentavam comorbidades.

Palavras-chave: Neutropenia febril, Tratamento empírico, Antifúngicos, Onco-hematologia, Protocolo.

Abstract

Introduction: Febrile Neutropenia (NF) is a frequent and serious complication, which can be a symptom of onco-hematological pathology, usually presented after a cycle of cytotoxic chemotherapy. In most cases, the infectious etiology cannot be determined, and the main symptom is fever of unknown origin. Empirical antifungal therapies are initiated in cases of NF due to severe infection. The aim of this article is to describe the profile of patients diagnosed with NF, the most commonly used antifungals, including time of onset and duration, and the most prevalent fungi in the onco-hematology unit of a tertiary hospital in the Federal District. As for the methods used, this is a retrospective, descriptive, observational study with a quantitative methodological approach, which was carried out in a tertiary hospital in the Federal District. Data was collected from 2020 on all patients who used antifungals in the onco-hematology unit diagnosed with a diagnosis of febrile neutropenia. This study found that, out of a total of 97 patients, 43 had a diagnosis of febrile neutropenia. The antifungals that stood out in empirical use were fluconazole (83.7%), voriconazole (60.5%) and anidulafungin (34.9%). Among the patients with febrile neutropenia, 95.34% had undergone antineoplastic chemotherapy in the hospitalization prior to diagnosis. The conclusion of the study is that the antifungal drug profile is in accordance with the specialized bibliography in the area for the first line of treatment, with the azoles class being predominant. This study shows that the predominant profile of patients who evolved with NF was male, with a diagnosis of AML (acute myeloid leukemia), who had undergone previous treatment with chemotherapy and had comorbidities.

Keywords: Febrile neutropenia, Empirical treatment, Antifungals, Onco-hematology, Protocol.

Introdução

A Neutropenia Febril é uma complicação frequente e grave, podendo ser um sintoma da patologia onco-hematológica, normalmente apresentada após ciclo de quimioterapia citotóxica. Aproximadamente 20% dos pacientes necessitam ser hospitalizados e a mortalidade pode alcançar níveis superiores a 50%^{1,2}.

Os tratamentos quimioterápicos podem levar a NF com mecanismos diretos e indiretos, sendo eles citotóxicos ou imunossupressores, devido essas drogas atuarem na redução da produção de células progenitoras de crescimento rápido, ou na inibição da proliferação de precursores mieloides para afetar adversamente a hematopoiese. Após os ciclos de quimioterapia, devido às barreiras rompidas como as de mucosas, os pacientes ficam expostos a agente potencialmente infeccioso o que pode evoluir para infecções de corrente sanguínea³.

Na maioria dos casos, a etiologia infecciosa não pode ser determinada, tendo por principal sintoma a febre de origem desconhecida. Algumas manifestações são comuns na neutropenia como a deficiência da medula óssea, especialmente associada à mielossupressão e à redução de leucócitos, a redução de leucócitos, podendo ou não estar relacionado à redução de eritrócitos e plaquetas, tendo como possíveis causas a anemia aplásica, leucemia, mielodisplasia, anemia megaloblástica e tratamentos quimioterápicos, dentre outras^{2,4}.

O diagnóstico é definido através da análise de sintomas clínicos e de exames laboratoriais, tais como: hemograma completo, hemocultura, tanto de acesos periféricos quanto centrais, urocultura e *swab* de nasofaringe⁴.

Ainda sem o diagnóstico, inicia-se a terapia antimicrobiana, que é a primeira escolha para esse tratamento. As terapias medicamentosas iniciam com antibióticos de amplo espectro, juntamente com a avaliação clínica e microbiológica apropriada. As terapias antifúngicas empíricas iniciam-se nos casos de NF por infecção grave, após longos períodos de neutropenia e que não respondem a 3-5 dias de antibióticoterapia³.

Falhas no tratamento da NF podem levar a uma in-

fecção fúngica invasiva, o que eleva a morbimortalidade. Conforme a Revista Brasileira de Oncologia Clínica, vários estudos têm demonstrado que os patógenos como *Candida spp*, seguido por *Aspergillus spp*, são os mais comuns³.

Todos esses tratamentos têm sido empregados de forma empírica, somente com a análise clínica realizada na admissão do paciente, uma vez que o diagnóstico de NF é confirmado somente após a realização dos exames laboratoriais citados, cujos resultados possuem prazos para entrega acima de 24 horas. A falta de celeridade para início do tratamento, sem o embasamento em dados concretos, ocasiona prejuízos para o prognóstico do paciente⁵.

Mediante a contextualização, o objetivo principal deste trabalho foi descrever o perfil dos pacientes com diagnóstico de NF, dos antifúngicos mais utilizados incluindo tempo de início e duração, e dos fungos mais prevalentes na unidade de onco-hematologia de um hospital terciário do Distrito Federal. Este servirá como impulso idealizador para construção de um protocolo de manejo de pacientes com neutropenia febril, o que poderá levar a uma terapia direcionada com melhor eficácia de tratamento antifúngico e, consequentemente, pode contribuir com a diminuição da morbimortalidade relacionada a essa condição.

Métodos

Delineamento do estudo

Estudo retrospectivo, descritivo, de caráter observacional e abordagem metodológica quantitativa, desenvolvido em um hospital terciário do Distrito Federal, que presta atendimento de alta complexidade e referenciado. Integrado ao SUS, 100% dos pacientes são encaminhados pela Secretaria de Saúde a partir das regionais de saúde. Esse hospital possui 24 leitos de enfermaria destinados à paciente onco-hematológico, dentre os quais 8 são exclusivos para pacientes que internam para realizar o ciclo de quimioterapia.

Coleta de dados

Foram coletados dados referentes aos pacientes internados de janeiro a dezembro de 2020 com diagnóstico de neutropenia febril, que fizeram uso de an-

tifúngicos (fluconazol, voriconazol, anidulafungina, anftericina B lipossomal, anfotericina B desoxicolato, anfotericina B complexo lipídico e micafungina) com doses terapêuticas. Os dados foram coletados através da análise de prontuário eletrônico e relatórios do serviço de farmácia clínica. As variáveis coletadas a partir do prontuário foram: idade, sexo, diagnóstico, medicamentos antifúngicos em doses terapêuticas utilizados durante a internação hospitalar, comorbidades, resultados e solicitação de culturas, e desfecho da internação (alta hospitalar, óbito ou transferência).

Amostra

Composta por todos os pacientes internados na unidade de onco-hematologia clínica, de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 18 anos, que receberam o diagnóstico de neutropenia febril em prontuário e fizeram uso da terapia antifúngica com doses terapêuticas. Todos aqueles que utilizaram antifúngicos somente em doses profiláticas foram excluídos do estudo.

Considerações éticas

Este estudo foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Gestão Estratégica de Saúde do Distrito Federal – CEP/IGESDF (número do parecer: 4.206.295).

Resultados

Perfil dos pacientes com diagnóstico de neutropenia febril

O presente estudo analisou os pacientes que estiveram internados na unidade de internação onco-hematológica do Hospital de Base do Distrito Federal que fizeram uso de antifúngicos. Do total de 97 pacientes, 43 (44,3%) tiveram diagnóstico de neutropenia febril, sendo a maioria do sexo masculino e com a média de idade de 41 anos com desvio padrão de ± 13 anos (Tabela 1). Tais pacientes apresentavam diferentes neoplasias, nas quais se destacaram leucemia mieloide aguda - LMA (41,8%), leucemia linfoblástica aguda - LLA (25,6%) e linfoma não Hodgkin de grandes células B- LNHGCB (9,3%), onde 65,1% deles possuíam comorbidades como hipertensão arterial (23,2%), diabetes mellitus (13,9%) e hipotireoidismo (4,6%).

Tabela 1. Perfil dos pacientes onco-hematológicos que tiveram diagnóstico de neutropenia febril no ano de 2020.

Características	Numero de pacientes	
	N	%
Sexo		
Masculino	25	58,14
Feminino	18	41,86
Diagnóstico		
Leucemia Mieloide Aguda	18	41,80
Leucemia Linfoblástica Aguda	11	25,58
Linfoma não Hodgkin de grandes células B	4	9,30
Anemia Aplásica	2	4,65
Leucemia Linfoblástica Crônica	2	4,65
Linfoma de Burkitt	2	4,65
Mieloma Múltiplo	1	2,32
Síndrome Mielodisplásica	1	2,32
Leucemia Mieloide Crônica	1	2,32
Pancitopenia	1	2,32

Características	Numero de pacientes	
	N	%
Comorbidades		
Hipertensão Arterial Sistêmica	10	23,25
Diabetes Mellitus	6	13,95
Hipotireoidismo	2	4,65
Dislipidemia	1	2,32
Trombose venosa profunda	1	2,32
Miastenis gravis	1	2,32
Anemia hemolítica autoimune	1	2,32
Hepatopatia	1	2,32
Imunodeficiência humana	1	2,32
Nefropatia	1	2,32
Hiperparatireoidismo	1	2,32

Fonte: Elaborado pela autora

Dentre os pacientes diagnosticados com neutropenia febril, 95,34% fizeram quimioterapia antineoplásica na internação anterior ao diagnóstico, sendo que o protocolo mais frequente foi o 7 + 3 (Tabela 2). Dentre esses pacientes 44% evoluíram a óbito, sendo que 28,57% (8) apresentavam comorbidades prévias.

Um dos tratamentos para recuperação do sistema imune desses pacientes pós quimioterapia é o uso do filgrastim, entre os pacientes em estudo 60,46% (26) fizeram uso do mesmo, e dentre eles 65 % (17) evoluíram a óbito sendo que 2 deles fizeram o protocolo 7+3 e 2 o HYPERCVAD.

Tabela 2. Protocolos quimioterápicos mais prevalentes entre os pacientes com NF na unidade de onco-hematologia

Protocolo Quimioterápico	Numero de pacientes	
	N	%
7+3	9	20,93
HYPERCVAD	8	18,60
HIDAC	4	9,30
Pethema	3	6,97
FLAG-IDA	3	6,97
Sem tratamento	2	4,65
R-CHOP	2	4,65
R-DAECHOP + HDMTX	1	2,32
R-CODOX	1	2,32

Protocolo Quimioterápico	Numero de pacientes	
	N	%
BFM 90	1	2,32
Cyve	1	2,32
Azacitidina	1	2,32
Ciclosporina + Timoglobulina	1	2,32
Timoglobulina	1	2,32
Rituximabe	1	2,32
S-HAN	1	2,32
MEC	1	2,32
DTAPACE	1	2,32
R-FC	1	2,32

Fonte: Elaborado pela autora

Perfil de tratamento antifúngico

Os 43 pacientes diagnosticados com neutropenia febril fizeram uso de antifúngicos em doses terapêuticas, os quais foram: fluconazol, anidulafungina, voriconazol, anfotericina B lipossomal, anfotericina B complexo lipídico, anfotericina B desoxicolato e micafungina. Dentre estes antifúngicos, destaca-se entre os que mais foram utilizados para tratamento

o fluconazol (83,7%), o voriconazol (60,5%) e a anidulafungina (34,9%) (Tabela 3).

O uso dos medicamentos fluconazol e voriconazol como profiláticos foi utilizado em 10 pacientes, logo, apenas 16% dos pacientes, além de terem utilizados doses terapêuticas de antifúngicos, faziam profilaxias anteriormente.

Tabela 3. Perfil de antifúngicos mais utilizados em doses terapêuticas na unidade de internação onco-hematológica do Hospital de Base do Distrito Federal

Antifúngico	Numero de pacientes	
	N	%
Fluconazol	36	83,7
Voriconazol	26	60,5
Anidulafungina	15	34,8
Anfotericina B lipossomal	13	30,2
Anfotericina B desoxicolato	1	2,3
Anfotericina B complexo lipídico	1	2,3
Micafungina	1	2,3

Desta amostragem de 43 pacientes, 17 (39,5%) iniciaram o tratamento até o 2º dia de internação, 4 (9,3%) iniciaram o tratamento entre 3 e 5 dias, e 18 (41,8%) iniciaram posteriormente ao 5º dia. O tempo de tratamento com esses medicamentos foi no

mínimo de 0 dia, ou seja, menos de 24 horas, e no máximo de 20 dias, sendo que houve uma média de 28 dias de internação.

Observou-se que de 24 pacientes que evoluíram a

óbito, 10 (41,7%) deles iniciaram o tratamento empírico até o 2º dia de internação, 4 (16,7%) entre o 3º e 7º dia e os demais posteriormente, obtendo uma média de 12 dias para início de tratamento.

Para definição do tratamento que melhor se adequa a situação, foram realizados exames laboratoriais (cultura e hemograma) em 28 (65%) destes pacientes, onde 19 (44%) tiveram culturas solicitadas com resultados disponíveis durante a internação e 9 (20%) sem resultados disponíveis durante a internação. A partir dos resultados disponíveis, foi observado que 4 dos pacientes tiveram crescimento de fungos *Aspergillus* spp (2) e *Candida* spp (2). Estes pacientes tiveram um tempo médio de internação de 21 dias.

Dos pacientes que não possuíam resultado de cultura, 11,6% evoluíram a óbito, uma vez que, esses resultados levam mais de 72 horas para serem finalizados.

Discussão

O conhecimento acerca do perfil do paciente com neutropenia febril é essencial para auxiliar na prevenção e no direcionamento de ações da equipe de saúde. As neoplasias mais comuns LLA, LMA e LNHGB presentes neste estudo ocupam a décima segunda posição dos cânceres mais incidentes no Brasil⁶. Entre os participantes do estudo, o diagnóstico mais prevalente foi o de leucemia, seguido de linfoma, o que é compatível com os dados encontrados por Madran *et al.* (2018)⁷. O estudo de Cataño-Toro *et al.* (2019) apresenta os mesmos diagnósticos, porém, com linfoma ocupando a primeira posição⁸.

Em relação ao perfil sociodemográfico, os homens também foram maioria nos dados de Madran *et al.* (2018) entretanto, a faixa etária diferiu bastante, tendo como média de idade 57 anos, conflitando com os pacientes desse estudo que apresentaram idade média de 41 anos⁷.

Um estudo de Garcia *et al.* (2018) demonstrou que as comorbidades influenciam negativamente com o quadro de neutropenia prolongada, sendo considerado esse paciente de alto risco, onde 11% evoluíram a óbito⁹. No estudo em questão, 28,57% (8) dos pacientes que apresentavam comorbidades evoluíram a óbito.

Cantwell & Perkins *et al.* (2018) demonstraram que uma das principais causas de NF é a toxicidade de-

vido a quimioterapia, pois levam a muitos danos e infecções graves com risco de vida podendo evoluir para óbito¹⁰. Analisou-se neste estudo que grande parte dos pacientes pós-quimioterapia evoluíram com o quadro de NF e óbito, o que pode ter corroborado com esse quadro é o fato dos principais protocolos utilizados 7+3 (20,93%), HYPERCVAD (18,60%) e HiDAC (9,30%), possuírem drogas como citarabina, daunorrubicina, metotrexato, ciclofosfamida, vincristina onde os principais efeitos adversos são neutropenia e mielossupressão e possuírem maiores riscos de desenvolver NF¹¹.

Segundo Llamas (2016) demonstrou que alguns protocolos quimioterápicos possuem maior chance de desenvolver NF, nesses casos é importante fazer o uso do filgrastim pós quimioterapia, dando uma maior sobrevida e redução na mortalidade¹¹. Neste estudo foi possível observar que 60% dos pacientes fizeram o uso do filgrastim, entretanto houve uma mortalidade alta de 65 % desses.

Marchetti, Condonier, Calandra (2007) analisaram práticas europeias realizadas com esse perfil de pacientes, tendo encontrado que 97% dos especialistas faziam uso empírico de antifúngicos, com um tempo médio para início de 3-5 dias após o início do tratamento com antimicrobiano, associado a sintomas como febre persistente, sendo os medicamentos utilizados: anfotericina B desoxicolato, anfotericina B lipossomal, fluconazol, voriconazol e caposfungina, demonstrando que o uso de profilaxias influenciava na droga de escolha¹². Apesar do perfil de antifúngicos ser muito semelhante ao encontrado neste estudo, foi demonstrado que uma parcela significativa dos pacientes iniciou o tratamento após o 5º dia de antibiótico terapia, sendo que foi obtido uma mortalidade entre eles de 16,2%.

Cornelius, Clancy, Hong (2007) demonstraram que o tratamento empírico com o uso de antifúngicos na neutropenia febril reduz a mortalidade entre os pacientes que não responderam aos agentes antibacterianos¹³. Em seu estudo demonstrou-se ainda que as equinocandinas são eficazes e bem toleradas neste cenário, sendo a classe mais eficaz de agentes antifúngicos para o tratamento empírico da neutropenia febril, avaliada pela mortalidade e respostas ao tratamento. Em contrapartida no estudo de Marchetti, Condonier, Calandra (2007) os antifúngicos mais utilizados de forma empírica foram voriconazol, fluconazol e anfotericina B lipossomal,

escolhidos a partir de um possível foco infeccioso¹².

Os estudos supracitados corroboram com os dados compilados, uma vez que, as drogas de escolha são eficazes para o tratamento empírico, apesar de ir a conflito com o estudo de Cornelius, Clancy, Hong (2007), que evidenciaram as equinocandinas como principal opção terapêutica, enquanto neste estudo houve o uso de fluconazol em 83,7% do paciente¹³.

Estudo de Marchetti, Condonier, Calandra (2007) descreveram os principais patógenos que acometem na NF como os das espécies de *Aspergillus* spp e *Candida* spp, em sua maioria ocasionada por um período prolongado de neutropenia e após falha na terapia antimicrobiana¹². Houve o crescimento de ambas as espécies nos pacientes em estudo, que tinham um tempo médio de 21 dias de internação até o início do tratamento com antifúngicos.

Os fatores limitantes deste estudo foram: o fato de o hospital não realizar o exame de galactomanana, importante para rastreio de *Aspergillus* spp; além disso, a falta de celeridade nos resultados das culturas impacta diretamente no tratamento, o que podemos observar que 20% dos pacientes não tiveram resultado disponível a tempo durante sua internação. A instituição não realiza o exame de fungigrama, segundo um estudo de Araujo (2012) as hemoculturas são menos sensíveis a fungos de modo que podem levar até 4 semanas para crescimento, assim necessitando de mais exames complementares para diagnóstico, o que pode conflitar os resultados deste estudo¹⁴. Um dado pendente neste estudo é se houve desabastecimento dos medicamentos antifúngicos no ano de 2020, visto que impacta diretamente na escolha do tratamento.

É de extrema relevância estudos que direcionam a elaboração de manuais para tratamento de neutropenia febril, visto que, no estudo em questão a unidade não possui um padrão de tratamento, o que é refletido no perfil de tratamento explicitado nos resultados.

Em consonância com Madran *et al.*(2018) o programa implementado em seu estudo demonstrou-se benéfico para os pacientes, pois houve adesão de manejo de antimicrobianos, estudando a colonização do ambiente hospitalar, o perfil dos pacientes e de antimicrobianos, havendo assim uma redução significativa de mortalidade. Dentre outros fatores que foram beneficiados com este programa,

encontra-se também a padronização das terapias antimicrobianas, a conscientização da equipe multiprofissional, ocasionando a redução do índice de infecções com perfil multirresistente⁷.

Bellesso *et al.*(2017) também enfatizou que as instituições de saúde devem se basear no índice de gravidade MASCC (*Multinational Association for Supportive Care of Cancer*), para determinar um protocolo de manejo de neutropenia febril, a fim de beneficiarem os pacientes com tratamento completo e eficaz¹⁵.

Diante disso, esse estudo corrobora para que após este levantamento de dados, seja avaliada a implementação de programas similares, visando o conhecimento do perfil antimicrobiano da unidade, a segurança, efetividade, controle de infecção hospitalar e manejo adequado do tratamento de neutropenia febril, impactando assim, na qualidade da assistência ofertada ao paciente.

Conclusão

A neutropenia febril é uma emergência oncológica que necessita de cuidados especiais e diferenciados, sendo que este estudo demonstrou que o perfil predominante dos pacientes que evoluíram com NF foi do sexo masculino, com diagnóstico de LMA, tratamento prévio com quimioterapia e com comorbidades.

Os medicamentos antifúngicos utilizados estão de acordo com o encontrado na literatura para primeira linha de tratamento, sendo eles: fluconazol, voriconazol, anfotericina B lipossomal e anidulafungina, sendo os azóis a classe mais utilizada. Porém, a falta de celeridade nos resultados de exames laboratoriais pode ter impactado diretamente na escolha terapêutica, que culminou em uma taxa de mortalidade de 53% dos pacientes. Isso demonstra que é de extrema valia traçar um perfil de micro-organismos da unidade, possibilitando guiar um tratamento antimicrobiano.

Observou-se que 16,2% dos pacientes não iniciaram o tratamento dentro do 3º- 5º dia de uso de antimicrobiano, evoluindo a óbito, o que demonstra a importância de se iniciar na janela de tempo correta, mais uma vez mostrando a importância de protocolos de manejo de neutropenia febril.

A impossibilidade de demonstrar uma correlação entre os dados de mortalidade e os fatores de risco

e exames importantes para rastreio de fungos não serem realizados no hospital, foram alguns fatores limitantes nesse estudo. Entretanto não impactaram na descrição do perfil dos pacientes diagnosticados com NF e dos antifúngicos na unidade descrevendo as variáveis proposta no objetivo. Sugere-se que estudos posteriores possam avaliar a contribuição de outros fatores de risco para o desenvolvimento de neutropenia febril entre pacientes onco-hematológicos.

Os achados deste estudo poderão servir como orientadores para construção de um protocolo de manejo de pacientes com neutropenia febril, pois descreve alguns fatores de risco e a importância de se determinar tempo para início da terapia e critérios de escolha, bem como a necessidade da solicitação de exames que auxiliem na definição do diagnóstico. Esse protocolo poderá levar a uma terapia direcionada com melhor eficácia de tratamento, que, conseqüentemente, pode contribuir com a diminuição da morbimortalidade relacionada a essa condição.

Conflitos de interesse

Os autores declaram que não há conflito de interesse.

Referências Bibliográficas

1. Ferreira, J.N. *et al.* Managing febrile neutropenia in adult cancer patients: an integrative review of the literature. *Revista Brasileira de Enfermagem*. 2017;70(6):1301-8.
2. Pereira, M.A. *et al.* Neutropenia Febril. *Acta médica. Porto Alegre*. 33(1): [6], 21 dez. 2012.
3. Pasqualotto, A.C. Neutropenia Febril. *Revista. Brasileira de Oncologia Clínica* 2004. Vol. 1. N.º 3 (Set/Dez) 9-21
4. O'Brien, C. Dempsey, O. Kennedy, M.J. Febrile neutropenia risk assessment tool: improving clinical outcomes for oncology patients. *Eur J Oncol Nurs*. 2014 Apr;18(2):167-74.
5. Holtan SG, Majhail NS, Weisdorf DJ. Complications After Hematopoietic Cell Transplantation. In *Hematology: Basic Principles and Practice*. Elsevier Inc. 2018. p. 1669-1684.e2
6. Instituto Nacional do Câncer – INCA Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>
7. Madran, B. *et al.* Implementation of an antimicrobial stewardship program for patients with febrile neutropenia. *American journal of infection control*, 46(4), 420-424.2018.
8. Toro, *et al.* Febrile neutropenia in patients with hematological malignancies at a reference center in Colombia. *Salud, Barranquilla*. Vol.35 no.2. May/Aug. 2019.
9. Garcia, R.C.L. *et al.* Neutropenia Febril: Abordagem diagnóstica e terapêutica. *Acta medica* vol, 39. N. 2 (2018).
10. Cantwell & Perkins *et al.* Infectious Disease Emergencies in Oncology Patients. *Emergencies Medicine Clinics*, Vol. 36, chap. 4. P795-810.2018.
11. Llamas, J.R.R. Neutropenia Febril: el punto de vista del hematólogo. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2016;15(4):212-221.
12. Marchetti, O., Cordonnier, C., Calandra, T. Empirical antifungal therapy in neutropenic cancer patients with persistent fever. *EJC SUPPLEMENTS* 5. PG 32 – v4/2. 2007.
13. Cornelius, J. Clancy, E M. Hong, N. Princípios e Prática de Doenças Infecciosas de Mandell, Douglas e Bennett. Cap. 40, 509-514.e3, 2007.
14. Araujo, MRE. Hemocultura: recomendações de coleta, processamento e interpretação dos resultados. *J Infect Control* 2012; 1 (1): 08-19.
15. Bellesso, M *et al.* Triagem para tratamento ambulatorial da neutropenia febril. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*. 32 (5).2010.

Challenges involved in performing an epidemiological survey of genetically determined myopathies

O desafio na realização do levantamento epidemiológico das miopatias geneticamente determinadas

Lisiane Seguti Ferreira^{1,6}

Sérgio Ricardo Menezes Mateus²

Rubens Morato Fernandez¹

Marisa Vale Cavalcante³

Luiz Antônio Bretones⁴

Talyta Cortez Grippe¹

Soraya Soares de Almeida¹

Marília Gava⁵

Elza Dias Tosta¹

¹Departamento de Neurologia do Instituto de Gestão Estratégica de Saúde do Distrito Federal (IGES-DF), Brasília, Brasil.

²Faculdade de Fisioterapia da Universidade de Brasília (UnB), Brasília, Brasil.

³Hospital da Criança de Brasília José Alencar (HCB), Brasília, Brasil.

⁴Hospital Regional de Sobradinho (HRS), Brasília, Brasil.

⁵Instituto Nacional de Seguro Social (INSS), Brasília, Brasil.

⁶Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (UnB), Brasília, Brasil.

Correspondence:

Lisiane Seguti Ferreira

lisianeseguti@gmail.com e lisiane@unb.br

Abstract

Epidemiological surveys are costly and time consuming, requiring persistence on the part of the researchers. The decision to conduct such a survey should consider the basic characteristics of a good research question and involve a cost-benefit analysis. **Objective:** The aim of the present study was to describe the difficulties involved in conducting an epidemiological survey of myopathies in the Federal District. **Methods:** The entire process (three years) was described, including the first contact among colleagues in January 2011 until the identification of cases. **Results:** The following were the main obstacles encountered: limitations in the recruitment method based on signs and symptoms; the low degree of reliability regarding the data collected from hospital records; disbelief of the researchers and resistance encountered at the hospitals of the Federal District to the implantation of the project. Over the course of 3 years, 62 cases were identified. The main diagnoses were Duchenne and limb-girdle dystrophies. **Conclusion:** Whereas genetic myopathies are rare conditions difficult to diagnose, given the scenario of few technological resources, slowly progressive disorder and mostly untreatable, the low number of identified patients in this study is justified. The findings reveal the enormous difficulty clinics have in performing an epidemiological study on neuromuscular diseases in the capital of Brazil.

Key words: Muscle disorders, Epidemiological profiles, Genetic diseases, Hospital file, Descriptive study, Rare disease

Resumo:

Os levantamentos epidemiológicos são pesquisas de elevado custo que demandam tempo e persistência dos pesquisadores, especialmente quando são estudadas doenças raras. A decisão de realizá-los deve levar em consideração os quesitos de inovação, relevância, originalidade, mas essencialmente o custo-benefício. **Objetivos:** apresentar as dificuldades para se realizar um estudo epidemiológico das miopatias no Distrito Federal. **Métodos:** os autores relatam toda a trajetória de três anos, desde o primeiro contato entre os pares, em janeiro de 2011 até a detecção dos casos. **Resultados:** As dificuldades encontradas fo-

ram: as limitações no método de avaliação a partir de sinais e sintomas, a baixa confiabilidade de dados obtidos no sistema de registros hospitalares, o descrédito dos profissionais envolvidos na pesquisa com os inexpressivos índices obtidos e a resistência da rede de saúde para implantação do projeto. Em três anos de levantamento, foram detectados 62 casos, ressaltando: distrofia muscular de Duchenne e Distrofia de cinturas. **Conclusão:** Considerando as dificuldades de conclusão diagnóstica das miopatias, num cenário de poucos recursos tecnológicos, além do curso lentamente progressivo e, na maioria das vezes, intratável, justifica-se o baixo número de casos encontrados neste levantamento. Os resultados evidenciam a enorme dificuldade dos clínicos em realizar um estudo epidemiológico sobre doenças neuromusculares em plena capital federal.

Palavras-chave: Doenças musculares, Perfil epidemiológico, Doenças genéticas, Registros hospitalares, Estudo descritivo, Doenças raras

Introduction

Myopathy is any disease or syndrome in which the signs and symptoms can be attributed to pathological, biochemical or electrophysiological changes in muscle fibers or the interstitial tissue of striated muscle and for which there is no evidence that such signs and symptoms are secondary to abnormalities in the central or peripheral nervous system.¹ Together with adverse conditions of the neuromuscular junction and anterior horn of the spinal cord, myopathies account for approximately 5% of all neuromuscular conditions, which corresponds to 1 to 3% of all conditions detected in patients with neurological conditions.²

In a study³ conducted in England, the combined prevalence of genetically determined muscle diseases was 37/100000, demonstrating that such disorders represent a significant proportion of patients with chronic diseases. A total of 1105 cases were identified, distributed among at least 30 different types of myopathy, the most common of which were myotonic dystrophies (30%), followed by dystrophinopathies (23%) and facioscapulohumeral muscular dystrophy (10%). The prevalence of myotonic dystrophies (10/100 000) was in agreement with rates reported in previous studies.^{4,5}

Knowledge of epidemiological data on this group of diseases is limited, especially in Brazil⁶. In the last 20 years, studies have been mainly restricted to the description of case series and genetic evaluations of predefined groups.^{7,8,9,10,11,12} The present study was undertaken in an attempt to fill this gap in knowledge, as epidemiological indicators assist in the determination of priorities in public health policies and the creation of reference centers for the diagnosis and

follow up of patients with muscle disorders. However, upon accepting the task of outlining the epidemiological profile of genetically determined myopathies, the authors came up against a number of obstacles.

The aim of the present study was to describe the difficulties and limitations involved in conducting an epidemiological survey of myopathies in the Federal District of Brazil (FD) and the low indices detected.

Methods

A descriptive epidemiological study was conducted between January 2011 and January 2014. Patients were identified through multiple sources, such as hospital records, information systems, databanks on social security beneficiaries, a survey of electroneuromyography results and active search strategies, with the assistance of neurologists, pediatricians and physiotherapists.

Patients of either sex and any age group born and/or residing in the FD (city of Brasília and surrounding municipalities) with a clinical and/or laboratory condition compatible with genetically determined myopathy were included in the study. Individuals with inflammatory myopathy or myopathy stemming from non-neurological (rheumatic, endocrinologic, infectious or toxic) causes were excluded.

Adaptations were performed of the classification of myopathies proposed in 1968¹ and the classification of neuromuscular disorders proposed by Emery.¹³ The following conditions were selected: muscular dystrophies (Duchenne, Becker, Emery-Dreifuss facioscapulohumeral dystrophy, Limb-girdle muscular dystrophies distal myopathy, oculopharyngeal); congenital myopathies (congenital muscular dystrophy, central core, nemalinic, mitochondrial, myotubular, myosclerosis); myotonic diseases (Myotonic

muscular dystrophy type 1 and 2, autosomal recessive, paramyotonia); glycogen storage diseases (Von Gierke's, Pompe's, McArdle's, familial periodic paralysis); progressive ossifying myositis; myopathy in homocystinuria; and familial myoglobinuria of unknown cause.

The following strategies were employed: 1) divulgation of signs and symptoms of muscle diseases for residents of the FD, with the drafting of a response letter for assistant physicians and posters designed for patients (Figure 1) and healthcare professionals (Figure 2);

Dificuldade para subir escadas

Dificuldade respiratória que poderá piorar ao deitar-se

Dificuldade para andar

Escápula alada

Cãimbras

Fadiga

Fraqueza Muscular

Dificuldade para levantar-se das posições

Pesquisa sobre Miopatias no DF

Miopia é uma doença em que as fibras musculares não funcionam corretamente, resultando em fraqueza muscular. As miopatias podem ser de vários tipos, dependendo da causa associada à doença. O diagnóstico precoce é importante para garantir a melhor qualidade de vida para o paciente.

Se você apresenta um ou mais destes sintomas descritos neste cartaz, procure um dos ambulatórios especializados:

Hospital Regional de Sobradinho
Dr. Luiz Bretones
Rua Apurar, s/n Quadra 12 - Área Especial
Setor Central Sobradinho - Brasília - DF

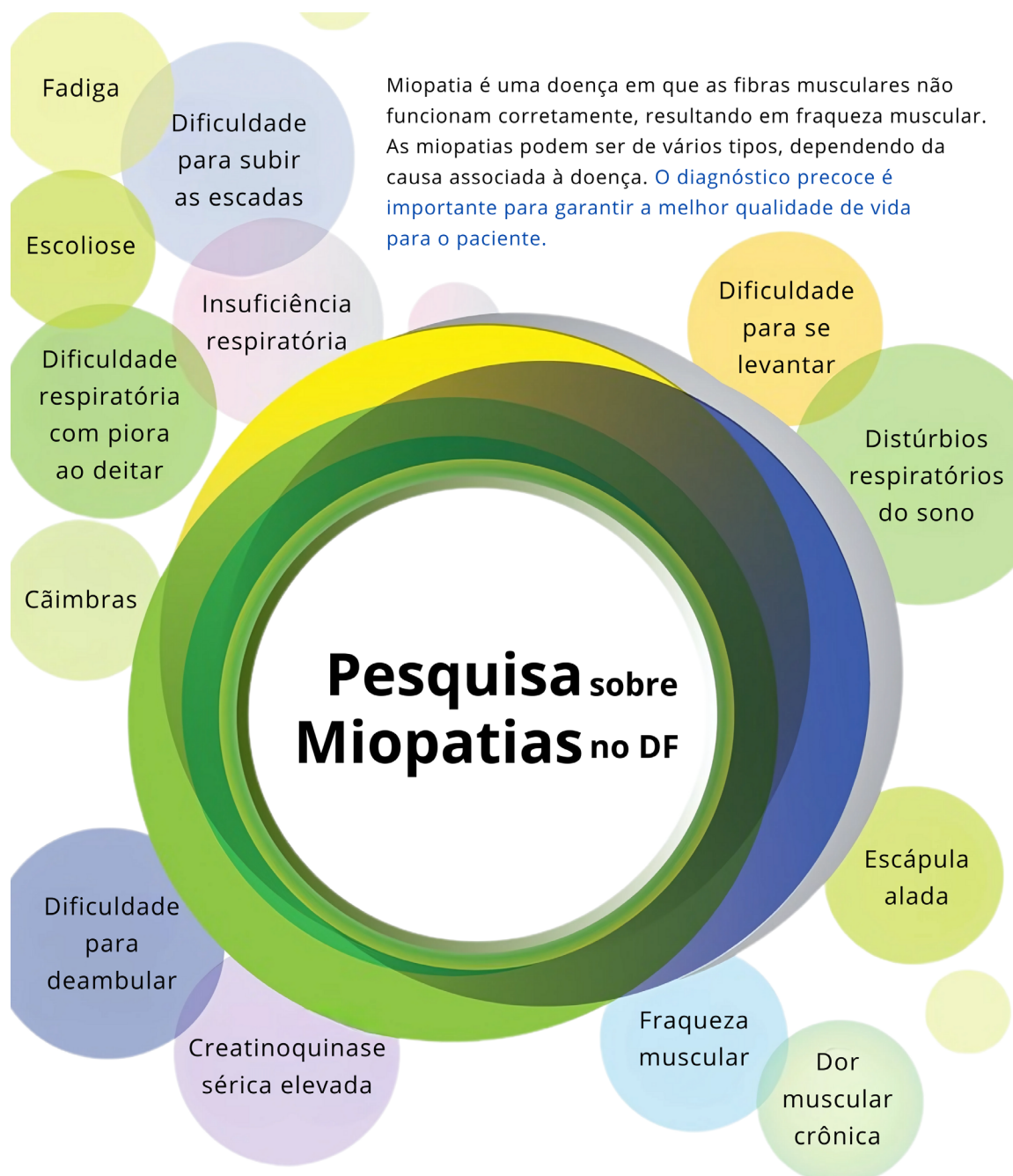
Comitê científico do projeto: - Dra. Elza Dias Tosta
- Dra. Lisiane Seguiti Ferreira

Distúrbios respiratórios do sono

Dor Muscular Crônica

Escoliose

Creatinoquinase sérica elevada (CPK)



Se você atende pacientes com um ou mais sintomas descritos neste cartaz, encaminhe aos ambulatórios especializados.

Hospital de Base do Distrito Federal

Agendar consulta pessoalmente no Bloco dos Ambulatórios
Ambulatório de Neurologia - Térreo, às sextas-feiras, das 7:00 às 11:00h.
Médico responsável: Dr. Maciel Ponte

Hospital Regional da Asa Norte

Agendar consulta pessoalmente no 1o Andar - Fisioterapia,
às quartas-feiras, das 8:00 às 11:00 - ou pelo telefone (61) 3325-4219.
Médica responsável: Dra. Mirian Moura

Apoio:

genzyme
A SANOFI COMPANY

2) Offer of care for spontaneous demand at screening centers (Sobradinho Hospital, Taguatinga Hospital, Brasília Children's Hospital and Brasília University Hospital) for the identification of cases of myopathies among patients with correlate complaints; 3) Structuring of reference clinics at the Asa

Norte Regional Hospital and the Federal District Base Hospital (FDBH) for the reception of individuals identified as possible patients with myopathies; 4) Drafting of statement of confidentiality for authorization of the study of beneficiaries of the National Social Security Institute with G71 and similar codes of the

International Classification of Diseases; 5) Invitation to fields of pathology and genetics of the different hospitals of the FD and Sarah Network Rehabilitation Hospital; and 6) Continual study of hospital records (nursing and neurology clinics of different hospitals) and electromyography laboratory.

This project was partially funded by the Genzyme Laboratory of Brazil Ltd., which was responsible for divulgation through the production of posters, promotion of lectures directed at the scientific community and general public, facilitation of patient access to healthcare services and the provision of kits for the identification of individuals with Pompe's disease. Authorization was obtained from the administrative boards of the different institutions involved (collection of signatures), including approval from the FD Secretary of Health. This study also received approval from the local Human Research Ethics Committee under process number (CAAE) 12283213300005553.

Results

Data were collected in a three-year period spanning from January 2011 to January 2014, during which 62 patients with myopathies were identified. Table 1 displays the characteristics of the patients (sex and age) and most frequent diagnoses. Figure 3 shows the distribution of the cases according to residence in the different regions of the Federal District.

The entire divulgation strategy was followed to achieve the results. Posters directed at patients were put up at the different primary care units, such as health centers, without much resistance. Posters directed

at healthcare professionals were distributed among the facilities of the FD Public Healthcare Network and hospitals that form the supplementary healthcare network. However, no adherence/authorization was obtained at the different private healthcare services, except in rare instances, which hampered the divulgation of the project at these locations. Documents were drafted and several attempts were made to publicize the project through broadcast media, but none of the stations manifested any interest.

Extra-official contacts were also made with professionals of the Sarah Hospital Network. This center in Brasília is a pioneering facility in Brazil focused on care for patients with neuromuscular diseases, with state-of-the-art technology that includes electronic patient charts, a transcription pool, highly organized statistical service and the only public molecular biology laboratory in the FD for the diagnosis of such conditions.¹⁴ Two official written invitations were made asking for the institution to participate and/or collaborate in the study. However, no interest was manifested, and no answer was given in the three years of development of the project.

A number of individuals sought the screening services with complaints similar to those divulged on the posters. After six months and the evaluation of numerous cases, the majority had complaints compatible with fibromyalgia, arthrosis, degenerative disc disease, etc. Among the hundreds of patients evaluated, only four were suspected of having myopathy and were sent to reference hospitals.

A survey was also conducted of the results of all elec-

Table 1. Epidemiological data according diagnosis of the patients.

Diagnosis	Sex(%)		Age (years)					Mean ± SD
	Male	Female	0-6	7-19	>20	All		
Duchenne muscular dystrophy	16(100)	0(0)	2	14	-	16	10,4 ± 3,7	
Limb-Girdle muscular dystrophy	9(69)	4(31)	-	1	12	13	42,9 ± 16,2	
Presumptive diagnosis of myopathy	5(42)	7(58)	-	4	8	12	27,4 ± 1,3	
Other myopathies	5(71)	2(29)	-	2	5	7	36,6 ± 19,4	
Facio scapulo humeral muscular dystrophy	3(50)	3(50)	-	1	5	6	30,2 ± 11,3	

Diagnosis	Sex(%)		Age (years)				Mean $\pm$ SD
	Male	Female	0-6	7-19	>20	All	
Myotonic dystrophy pompe disease	5(83)	1(17)	-	1	5	6	29,5 $\pm$ 12,9
	0(0)	2(100)	2	-	-	2	0,5 $\pm$ 0,71
Total	43(69)	19(31)	4	23	35	62	27,3 $\pm$ 18,1

Graph I – Geographical distribution of the region at patients of Federal District and around

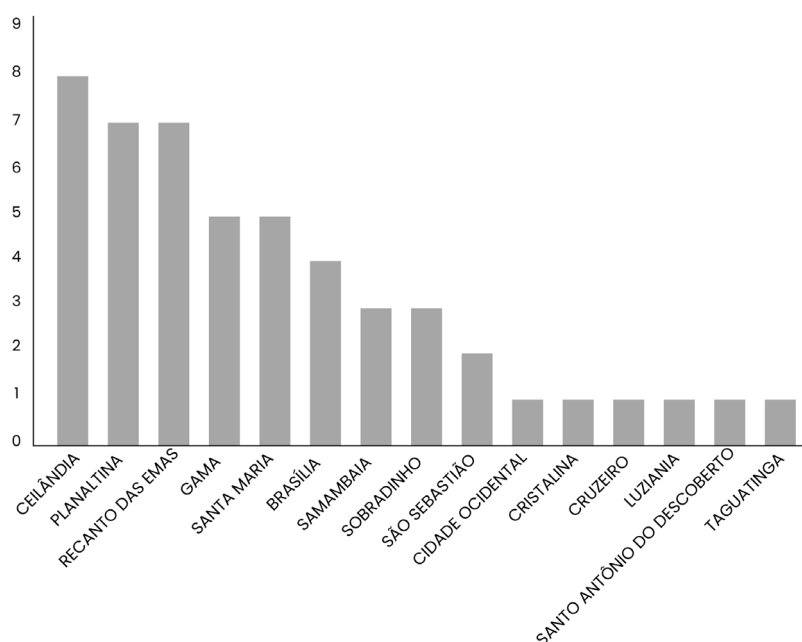


Figure 3. Geographical distribution of the region at patients of Federal District and around

troneuromyography exams conducted at the FDBH between 2006 and 2013. All patients who underwent electroneuromyography with suspected myopathy or an electrophysiological diagnosis of myopathy were included in the study (153 records). The continual attempts at communication with these patients have occurred slowly and flaws have been found in the filling out of information in a system that has not yet been automated.

Considering the impact of muscle disorders on productive capacity and the rights of children with disabilities to receive continual benefits, a survey was conducted at the National Social Security Institute. For such, a retrospective study was conducted of records beginning in 2006, which was when the Benefit Administrative System was automated. Only 38 cases of G71 and similar codes of the International Classification of Diseases compatible with myopa-

thy were detected. The individual analysis of each file among this group of beneficiaries led to the exclusion of more than half the cases.

The pathology and genetics services of the Brasília University Hospital and the FDBH offered assistance in the survey, but no cases were found at these services. Due to the low number of cases encountered, at least half of the participants abandoned the project. Among the 30 original participants, only the authors of this paper remain involved.

Discussion

The epidemiological profile of a disease can be provided by routine information and statistics. When information is not found in the desired form or is deemed either imprecise or incomplete, investigations are performed to obtain the necessary data in a prospective, retrospective or cross-sectional

fashion, which are expressed in terms of either incidence or prevalence. Thus, epidemiological studies are costly and time consuming. The decision to conduct a study of this nature should involve an analysis of the costs and potential benefits stemming from the obtainment of such information.¹⁵

The importance of conducting an epidemiological study on genetically determined myopathies resides in early diagnosis, which allows improved care (treatment, when possible, palliative care and rehabilitation based on needs), as well as the possibility of pre-symptom detection and genetic counseling through the screening of affected family members. These aspects imply a reduction in material and psychological burdens, an improvement in the quality of life of patients and, to some extent, the limitation of the occurrence of new cases due to mating between individuals with reproductive cell mutations and/or *de novo* mutations.^{16,17,18,19,20}

The present paper describes all the difficulties encountered when attempting to conduct an epidemiological study on uncommon diseases, including the design of strategies, limitations in the recruitment and evaluation method based on signs and symptoms, the low degree of reliability regarding the data collected from hospital records, disbelief on the part of the researchers regarding the inexpressive indices obtained and resistance encountered at the hospitals of the FD to the implantation of the project. Besides, one of the possible reasons for low engagement on the part of healthcare providers in referring patients for the study is the fact that the research were not prepared to offer advanced diagnostic tools, such as muscle biopsy and genetic testing. Other possible reason for the low adherence could be the fact that genetic myopathies are mostly untreatable and very slowly progressive disorders.

The lack of a computerized information system in the FD healthcare system, which is in the implantation phase in most hospitals, hinders the identification and survey of precise data. This is illustrated by the attempt to survey electromyography exams with results compatible with myopathies, as it was not possible to retrieve records in most cases. Moreover, existing records were filled out by hand and in a precarious fashion.

The main setbacks encountered were slowness in the service offered, inadequate structure and low

accessibility to the investigation methods, even at large hospitals, such as FDBH and Brasília University Hospital. When a suspected case is found, the patient is sent to the only public reference hospital (Sarah Network) capable of molecular biological analysis.¹⁴

The entire three-year process of the research group illustrates the obstacles encountered during an epidemiological survey, the principal aim of which is to organize neuromuscular disease centers at hospitals in the FD of Brazil and allow integral treatment for this population of patient, including detection, treatment, rehabilitation and the palliative care in the terminal phase of the disease. Despite the difficulties, 62 cases of myopathy were identified. However, it should be stressed that the detailing of epidemiological aspects of the patients was not to object of this study, as innumerable flaws were found in the screening, identification, recruitment and evaluation of these patients, which will be performed in a subsequent phase. The focus herein is merely to describe the difficulties encountered when attempting to carry out an epidemiological study of diseases considered uncommon.

Approximately 3,05 million individuals currently reside in the FD (Brazilian Institute of Geography and Statistics)²¹. Previous studies^{22,23} report that the combined prevalence of different types of myopathy ranges from 34.5 to 37.0/100000. Considering these data and possible data losses (late diagnosis, impossibility of completing the diagnosis, precarious care and limited survival), one may infer that the case series identified in the FD falls far short of the expected number. After three years of surveys, only 62 cases were found. Such individuals were mainly concentrated in the most populated region of the FD, which is the municipality of Ceilândia.

In the classic study conducted by Norwood *et al.*³ 60% of patients were distributed among the following categories (in order of frequency): myotonic dystrophy type 1; Duchenne muscular dystrophy (DMD)/Becker's muscular dystrophy (BMD); facioscapulohumeral muscular dystrophy; and limb-girdle muscular dystrophy. In the present study, the main diagnoses were DMD, limb-girdle muscular dystrophy and myopathy of unknown origin.

Prevalence rates in studies on genetically transmitted muscle diseases are underestimated, since such

diseases lead to an early death, as occurs in DMD, the frequency of which only reflects the incidence and duration of the disease. The incidence of DMD is about one in every 4000 live births of male children, whereas BMD corresponds to 7 to 10% of these cases.²⁴ In the present study, DMD was the most frequent diagnosis, accounting for 26% of the total number of cases (16 out of 62) and mean age was 10 years. In the last 20 years, individuals with this disease have reached more than 25 years of age, which is a reflection of improvements in palliative care and the use of corticosteroids.²⁵

Despite the fatal course of DMD and the possibility of the prevention of recurrence, this issue seems to be completely overlooked by the media, unless the child of a celebrity is affected, 26 as evidenced by the lack of response when the authors of this paper contacted broadcast and print media for the divulgation of the project. The figures seem to be inexpressive from the epidemiological standpoint, but the impact on the families of individuals with a progressive, fatal disease, such as DMD, is highly significant.

Limb-girdle muscular dystrophies accounted for 13 of the 62 cases (21%). This group exhibits considerable genetic, phenotypic, pathogenic and regional variability. The present findings are divergent from data reported in the literature, which describe a prevalence rate fluctuating around 2.3/100000.³

The presumptive diagnosis of myopathy based only on clinical and electrophysiological findings was performed in nearly 20% of the present sample, which underscores the difficult access to genetic investigation methods. A large portion of current studies are able to delineate the molecular profile of these patients.^{3,12,20,25}

The prevalence rate of myotonic dystrophies ranges from 5 to 20/100000.²⁵ Due to the fact that this group of diseases affects middle-aged individuals and older adults, nonspecific complaints often go overlooked and patients may never receive the true diagnosis. In the present study, only six cases (less than 10% of the total) of myotonic dystrophy were recorded, which differs from data reported in previous studies^{3,27} and suggests considerable failure in the identification of such patients.

The divergent data in the present investigation in terms of the frequency of the diagnoses may be partially explained by the low degree of reliability

in the information found on medical charts and the filling out of statistical data at information services. The entire recruitment process is hoped to be improved in a subsequent phase of the project, allowing a detailed evaluation of each of these cases as well as new patients.

Silva *et al*²⁸ present a Brazilian cohort of ANO5-related myopathy patients that is the largest detailed series of anoctaminopathy outside Europe. The authors emphasized that the study was conducted based on a national collaboration from different neuromuscular centers in Brazil, and a wide range of clinical and molecular characteristics was evaluated in detail, which shows the feasibility and importance of collaborative studies in a developing country.

Our experience of the present paper demonstrates that the conduction of epidemiological studies in Brazil and, more precisely, only in the FD, which does not yet enjoy the recognized academic role of states such as Rio de Janeiro and São Paulo, suggests an arduous journey along an arid terrain despite the technological advances of the 21st Century.

The words of José Pereira Rego (*apud* 15), who studied yellow fever in the state of Rio de Janeiro in the 19th century, with slight adaptations, are perfectly applicable to the paltry results achieved by our research group in this project: "Arduous was the undertaking, audacious were those ventured it. However, one who knows the difficulties with which one struggles to achieve something, one who is aware of the limitations of society and one who knows the restrictions imposed when undertaking a task of this nature even in more advanced countries and which issues should be studied with every care and criterion will doubtlessly not fail to evaluate how many flaws are found in this study and with how many difficulties we struggled and how much time we spent to achieve work with so many imperfections."

Conclusion:

Whereas genetic myopathies are rare conditions difficult to diagnose, given the scenario of few technological resources, slowly progressive disorder and mostly untreatable, the low number of identified patients in this study is justified. The findings reveal the enormous difficulty clinics have in performing an epidemiological study on neuromuscular diseases in the capital of Brazil.

Conflict of interest: No disclosure

Acknowledgements: This project was partially funded by the Sanofi-Genzyme Laboratory of Brazil Ltd., which was responsible only for divulgation through the production of posters, promotion of lectures directed at the scientific community and general public.

Referências Bibliográficas

- Levy, JA. Doenças musculares: estudo clínico e diagnóstico. 1ª edição. São Paulo: Editora Atheneu 2001: 1-271.
- Kuntzer T, Lettry-Trouillat R, Bogousslavsky J. Epidemiology of adult neuromuscular disorders. *Rev Med Suisse Romande*. 2000 Sep; 120(9):725-31.
- Norwood FL, Harling C, Chinnery PF, Eagle M, Bushby K, Straub V. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. *Brain*. 2009 Nov; 132 (Pt 11):3175-86.
- Hughes MI, Hicks EM, Nevin NC, Patterson VH. The prevalence of inherited neuromuscular disease in Northern Ireland. *Neuromuscul Disord*. 1996 Jan; 6(1):69-73.
- Siciliano G, Manca M, Gennarelli M, Angelini C, Rocchi A, Iudice A, Miorin M, Mostacciolo M. Epidemiology of myotonic dystrophy in Italy: re-appraisal after genetic diagnosis. *Clin Genet*. 2001 May; 59(5):344-9.
- Turci SRB, Guilam MCR, Câmara MCC. Epidemiology and Public Health: tendencies of the Brazilian epidemiology production regarding volume, indexation and investigation areas – 2001 a 2006. *Cien Saude Colet* 2010; 15(4):1967-1976.
- Vainzof M, Pavanello RC, Pavanello Filho I, Passos-Bueno MR, Rapaport D, Hsi CT, Zatz M. Dystrophin immunostaining in muscles from patients with different types of muscular dystrophy: a Brazilian study. *J Neurol Sci*. 1990 Sep; 98 (2-3):221-33.
- Passos-Bueno MR, Byth B, Love D, Terwilliger J, Ott J, Rapaport D, Vainzof M, Zatz M, Davies KE. Exclusion of the gene responsible for facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSH) at 6q23-q27. *J Neurol Sci*. 1991 Apr; 102(2):206-8.
- Werneck LC, Scola RH, Maegawa GH, Werneck MC. Comparative analysis of PCR-deletion detection and immunohistochemistry in Brazilian Duchenne and Becker muscular dystrophy patients. *Am J Med Genet*. 2001 Oct 1;103(2):115-20.
- Leite CC, Lucato LT, Martin MG, Ferreira LG, Resende MB, Carvalho MS, Marie SK, Jinkins JR, Reed UC. Merosin-deficient congenital muscular dystrophy (CMD): a study of 25 Brazilian patients using MRI. *Pediatr Radiol*. 2005 Jun; 35(6):572-9.
- Ferreira LG, Marie SK, Liu EC, Resende MB, Carvalho MS, Scaff M, Reed UC. Dystrophin-glycoproteins associated in congenital muscular dystrophy: immunohistochemical analysis of 59 Brazilian cases. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005 Sep; 63(3B): 791-800.
- Albuquerque, MAV. These: Limb-girdle muscular dystrophy in Brazilian children: clinical, histological and molecular characterization. *Arq Neuropsiquiatr*. 2014 June; 72:481.
- Emery, AE. Diagnostic criteria for neuromuscular disorders. 2nd. Pub Royal Soc of Med; 1998.
- Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação. Home Page. Online text: from <https://www.sarah.br/en-us/especialidades/>
- Pereira, MG. Epidemiologia – Teoria e Prática, capítulo 12 – Métodos empregados em epidemiologia. Pág. 272. Guanabara Koogan. 14ª reimpressão, 2010.
- Oliveira, AAMC. Rastreo e diagnóstico genético molecular da doença de Erb nas distrofias musculares das cinturas. Mestrado de Biologia Humana da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 1999. Available: <http://hdl.handle.net/10216/10059>.
- Darin N, Tulinius M. Neuromuscular disorders in childhood: a descriptive epidemiological study from western Sweden. *Neuromuscul Disord*. 2000 Jan; 10(1):1-9.
- Talkop UA, Kahre T, Napa A, Talvik I, Sööt A, Piirsoo A, Sander V, Talvik T. A descriptive epidemiological study of Duchenne muscular dystrophy in childhood in Estonia. *Eur J Paediatr Neurol*. 2003; 7(5):221-6.
- Argov Z, de Visser M. What we do not know about pregnancy in hereditary neuromuscular disorders. *Neuromuscul Disord*. 2009 Oct; 19(10):675-9.
- Zatz M. Molecular biology contribution to the understanding and prevention of genetic disorders. *Cien Saude Colet* 2002; 7(1): 85-99.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Área Territorial Oficial – Consulta por Unidade da Federação. Available from: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/df/pa-noroma>
- Fiona LM Norwood, Chris Harlin, Patrick F Chinnery, Michelle Eagle, Kate Bushby na Volker Straub. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in depth analysis of a muscle clinic population. *Brain* 2009, November, 132 (0 11): 3175-3186.
- Hughes MI, Hicks EM, Nevin NC, Patterson VH. The prevalence of inherited neuromuscular disease in Northern Ireland. *Neuromuscul. Disord*. 1996; 6:69-73.
- Dooley J, Gordon KE, Dodds L, Mac Sween J. Duchenne muscular dystrophy: a 30-year population-based incidence study. *Clinic Pediatr (Phila)*, 2010 Feb; 49 (2):177-179.
- Wicklund, MP. Muscular Dystrophies. Review Article. *Continuum (Minneap Minn)* 2013; 19 (6):1535-1570.
- Akira F, Marques AC. O papel da mídia nos serviços de saúde. *Rev Assoc Med Bras* 2009; 55(3):229-50.
- Emery AE. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases – a world survey. *Neuromuscul. Disor*. 1991; 1:19-29.
- Silva AMS, Coimbra-Neto AR, Souza PVS, et al. Clinical and molecular findings in a cohort of ANO5-related myopathy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019;6(7):1225-1238.

Difenidramina 50 mg/ml - ampola 1 ml e seu processo de padronização no âmbito do Distrito Federal

Diphenhydramine 50 mg/ml - 1 ml ampoule and its standardization process in the Federal District

Juliana Carvalho Rocha Alves da Silva¹

Marcus Tulio Batista Silva

Walleska Fidelis Gomes Borges

¹ Secretária de Estado da Saúde do Distrito Federal (SES-DF), Brasília, Brasil.

Autor correspondente:

Juliana Carvalho Rocha Alves da Silva

juliana_alves13@msn.com

Resumo:

O medicamento denominado difenidramina 50 mg/ml - ampola 1 ml é indicado no tratamento para prevenção e tratamento de reações alérgicas relacionadas à transfusão de sangue ou plasma e como adjuvante da epinefrina na anafilaxia. Foi solicitada padronização desse medicamento na Relação de Medicamentos do Distrito Federal (REME-DF), juntamente com o medicamento cimetidina 150 mg/ml ampola 2 ml, com indicação de bloqueio histamínico pré-quimioterapia (pré-QT). Para isso foi utilizada ferramenta de avaliação de tecnologias em saúde, por meio de levantamento bibliográfico nas bases de dados Medline via PubMed; Embase, Cochrane Library e Biblioteca Virtual em Saúde - BVS. Diante dessa solicitação, recebida pela CCFT, foi feita a análise considerando literatura atualizada sobre esse produto. Foram encontrados 655 artigos, sendo 7 incluídos nessa análise. Como conclusão, com a avaliação de segurança e eficácia favorável, esse medicamento foi padronizado no âmbito do Distrito Federal.

Abstract:

The drug called diphenhydramine 50 mg/ml - 1 ml ampoule is indicated for the prevention and treatment of allergic reactions related to blood or plasma transfusion and as an adjuvant to epinephrine in anaphylaxis. Standardization of this drug was requested in the List of Medicines of the Federal District (REME-DF), together with the drug cimetidine 150 mg/ml ampoule 2 ml, with indication of pre-chemotherapy histamine blockade (pre-QT). For this, a health technology assessment tool was used, through a bibliographic survey in Medline databases via PubMed; Embase, Cochrane Library and Biblioteca Virtual em Saúde - BVS. In view of this request, received by the CCFT, an analysis was carried out considering up-to-date literature on this product. A total of 655 articles were found, 7 of which were included in this analysis. In conclusion, with a favorable safety and efficacy assessment, this drug was standardized within the Federal District.

Introdução

Cloridrato de difenidramina é um anti-histamínico, bloqueador de receptores H1, de primeira geração, com atividade anticolinérgica, indicado para prevenção e tratamento de reações alérgicas relacionadas à transfusão de sangue ou plasma e como adjuvante da epinefrina na anafilaxia. É indicado também para prevenção de reações anafilatóides ou alérgicas durante cirurgia em pacientes alérgicos. Este medicamento tem sido usado na forma de solução injetável para o controle de sintomas agudos, para outras condições alérgicas não complicadas quando a terapia oral está impossibilitada

ou é contraindicada e no tratamento de náuseas. Este medicamento é indicado para a síndrome de Parkinson em idosos que são incapazes de tolerar substâncias mais potentes; em casos leves de Parkinson em grupos de outra idade e em casos de parkinsonismo combinados com agentes anticolinérgicos de ação central. Também é indicado no tratamento de vertigem, náusea ou vômito da cinetose¹.

Embora as reações de hipersensibilidade ao medicamento anticâncer sejam raras, uma vez que as reações ocasionalmente são problemas clínicos suficientes, essa medida é importante. Os anteceden-

tes (os mecanismos etiológicos, a frequência, etc.) diferem em cada um, portanto, o conhecimento de cada medicamento é necessário para medidas que incluem a previsão e a prevenção. Dessa forma, o bloqueio histamínico (receptores H1 e H2) podem ser uma estratégia favorável para evitar essas reações adversas à quimioterapia².

Metodologia

Foi realizada busca na literatura por artigos científicos, em fevereiro de 2021, com o objetivo de identificar estudos que comprovassem a eficácia e a segurança do medicamento Difenidramina 50 mg/ml - Ampola 1 ml para o uso em pacientes com câncer, para profilaxia de quimioterapia.

Foram feitas buscas por estudos clínicos, em qualquer fase, sobre o tema, uma vez que estudos onco-

lógicos muitas vezes não são executados como fase III. Foram considerados apenas estudos publicados em inglês, português ou espanhol dos últimos 10 anos. Estudos já incluídos na análise da cimetidina.

Não foram selecionados estudos cujo acesso ao texto completo não estivesse disponível, revisões narrativas, estudos de caso e séries de caso, estudos pré-QT sem considerar bloqueio H1, revisões simples da literatura, artigos de baixa evidência científica, duplicatas, estudos sobre farmacocinética e/ou farmacodinâmica (visto não serem o objetivo da análise) e avaliações econômicas realizadas em outros países (visto não são transponíveis de uma realidade para outra) e estudos do uso desse medicamento em associação, impedindo análise individual da terapia.

Tabela 1. Definição da pergunta PICO

População	Pacientes com câncer, para profilaxia de quimioterapia.
Intervenção	Difenidramina 50 mg/ml - Ampola 1 ml
Comparador	-
Desfecho (<i>outcomes</i>)	Eficácia e Segurança geral

Pergunta

O medicamento Difenidramina 50 mg/ml - Ampola 1 ml é seguro, eficaz e farmacoeconomicamente viável para o uso em pacientes com câncer, para profilaxia de quimioterapia?

Tabela 2. Estratégia de busca

Base de dados	Estratégia de busca	Quantidade de artigos encontrados
PubMed	("infusate"[All Fields] OR "infusates"[All Fields] OR "infuse" [All Fields] OR "infused"[All Fields] OR "infuser" [All Fields] OR "infusers"[All Fields] OR "infuses"[All Fields] OR "infusing"[All Fields] OR "infusion"[All Fields] OR "infusions"[All Fields]) AND ("reaction"[All Fields] OR "reaction s"[All Fields] OR "reactions"[All Fields]) AND ("cancer s"[All Fields] OR "cancerated"[All Fields] OR "canceration"[All Fields] OR "cancerization"[All Fields] OR "cancerized"[All Fields] OR "cancerous"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields] OR "cancers"[All Fields]) AND ("Histamine H1 Antagonists"[MeSH Terms] OR "Histamine H1 Antagonists"[Pharmacological Action] OR "Anti-Ulcer Agents"[MeSH Terms])	56
Cochrane Library	Histamine H1 Antagonists in Title Abstract Keyword AND cancer in Title Abstract Keyword AND infusion reactions in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)	3

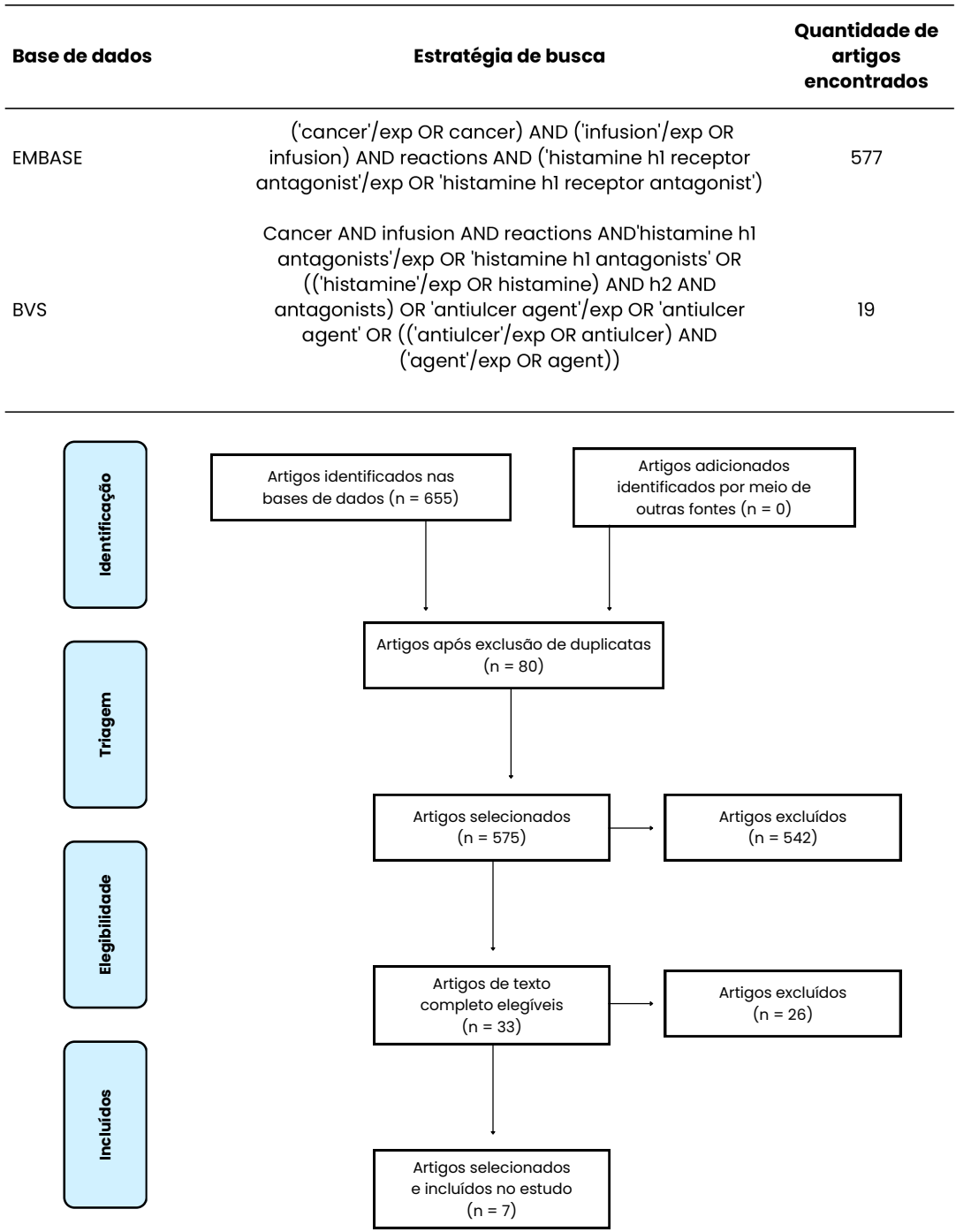


Figura 1. Fluxograma de triagem de artigos³

Alessandro Gozzetti; Francesca Bacchiarri; Francesca Di Martino; Cristiana Caffarelli; Anna Sicuranza; Elisabetta Zappone; Donatella Raspadori; Marzia Defina; Emanuele Cencini; Vincenzo Sammartano; Bianca Mecacci; Monica Bocchia.

LONG TERM SAFETY AND EFFICACY OF DARATUMUMAB RAPID INTRAVENOUS INFUSION (90 MINUTES) AFTER THE THIRD DOSE IN MULTIPLE MYELOMA PATIENTS. ABSTRACT ONLY| VOLUME 19, ISSUE 10, SUPPLEMENT,

E147-E148, OCTOBER 01, 2019.

Durante este estudo prospectivo observacional de centro único, 16 pacientes com mieloma múltiplo receberam infusão rápida de daratumumabe, permitido a partir da terceira dose. A primeira dose de daratumumabe foi dividida no dia 1, no dia 2. O período do estudo foi de dezembro de 2018 a junho de 2019. A pré-medicação consistiu em Dexametasona 20 mg IV, Antipirético (paracetamol 1.000 mg por via oral), anti-histamínico (difenidramina 25 mg por via intra-

venosa), 2 inalações por sopro de broncodilatador beta-adrenérgico vinte minutos antes da infusão. A infusão rápida foi iniciada a partir da terceira dose se nenhuma IRRs foi observada na infusão anterior (segunda). IRRs após a primeira infusão dividida de Daratumumabe foram observados em 5/16 pacientes (31%): todos eram de Grau 2 (2 broncoespasmo, 2 tosse, 1 rinite) e todos aconteceram durante o dia 1. 16 pacientes receberam um total de 107 infusões rápidas durante um Período de 6 meses. Nenhuma reação foi observada em todos os pacientes durante a infusão rápida. Todos os 5 pacientes que tiveram uma reação durante a primeira dose dividida não apresentaram outras reações. A pré-medicação também foi reduzida após a dose > 10, ou seja, anti-histamínico oral, dexametasona 10 mg IV, paracetamol 500 mg oral. Conclusões: Infusões rápidas de Daratumumabe podem ser administradas com segurança a pacientes com MM a partir da terceira dose. A segurança está presente ao longo do tempo. É importante ressaltar que a eficácia do tratamento com daratumumabe é mantida.

De Castro Baccarin AL, Irene MN, de Iracema Gomes Cubero D, Luz AS, Castro SN, Sordi R, Móz LES, Del Giglio A. The feasibility of dexamethasone omission in weekly paclitaxel treatment for breast cancer patients. *Support Care Cancer*. 2019 Mar;27(3):927-931. doi: 10.1007/s00520-018-4381-0. Epub 2018 Aug 1. PMID: 30069696.

Pacientes com câncer de mama que recebem terapia semanal com paclitaxel podem apresentar efeitos deletérios associados ao uso profilático de dexametasona por 12 semanas consecutivas. Aproximadamente 90% das reações de hipersensibilidade ao paclitaxel (HSRs) ocorrem nos primeiros 10 a 15 minutos das duas primeiras infusões. Foi investigada a viabilidade da retirada da dexametasona entre as semanas 3 e 12 (W3 e W12) em pacientes com câncer de mama em estágio inicial tratadas com paclitaxel semanal na dose padrão (80 mg / m²). Métodos: Todos os pacientes receberam profilaxia intravenosa de dexametasona 20 mg, ranitidina 50 mg e difenidramina 50 mg nas primeiras 2 semanas (S1 e W2) de tratamento. Desde que nenhum evento grave de HSRs (G3 / G4) tenha ocorrido, a dexametasona foi omitida entre S3 e S12, enquanto a ranitidina e a difenidramina foram continuadas. O desfecho primário foi a incidência de HSRs de qualquer grau durante o período de tratamento, e os

desfechos secundários foram a qualidade de vida e as mudanças de peso. Resultados: Vinte e cinco pacientes foram incluídos no estudo, e 300 ciclos de infusão de paclitaxel foram avaliados para HSRs. A incidência geral de HSRs foi de 0,6% (2 eventos), e ambos os eventos ocorreram na primeira semana. Não houve incidentes de HSRs graves ou anafilaxia e nenhuma toxicidade G3 ou G4. As pontuações do questionário EORTC QLQ-C30 não mudaram significativamente para a escala global de estado de saúde / qualidade de vida ou para as escalas de sintomas, embora as mudanças nas pontuações diferissem significativamente para as escalas funcionais. Não houve alterações de peso clinicamente relevantes durante o período de tratamento. Conclusões: A retirada da dexametasona de W3 para W12 em pacientes com câncer de mama em estágio inicial tratadas com paclitaxel semanal é viável. A incidência de todos os graus de HSRs foi comparável à relatada em ensaios com dexametasona por 12 semanas consecutivas, e nenhum evento grave (G3 / G4) ocorreu.

Modelevsky L, Tizon R, Reiss SN, Smith M, Garonce R, Kaley T. Rapid infusion rituximab is well tolerated in patients with primary CNS lymphoma. *CNS Oncol*. 2018 Jul 1;7(3):CNS19. doi: 10.2217/cns-2018-0001. Epub 2018 Sep 17. PMID: 30221993; PMCID: PMC6200062.

Para estabelecer a segurança e a viabilidade de infusão rápida de rituximabe ao longo de 90 min em pacientes com linfoma primário do SNC (PCNSL). Foi realizado estudo retrospectivo com todos os pacientes com PCNSL que receberam infusões rápidas de rituximabe (RRI) de janeiro de 2016 a janeiro de 2017. O desfecho primário foi a incidência de reações à infusão. Foi observado que 11 pacientes receberam um total de 44 RRIs. O rituximabe foi administrado em doses de 500 ou 750 mg / m². A pré-medicação incluiu acetaminofeno e difenidramina (25 mg i.v.). Nenhuma reação à infusão ocorreu durante qualquer RRI. Duas infusões foram administradas com esteroides para sintomas neurológicos no início do estudo (4,5%). A administração rápida de rituximabe foi segura e viável para pacientes com PCNSL e nas doses mais altas recebidas.

Parisi, M.; Del Fabro, V.; Martino, E.; Calafiore, V.; Sapienza, G.; Leotta, V.; Parrinello, N.L.; Triolo, A.; Romano, A.; Conticello, C.; Di Raimondo, F.; Daratumumab monotherapy in real life community setting of refractory myeloma patients: Comfortable management of in-

fusion-related reactions at the first infusion. Haematologica - Volume 103, Issue 0, pp. S84 - published 2018-01-01

O daratumumabe (DARA) é o primeiro anticorpo monoclonal dirigido por CD38 aprovado para o tratamento de mieloma múltiplo recidivante e/ou refratário (RRMM). Alta ocorrência de todos os graus de Reações Relacionadas à Infusão - IRRs - foi descrita, induzindo o retardo da infusão ou interrupção e necessidade de hospitalização do paciente. A partir de abril de 2017, 13 pacientes RRMM receberam DARA por via intravenosa (i.v.) em monoterapia na dosagem de 16 mg / kg de peso corporal real semanalmente durante as primeiras 8 semanas e depois a cada 2 semanas, de acordo com o cronograma recomendado. A dose total foi diluída em 1000 mL de Cloreto de Sódio 0,9%. Para prevenir ou reduzir IRRs, a primeira dose foi dividida em 2 administrações em 24 horas. Uma hora após a pré-medicação padrão (incluindo 60 mg de metilprednisolona I.V., 1000 mg de acetaminofeno per os e 50 mg de difenidramina I.V.) os primeiros 250 ml foram dados a partir da taxa de infusão de 50 mL / hora com um aumento progressivo de 100 mL / hora. Após 18 horas, a pré-medicação foi dada e os 750 mL restantes foram infundidos a uma taxa de 100 mL / hora com um aumento progressivo de 200 mL / hora. Assim, avaliamos 13 pacientes fortemente pré-tratados (n = 6/7 M / F, idade mediana de 61 anos, intervalo 46-74), a maioria deles duplo refratário (n = 11, mediana de 5 linhas anteriores, intervalo 1- 13). Em 4/13 pacientes havia alto risco de IRRs devido a uma história clínica de doença pulmonar obstrutiva conhecida e episódios recorrentes de pneumonia. No primeiro dia de infusão, 10/13 pacientes apresentavam IRR grau 1-2, iniciada quando a taxa de infusão era de 100 mL / hora e tratados com suspensão da infusão por cerca de 20-30 minutos seguida de infusão de antipiréticos ou anti-histamínicos. Reiniciar a infusão de DARA a 50 ml / h foi seguro e confortável. Os IRRs foram tosse em 4 pacientes, congestão e coriza em 4 pacientes, aperto na garganta e dispneia em 3 pacientes e calafrios em 1 paciente. Raramente, uma segunda manifestação de IRRs ocorreu novamente quando a taxa de infusão foi incrementada para 100 ou 150 ml / h. Os sintomas foram tratados da mesma forma e resolvidos prontamente. Nenhum de nossos pacientes interrompeu o tratamento para IRR. O tratamento foi seguro e bem tolerado: 6/13

pacientes apresentaram eventos adversos graves (anemia e neutropenia $\geq$ grau 3) e 2/13 pneumonia grau 3, exigindo hospitalização. Apesar da remissão completa ainda não ter sido alcançada, o benefício clínico foi evidente para 8/13 pacientes, com 46% da taxa de resposta geral (após 8 infusões). Uma vez que a expressão de CD38 em células MM se correlaciona com a atividade de DARA in vitro, monitoramos a fluorescência de intensidade média (MFI) de CD38 em células plasmáticas circulantes de sangue periférico (cPC) por citometria de fluxo. No início do estudo, cPCs foram detectáveis em 8/12 pacientes, CD38 MFI foi maior em pacientes com localização extramedular (p = 0,02), mas nenhuma alteração pôde ser observada após 2 ciclos de DARA. Em conclusão, a monoterapia com DARA é eficaz e segura em RR / MM. As TIRs são fracas e ocorrem apenas no primeiro dia, e podem ser reduzidas dividindo a infusão em 24 horas.

Moreau, P.; Rabin, N.; Plesner, T.; Weisel, K.; Sonneveld, P.; Mateos, M-V.; Schecter, J.M.; Amin, H.; Trivedi, S.; Dimopoulos, M.A.; Management of infusion-related reactions (IRRs) in patients (pts) receiving daratumumab plus standard of care for the treatment of multiple myeloma (MM) in the phase 3 studies CASTOR and POLLUX. Ann. Oncol. - Volume 28, Issue 0, pp. v356-v357 - published 2017-01-01

Daratumumabe (D), um anticorpo monoclonal direcionado a CD38, reduziu o risco de progressão de mieloma múltiplo - MM ou morte em > 60% quando combinado com regimes de tratamento padrão nos estudos de fase 3 CASTOR (bortezomibe [V] e dexametasona [d] vs DVd) e POLLUX (lenalidomida [R] e d vs DRd). Esta análise avaliou a gestão de IRRs relacionados com D nos braços DVd e DRd de CASTOR e POLLUX. Métodos: Pts hadMM e receberam $\geq$ 1 linha de terapia. No CASTOR, os pacientes receberam 8 ciclos de 21 dias de Vd (V 1,3 mg / m² por via subcutânea nos dias 1, 4, 8 e 11; d 20 mg por os [PO] / intravenosa [IV] nos dias 1-2, 4 -5, 8-9 e 11-12) $\pm$ D (16 mg / kg IV, semanalmente [QW] para os Ciclos 1-3, a cada 3 semanas [Q3W] para os Ciclos 4-8, depois a cada 4 semanas [Q4W] Depois disso). Em POLLUX, os pts receberam ciclos de 28 dias de Rd (R 25 mg PO nos Dias 1-21; d 40 mg QW) $\pm$ D (16 mg / kg IVQW para os Ciclos 1-2, a cada 2 semanas para os Ciclos 3-6, então Q4W depois). Além disso, a medicação pré-infusão consistia em 20 mg d (ou equivalente) IV / PO, 650-1000 mg de paracetamol e 25-50 mg

de difenidramina (ou equivalente). Pts com complicações respiratórias de alto risco receberam difenidramina nos Dias 1 e 2, um agonista do receptor β_2 adrenérgico de ação curta e medicamentos de controle para doença pulmonar após infusão de D. Resultados: Todos os pacientes que receberam D receberam medicação pré-infusão. Em CASTOR e POLLUX, 31 (13%) e 21 pts (7%) receberam medicamentos pós-infusão, respectivamente. Em ambos os ensaios, a duração mediana da infusão de D foi de $\pm 7,0$, $4,3$ e $\pm 3,4$ horas para a primeira, segunda e infusões subsequentes, respectivamente. IRRs ocorreram em 45% e 48% dos pts e 98% e 96% dos IRRs ocorreram durante a primeira infusão em CASTOR e POLLUX, respectivamente. A maioria dos IRRs foi de grau 1/2 e nenhum IRR de grau ≥ 4 foi relatado. O tempo médio para o início dos IRRs após o início da primeira infusão de D foi de 84 minutos em CASTOR e 90 minutos em POLLUX. Em CASTOR, 2 pts interromperam o tratamento devido a IRRs; em POLLUX, 1 pt descontinuou D devido a uma TIR de grau 3, mas continuou Rd. Conclusões: A maioria dos IRRs relacionados ao D ocorreu durante a primeira infusão e foram de grau 1/2. IRRs relacionados a D foram facilmente gerenciados com medicamentos pré e pós-infusão.

Martin, T.G.; Mannis, G.N.; Chari, A.; Munster, P.; Campana, F.; Hui, A.-M.; Wolf, J.L.; Phase Ib study of isatuximab and carfilzomib in relapse and refractory multiple myeloma. *Blood* - Volume 128, Issue 22, pp. - published 2016-01-01

Isatuximabe (ISA) é um mAb anti-CD38 com potente atividade anti-mieloma (MM) administrado sozinho ou em combinação com lenalidomida (LEN) e dexametasona em MM recidivante e refratário (RRMM). Carfilzomib (CFL) é um inibidor de proteassoma de segunda geração aprovado para o tratamento de RRMM. Este é um relatório inicial de dados de segurança e eficácia de um ensaio de escalonamento de dose de Fase Ib em andamento combinando ISA e CFL em RRMM. Objetivos: O objetivo principal é determinar a dose máxima tolerada (MTD) de ISA com dose padrão CFL em RRMM. Os objetivos secundários incluem a caracterização da farmacocinética, segurança (incluindo imunogenicidade) e resposta à doença (taxa de resposta geral [ORR]; critérios IMWG). Métodos: ISA é administrado IV a cada 2 semanas (Q2W) ou semanalmente (QW) por 4 doses, em seguida, Q2W em combinação com CFL padrão

(20*27 mg / m²: Dia 1, 2, 8, 9, 15, 16, a cada 28 dias). Três níveis de dosagem de ISA (DL) foram testados: 10 mg / kg Q2W, 10 mg / kg QW x 4 então Q2W e 20 mg / kg QW x 4 então Q2W usando um design clássico de escalonamento de dose 3 + 3 baseado em limitação de dose toxicidades. Os pré-medicamentos padrão (dex 20 mg IV / PO, acetaminofeno 650 mg, difenidramina 25-50 mg IV / PO e famotidina 20 mg IV) foram administrados antes de cada infusão de ISA. Resultados: Onze pacientes foram tratados em 3 DL (DL1 = 3, DL2 = 3, DL3 = 5). Disposição do tratamento: 4 pacientes progrediram, 7 permanecem em terapia. Esta foi uma população fortemente pré-tratada com uma mediana de 4,5 linhas de terapia anteriores (intervalo: 2-8). Todos os indivíduos receberam LEN anterior, 10/11 recebeu BORT anterior e 9/11 recebeu CFL anterior. 10/11 eram refratários (refr) ao regime anterior (4 quad refr e 7/11 refr para CFL). 10 pacientes são avaliados quanto à resposta. A ORR é 80%: 2VGPR, 6 PR e CBR é 90% (DL1: 2PR, 1SD; DL2: 3PR; DL3: 2VGPR, 1PR, 1MR). O número médio de ciclos fornecidos é 6 (intervalo de 1-20). Seis pacientes (54%) tiveram reações à infusão (Gr 1 [n = 4] ou Gr 2 [n = 2]), mas todos completaram a terapia. Conclusão: A combinação de ISA e CFL parece ser bem tolerada; nenhuma reação adversa inesperada ao medicamento foi observada. MTD não foi alcançado. A atividade anti-MM encorajadora é relatada em pacientes com pré-tratamento pesado com RRMM. A acumulação expandida está em andamento; dados adicionais de segurança, farmacocinética e resposta serão apresentados.

Durham CG; Thotakura D; Sager L; Foster J; Herrington JD; Cetirizine versus diphenhydramine in the prevention of chemotherapy-related hypersensitivity reactions. *Journal of oncology pharmacy practice: official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners* - Volume 25, Issue 6, pp. 1396-1401 - published 2019-09-01

Este estudo avaliou o papel da cetirizina em comparação com a difenidramina como pré-medicação para pacientes recebendo infusões de paclitaxel, cetuximabe e rituximabe. Historicamente, a difenidramina tem sido associada a mais sedação em comparação à cetirizina; no entanto, não se sabe se a cetirizina pode substituir a difenidramina na prevenção de reações de hipersensibilidade em pacientes recebendo quimioterapia. MÉTODOS: Este é um estudo retrospectivo projetado para avaliar as

reações à infusão que ocorrem em pacientes recebendo difenidramina ou cetirizina como pré-medicação para terapias com rituximabe, paclitaxel ou cetuximabe. As reações à perfusão foram definidas como vários sintomas, tais como rubor, prurido, alterações na frequência cardíaca e pressão arterial e dispneia mais o quadro clínico de uma perfusão simultânea ou muito recente. RESULTADOS: Um total de 207 pacientes foram avaliados neste estudo com 83 pacientes recebendo cetirizina e 124 pacientes com difenidramina. No geral, a porcentagem de pacientes com pelo menos um evento de infusão relacionado à quimioterapia no grupo de cetirizina foi de 19,3% (IC de 95% 11,4-29,4) em comparação com o grupo de difenidramina 24,2% (IC de 95% 17,0-32,7), $P = 0,40$. Dos pacientes que receberam cetirizina e, em seguida, experimentaram um evento no primeiro ciclo, 41,7% (IC 95% 13,7-74,3) dos eventos foram devido ao paclitaxel, 50,0% (IC 95% 19,4-80,6) foram devido ao rituximabe, e 8,3% (IC 95% 0,1-43,6) foram devido ao cetuximabe. Dos pacientes que receberam difenidramina e, em seguida, experimentaram um evento no primeiro ciclo, 26,1% (IC 95% 5,7-51,4) foram devido ao paclitaxel, 73,9% (IC 95% 48,6-94,3) foram devido ao rituximabe e nenhum devido ao cetuximabe. CONCLUSÃO: A cetirizina parece ser um substituto viável da difenidramina para a prevenção de reações às infusões com infusões de cetuximabe, paclitaxel e rituximabe em adultos. Estudos prospectivos são necessários para determinar a eficácia e segurança da cetirizina em comparação com a difenidramina na prevenção de reações à infusão relacionadas à quimioterapia.

Conclusão

Em relação à difenidramina, foi possível observar que:

- 7 estudos de uso de pré-medicação.
- Tempo antes da administração: até 60 minutos.
- Dose de Difenidramina: 25-30 mg.
- Oncológicos utilizados: Paclitaxel, Isatuximabe, Rituximabe e Daratumumabe.
- Esquema de pré-medicação: 1- 1 estudo com Dexametasona 20 mg IV, Antipirético (paracetamol 1.000 mg por via oral), anti-histamínico (difenidramina 25 mg por via intravenosa), 2 inalações por sopro de broncodilatador beta-adrenérgico 2- 1 estudo dexametasona 20 mg, ranitidina 50 mg e difenidramina 50 mg; 3- 1 estudo com acetaminofeno e difenidramina (25 mg i.v.). 4- 60 mg de metilprednisolona I.V., 1000 mg de acetaminofeno per os e 50 mg de difenidramina I.V; 5- 20 mg d (ou equivalente) IV / PO, 650-1000 mg de paracetamol e 25-50 mg de difenidramina (ou equivalente); 6-(dex 20 mg IV / PO, acetaminofeno 650 mg, difenidramina 25-50 mg IV / PO e famotidina 20 mg IV. 7- 1 esquemas diversos.
- Todos os estudos apresentaram resultados positivos para a diminuição de reações de hipersensibilidade.

Dessa forma, considerando as provas de eficácia e segurança favoráveis à difenidramina para bloqueio H1 na pré-QT, esse medicamento foi padronizado no âmbito do DF.

Tabela 3. Artigos excluídos e motivos

	Autor e Ano	Título	Motivo de exclusão
1	Bartels, T. <i>et al.</i> , 2020	Utilizing a novel four-drug regimen to reduce the incidence of infusion-related reactions for first-dose rituximab infusions: An institutional review of rituximab infusion-related reactions in lymphoma patients	Revisão simples da literatura
2	Nguyen, M.L. <i>et al.</i> , 2019	Prevention and management of daratumumab mediated infusion related hypersensitivity reactions pre-and post-implementation of rapid infusion protocol	Revisão simples da literatura
3	Premkumar, V. <i>et al.</i> , 2019	Single arm, prospective, open-label phase II trial to evaluate the efficacy of isatuximab in patients with monoclonal gammopathy of renal significance.	Protocolo do estudo

	Autor e Ano	Título	Motivo de exclusão
4	Rosko, N. <i>et al.</i> , 2019	Rapid infusion daratumumab is safe in patients with AL amyloidosis	Artigo já incluído na análise de antagonista H2.
5	Usmani, S. <i>et al.</i> ; 2019	Isatuximab short duration fixed volume infusion combination therapy for relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): phase 1b feasibility/safety study	Texto completo não disponível.
6	Choi, B. <i>et al.</i> , 2019	Treatment with pembrolizumab after hypersensitivity reaction to nivolumab in a patient with hepatocellular carcinoma	Estudo de caso.
7	Young, D.; <i>et al.</i> , 2018	Universal pretreatment for asparaginase-based therapy should be standard of care	Texto completo não disponível.
8	Wood, E.; <i>et al.</i> , 2018	Effect on infusion reactions after elimination of the observation period between pertuzumab and trastuzumab infusions	Texto completo não disponível.
9	Sanchorawala, V.; <i>et al.</i> , 2017	Safety and tolerability of daratumumab in patients with relapsed light chain (AL) amyloidosis: Preliminary results of a phase ii study.	Resultados preliminares.
10	Bookman MA, <i>et al.</i> 1997	Short-course intravenous prophylaxis for paclitaxel-related hypersensitivity reactions.	Já adicionado no estudo de cimetidina.
11	Usmani, S.Z.; <i>et al.</i> , 2017	Split dosing of daratumumab (D) in a phase 1b study of D plus carfilzomib (K)-based regimens in patients (pts) with multiple myeloma (MM)	Texto completo não disponível.
12	Gambôa, N.; Maia, J.R.; 2017	Importance of pharmacist intervention in preventing adverse drug events after chemotherapy infusion	Revisão simples da literatura
13	Berenson, J.; <i>et al.</i> , 2017	A phase 2 safety study of accelerated elotuzumab infusion, over less than 1 h, in combination with lenalidomide and dexamethasone, in patients with multiple myeloma	Informações apresentadas de outros estudos.
14	Bose, N.; <i>et al.</i> , 2017	Effect of imprime PGG on innate immune-activating pharmacodynamic changes in a phase i clinical study in healthy human volunteers.	Estudo de farmacocinética.
15	Bupathi, M.; <i>et al.</i> , 2017	Incidence of infusion reactions to anti-neoplastic agents in early phase clinical trials: The MD Anderson Cancer Center experience.	Revisão simples da literatura
16	Woolgar, K.; <i>et al.</i> , 2017	Premedication and dose regimen for a type I Gaucher patient with severe ERT intolerance.	Estudo de caso.

	Autor e Ano	Título	Motivo de exclusão
17	Jeerakornpassawat, D.; Suprasert, P.; 2017	Randomized, controlled trial of dexamethasone versus dexamethasone plus hydrocortisone as prophylaxis for hypersensitivity reactions due to paclitaxel treatment for gynecologic cancer	Medicamento estudado nos dois braços.
18	Usmani, S.Z.; <i>et al.</i> , 2017	Rapid infusion of rituximab is well tolerated in children with hematologic, oncologic, and rheumatologic disorders	Estudo de farmacocinética.
19	Grimes, A.B.; <i>et al.</i> , 2016	Effect on infusion reactions after elimination of the observation period between pertuzumab and trastuzumab infusions	Sem informações sobre as doses da pré-medicação.
20	Modelevsky, L.; <i>et al.</i> , 2016	Safety and feasibility of rapid rituximab infusions in patients with primary CNS lymphoma	Texto completo não disponível.
21	Clarke, J.M.; <i>et al.</i> , 2016	Phase Ib study of regorafenib (rego) and PF-03446962 (PF) in patients with refractory metastatic colorectal cancer (mCRC) (REGAL)	Estudo de farmacocinética.
22	Sandhu, A.; 2020	CYCLOPHOSPHAMIDE DESENSITIZATION IN AN INFANT WITH EMBRYONAL RHABDOMYOSARCOMA	Estudo de caso.
23	Kotchetkov, R.; <i>et al.</i> , 2020	Premedication with montelukast and rupatadine decreased rituximab infusion time, rate, severity of reactions and use of rescue medications	Análise de outros medicamentos.
24	Wilmoth, J.; <i>et al.</i> 2020	MM-053: Nursing Considerations for the Use of Isatuximab in the Treatment of Multiple Myeloma	Sem informações sobre as doses da pré-medicação.
25	Lee, R.; <i>et al.</i> , 2020	A rapid daratumumab infusion protocol: Safe and effective	Protocolo clínico
26	McMillan, A.; <i>et al.</i> , 2020	Brentuximab vedotin plus bendamustine in relapsed and refractory classical Hodgkin lymphoma in children, adolescents and young adults: A single center experience	O foco não é estudar o medicamento alvo.

Referências Bibliográficas

1. CRISTÁLIA <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?-nomeProduto=DIFENIDRIN> Acesso em: 24.11.2021
2. Sato A, Sakashita A, Taguchi S. [Hypersensitivity reactions to cancer chemotherapeutic agents]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2003 Jun;30(6):793-800. Japanese. PMID: 12852346.
3. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche P, Ioannidis JPA, *et al.* The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009 Jul;6(7):e1000100.

4. Alessandro Gozzetti; Francesca Bacchiarri; Francesca Di Martino; Cristiana Caffarelli; Anna Sicuranza; Elisabetta Zappone; Donatella Raspadori; Marzia Defina; Emanuele Cencini; Vincenzo Sammartano; Bianca Mecacci; Monica Bocchia. LONG TERM SAFETY AND EFFICACY OF DARATUMUMAB RAPID INTRAVENOUS INFUSION (90 MINUTES) AFTER THE THIRD DOSE IN MULTIPLE MYELOMA PATIENTS. ABSTRACT ONLY| VOLUME 19, ISSUE 10, SUPPLEMENT , E147-E148, OCTOBER 01, 2019
5. De Castro Baccarin AL, Irene MN, de Iracema Gomes Cubero D, Luz AS, Castro SN, Sordi R, Móz LES, Del Giglio A. The feasibility of dexamethasone omission in weekly paclitaxel

treatment for breast cancer patients. *Support Care Cancer*. 2019 Mar;27(3):927–931. doi: 10.1007/s00520-018-4381-0. Epub 2018 Aug 1. PMID: 30069696

6. Modelevsky L, Tizon R, Reiss SN, Smith M, Garonce R, Kaley T. Rapid infusion rituximab is well tolerated in patients with primary CNS lymphoma. *CNS Oncol*. 2018 Jul 1;7(3):CNS19. doi: 10.2217/cns-2018-0001. Epub 2018 Sep 17. PMID: 30221993; PMCID: PMC6200062.

7. Parisi, M.; Del Fabro, V.; Martino, E.; Calafiore, V.; Sapienza, G.; Leotta, V.; Parrinello, N.L.; Triolo, A.; Romano, A.; Conticello, C.; Di Raimondo, F.; Daratumumab monotherapy in real life community setting of refractory myeloma patients: Comfortable management of infusion-related reactions at the first infusion. *Haematologica* – Volume 103, Issue 0, pp. S84 – published 2018-01-01

8. Moreau, P.; Rabin, N.; Plesner, T.; Weisel, K.; Sonneveld, P.; Mateos, M-V.; Schechter, J.M.; Amin, H.; Trivedi, S.; Dimopoulos, M.A.; Management of infusion-related reactions (IRRs) in patients (pts) receiving daratumumab plus standard of care for the treatment of multiple myeloma (MM) in the phase 3 studies CASTOR and POLLUX. *Ann. Oncol.* – Volume 28, Issue 0, pp. v356–v357 – published 2017-01-01

9. Martin, T.G.; Mannis, G.N.; Chari, A.; Munster, P.; Campana, F.; Hui, A.-M.; Wolf, J.L.; Phase Ib study of isatuximab and carfilzomib in relapse and refractory multiple myeloma. *Blood* – Volume 128, Issue 22, pp. – published 2016-01-01

10. Durham CG; Thotakura D; Sager L; Foster J; Herrington JD; Cetirizine versus diphenhydramine in the prevention of chemotherapy-related hypersensitivity reactions. *Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners* – Volume 25, Issue 6, pp. 1396–1401 – published 2019-09-01

Palbociclibe 75mg, 100mg e 125mg e seu processo de padronização no âmbito do Distrito Federal

Palbociclibe 75mg, 100mg and 125mg and their standardization process in the Federal District

Juliana Carvalho Rocha Alves da Silva¹

Marcus Tulio Batista Silva

Walleska Fidelis Gomes Borges

¹Secretaria de Estado da Saúde do Distrito Federal (SES-DF), Brasília, Brasil.

Autor correspondente:

Juliana Carvalho Rocha Alves da Silva

juliana_alves13@msn.com

Resumo

Introdução: O medicamento denominado de Palbociclibe é indicado para o tratamento do câncer de mama avançado ou metastático HR (receptor hormonal) positivo e HER2 (receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano) negativo, em combinação com terapia endócrina: (1) Com inibidores de aromatase de terceira geração (anastrozol, letrozol ou exemestano) como terapia endócrina inicial em mulheres pós-menopausa; ou (2) Com fulvestranto em mulheres que receberam terapia prévia. **Objetivo:** Avaliar a solicitação de padronização do medicamento Palbociclibe na Relação de Medicamentos do Distrito Federal (REME-DF). **Metodologia:** Foi utilizada ferramenta de avaliação de tecnologias em saúde, por meio de levantamento bibliográfico nas bases de dados Medline via PubMed; Embase, Cochrane Library e Biblioteca Virtual em Saúde - BVS. Diante dessa solicitação, recebida pela CCFT, foi feita a análise considerando literatura atualizada sobre esse produto. Foram encontrados 1446 artigos, sendo 10 incluídos nessa análise. **Conclusão:** Por não haver literatura robusta em relação a desfechos de qualidade de vida e altos custos, esse medicamento não foi padronizado no âmbito do Distrito Federal.

Palavras-Chave: Palbociclibe, Acesso ao Medicamento, Sistema Único de Saúde.

Abstract:

Introduction: The drug called Palbociclib is indicated for the treatment of advanced or metastatic HR (hormone receptor) positive and HER2 (human epidermal growth factor receptor) negative breast cancer, in combination with endocrine therapy: (1) With aromatase inhibitors third-generation (anastrozole, letrozole, or exemestane) as initial endocrine therapy in postmenopausal women; or (2) With fulvestrant in women who have received prior therapy. **Objective:** Standardization of this drug was requested in the List of Medicines of the Federal District (REME-DF). **Methods:** For this, a health technology assessment tool was used, through a bibliographic survey in Medline databases via PubMed; Embase, Cochrane Library and Biblioteca Virtual em Saúde - BVS. In view of this request, received by the CCFT, an analysis was carried out considering up-to-date literature on this product. 1446 articles were found, 10 of which were included in this analysis. **Conclusion:** For lack of robust literature regarding quality-of-life outcomes and high costs, this drug has not been standardized within the Federal District.

Keywords: Palbociclib, Health Services Accessibility, Unified Health System.

Introdução

O medicamento denominado de Palbociclibe é indicado para o tratamento do câncer de mama avançado ou metastático HR (receptor hormonal) positivo e HER2 (receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano) negativo, em combinação

com terapia endócrina: (1) Com inibidores de aromatase de terceira geração (anastrozol, letrozol ou exemestano) como terapia endócrina inicial em mulheres pós-menopausa; ou (2) Com fulvestranto em mulheres que receberam terapia prévia¹.

O Palbociclibe é classificado como inibidor de CDK

4/6, pelo seu mecanismo de ação. Avaliando a associação entre inibidores da aromatase mais inibidores de CDK 4/6, é possível identificar que mulheres que progridem, pelo menos 12 meses após o término da terapia endócrina (TE) adjuvante, e pacientes que apresentam câncer de mama metastático de novo e receberam TE de primeira linha. O regime preferido para a maioria desses pacientes é um inibidor da quinase dependente de ciclina (CDK) 4/6 com um inibidor da aromatase (IA). Mulheres na pré-menopausa devem ter supressão / ablação ovariana quando em uso de IA².

No entanto, o fulvestranto é um inibidor de CDK 4/6 é uma alternativa apropriada, particularmente para aqueles com tratamento anterior com AIs. O tratamento de agente único com fulvestranto ou um AI sozinho também pode ser apropriado para aqueles com baixa carga de doença ou aqueles que são menos propensos a tolerar o tratamento combinado. Além disso, a combinação de fulvestranto mais anastrozol é uma alternativa aceitável para a combinação de inibidor AI / CDK 4/6 para a paciente que apresenta câncer de mama metastático de novo (e, portanto, TE nunca usado)².

Para pacientes que não receberam um inibidor da aromatase (IA) no cenário adjuvante, a monoterapia com IA pode ser apropriada. Embora o fulvestranto como agente único tenha mostrado melhor atividade do que a inibição da aromatase, alguns pacientes podem preferir a terapia oral à injeção intramuscular².

A sequência ideal após a progressão no TE não está bem definida e várias estratégias são possíveis. Para a maioria das mulheres que progridem com TE adjuvante ou dentro de 12 meses após a conclusão, ou que progridem no tratamento de primeira linha para doença metastática, passa-se para as opções de TE de linha subsequente. No entanto, para a minoria de pacientes com evidência de dano ao órgão-alvo devido a extensas metástases viscerais, a quimioterapia é apropriada. O tratamento à base de fulvestranto é geralmente uma opção apropriada para pacientes que apresentaram progressão com um inibidor de aromatase (IA) anterior. Se eles não foram tratados anteriormente com um inibidor da quinase dependente de ciclina (CDK) 4/6, o fulvestranto mais um inibidor de CDK 4/6 é o tratamento apropriado. Se eles foram tratados anteriormente com um inibidor de CDK 4/6, a abordagem

é determinada pelo status da subunidade catalítica alfa (PIK3CA) do fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinase do tumor².

O objetivo do estudo é a busca de evidências na literatura quanto à eficácia e segurança do medicamento Palbociclibe e que justifique a sua inclusão na Lista de Medicamentos da Secretaria de Saúde do Distrito Federal.

Metodologia

Foi utilizada ferramenta de avaliação de tecnologias em saúde, por meio de levantamento bibliográfico nas bases de dados Medline via PubMed; Embase, Cochrane Library e Biblioteca Virtual em Saúde - BVS. Com o objetivo de identificar estudos que comprovassem a eficácia e a segurança do medicamento Palbociclibe para o uso em pacientes de câncer de mama avançado ou metastático HR (receptor hormonal) positivo e HER2 (receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano) negativo.

Foram feitas buscas por Revisões Sistemáticas (RS) e Meta-análises, consideradas as melhores evidências científicas para a avaliação em questão. A data de corte, após análise da literatura disponível, foi a partir de 2018, uma vez que os dados mais atualizados sobre o tema eram mais robustos e comparativos e os dados mais antigos foram considerados nas revisões sistemáticas e meta-análises mais atuais.

Foram considerados apenas estudos publicados em inglês, português ou espanhol.

Não foram selecionados estudos cujo acesso ao texto completo não estivesse disponível, revisões narrativas, estudos de um único braço, estudos de titulação de dose, estudos retrospectivos, estudos observacionais, fase I, II ou IV, coortes, revisões simples da literatura, artigos de baixa evidência científica, duplicatas, estudos sobre farmacocinética e/ou farmacodinâmica (visto não serem o objetivo da análise) e avaliações econômicas realizadas em outros países (visto não são transponíveis de uma realidade para outra) e estudos do uso desse medicamento em associação (que não às relacionadas com as associações em bula), impedindo análise individual da terapia, além disso foram excluídos artigos que não tratavam sobre HER2- e textos em formato de resumo.

Tabela 1. Definição da pergunta PICO

População	Pacientes adultos com câncer de mama avançado ou metastático HR (receptor hormonal) positivo e HER2 (receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano) negativo.
Intervenção	Palbociclibe
Comparador	Todas as alternativas foram consideradas
Desfecho (outcomes)	Eficácia e Segurança geral

Pergunta

O medicamento Palbociclibe é seguro, eficaz e farmacoeconomicamente viável para o uso em pacientes câncer de mama avançado ou metastático HR (receptor hormonal) positivo e HER2 (receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano) negativo?

Tabela 2. Estratégia de busca

Base de dados	Estratégia de busca	Quantidade de artigos encontrados
PubMed	((("palbociclib"[Supplementary Concept] OR "palbociclib"[All Fields]) AND ("breast neoplasms"[MeSH Terms] OR ("breast"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "breast neoplasms"[All Fields] OR ("breast"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "breast cancer"[All Fields])) AND (clinicaltrial[Filter] OR clinicaltrialphaseii[Filter] OR clinicaltrialphaseiii[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter]))	90
Cochrane Library	(palbociclib) AND breast cancer in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)	340
EMBASE	('palbociclib'/exp OR palbociclib) AND ('breast cancer'/exp OR 'breast cancer' OR (('breast'/exp OR breast) AND ('cancer'/exp OR cancer))) AND ('clinical trial'/de OR 'clinical trial topic'/de OR 'meta analysis'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de OR 'systematic review'/de)	861
BVS	(palbociclib) AND breast cancer AND (type_of_study:("clinical_trials" OR "systematic_reviews" OR "health_technology_assessment"))	155

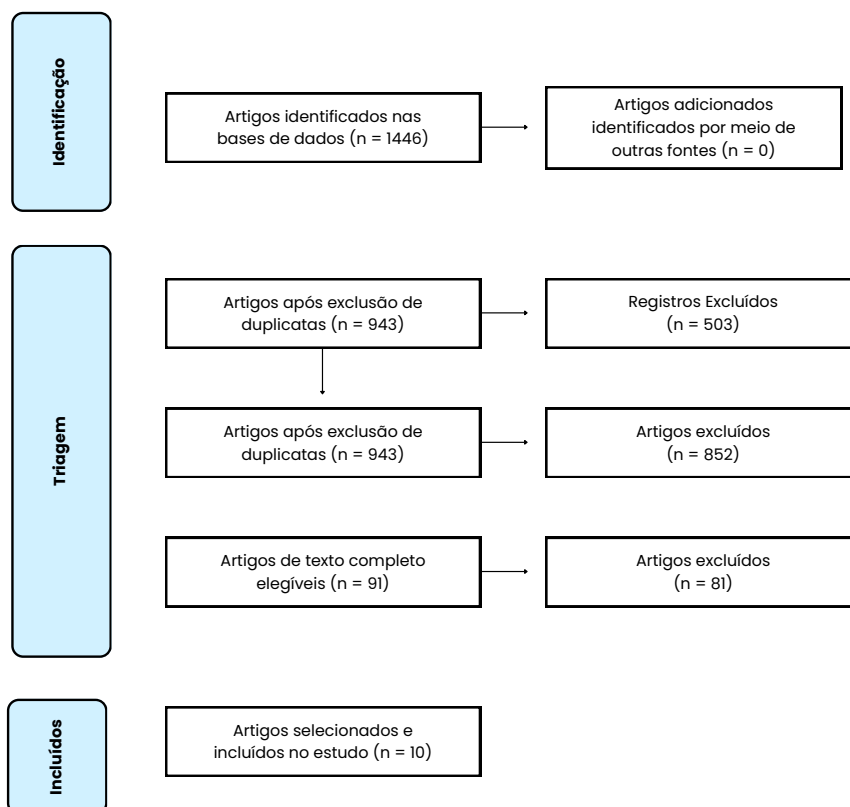


Figura 1. Fluxograma de triagem de artigos³

Resultados e discussão

A Tabela 3 abaixo traz em síntese todos os artigos incluídos, bem como os principais achados nestes estudos. Tais artigos serão discutidos ao longo dos resultados e discussão.

Tabela 3. Síntese dos artigos incluídos e principais achados

Título	Ano	País	Autores	Periódico	Idioma	Principais Achados
CDK4/6 inhibitors in HR+/HER2-advanced/metastatic breast cancer: a systematic literature review of real-world evidence studies	2021	Londres	Harbeck N, Bartlett M, Spurdén D, Hooper B, Zhan L, Rosta E, Cameron C, Mitra D, Zhou A.	Future Oncology	Inglês	Estudos de vida real disponíveis sugerem que CDK4 / 6i estão associados a melhores resultados em HR + / HER2- a / mBC, embora estudos adicionais com períodos de acompanhamento mais longos serem necessários.
Overall Survival of CDK4/6-Inhibitor-Based Treatments in Clinically Relevant Subgroups of Metastatic Breast Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis.	2020	EUA	Schettini F, Giudici F, Giuliano M, Cristofanilli M, Arpino G, Del Mastro L, Puglisi F, De Placido S, Paris I, De Placido P, Venturini S, De Laurentis M, Conte P, Juric D, Llombart-Cussac A, Pusztai L, Prat A, Jerusalem G, Di Leo A, Generali D.	JNCI: Journal of the National Cancer Institute	Inglês	Com o foco no Palbociclib a OS foi significativamente maior no grupo que recebeu a associação apenas nos casos de sensibilidade à ET, idade maior ou igual a 65 anos e pós menopausa. ⁵

Título	Ano	País	Autores	Periódico	Idioma	Principais Achados
Progression-Free Survival and Overall Survival of CDK 4/6 Inhibitors Plus Endocrine Therapy in Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis.	2020	Suiça	Piezzo M, Chiodini P, Riemma M, Cocco S, Caputo R, Cianniello D, Di Gioia G, Di Lauro V, Rella FD, Fusco G, Iodice G, Nuzzo F, Pacilio C, Pensabene M, De Laurentiis M.	International Journal of Molecular Sciences	Inglês	Em contraste, essa meta-análise demonstra que adicionar inibidores de CDK4 / 6 a ET é benéfico em termos de PFS, independentemente da presença de metástases viscerais, o número de locais metastáticos e o comprimento do intervalo de tratamento.
Endocrine therapies in postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative, pretreated, advanced breast cancer: A network meta-analysis.	2020	EUA	Lee CH, Kang YN, Ho CL, Lin C, Chen PH, Wu YY, Huang TC.	Medicine	Inglês	A combinação de exemestano 25 mg mais everolimus 10 mg teve a melhor taxa de benefício clínico. 7.
Comparison of treatment-related adverse events of different Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in metastatic breast cancer: A network meta-analysis	2020	EUA	Desnoyers A, Nadler MB, Kumar V, Saleh R, Amir E.	Cancer Treatment Reviews	Inglês	Eficácia dos 3 medicamentos se mostrou semelhante. Em comparação com palbociclibe, para a associação com inibidores de aromatase (AI), o HR para PFS para ribociclibe foi de 0,98 e para abemaciclibe 1.02. Para a associação com fulvestranto, o HR foi de 0,88 e 0,93, respectivamente.
Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in combination with fulvestrant for previously treated metastatic hormone receptor-positive breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials.	2020	EUA	Ramos-Esquivel A, Hernández-Romero G, Landaverde DU.	Cancer Treatment Reviews	Inglês	As únicas diferenças encontradas entre esses medicamentos dependem de seu perfil de toxicidade
Comparison of Endocrine Therapies in Hormone Receptor-Positive and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer: A Network Meta-Analysis	2020	Coréia	Liu S, Sun X, Xu X, Lin F.	Journal of Breast Cancer	Inglês	Em conclusão, essa meta-análise demonstrou que fulvestranto ou AI combinados com outras drogas antitumorais, geralmente, podem melhorar o prognóstico para câncer de mama avançado de receptor de hormônio positivo / HER2-negativo com eventos adversos controláveis.
The effect of addition of cyclindependent kinase 4 & 6 (CDK 4/6) inhibitor to endocrine therapy in the cardiovascular toxicity in advanced breast cancer patients: A systematic review and meta analysis.	2019	EUA	Bebero, K.G.M.; Marayag, E.J.A.; Regala, E.V	JCO Global Oncology	Inglês	A adição do inibidor de CDK 4/6 à terapia endócrina aumenta o risco de toxicidade cardiovascular em 39% em comparação com a terapia endócrina sozinha. Hipertensão e prolongamento do intervalo QT foram os eventos adversos cardiovasculares comuns com aumento do risco em 14% e 130%, respectivamente.

Título	Ano	País	Autores	Periódico	Idioma	Principais Achados
Venous thromboembolism risk in patients with hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer treated with combined CDK 4/6 inhibitors plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.	2020	Londres	Thein KZ, Htut TW, Ball S, Swarup S, Sultan A, Oo TH	Breast Cancer Res Treat.	Inglês	Nenhuma diferença significativa não foi observada entre os inibidores CD4/6 e outros agentes na análise de OS, ORR e eventos adversos.
Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis.	2019	Reino Unido	Giuliano M, Schettini F, Rognoni C, Milani M, Jerusalem G, Bachelot T, De Laurentiis M, Thomas G, De Placido P, Arpino G, De Placido S, Cristofanilli M, Giordano A, Puglisi F, Pistilli B, Prat A, Del Mastro L, Venturini S, Generali D.	The Lancet Oncology	Inglês	Dessa forma, as recomendações para tratamento inicial é a de que pacientes sem metástases viscerais extensas ou rapidamente progressivas são candidatos apropriados para TE. Já para o tratamento de linha subsequente a sequência ideal, após a progressão no TE, não está bem definida e várias estratégias são possíveis.

Foram avaliados 10623 participantes de pesquisa, considerando todos os inibidores de CDK4/6.¹⁴

Estudos incluídos de palbociclib: PALOMA 1, 2 E 3.¹⁴

Os AEs relatados para palbociclib incluíram náusea, diarreia e neutropenia. Em um estudo de palbociclibe mais IA em todas as linhas de terapia, 22,5% dos pacientes relataram náuseas (eventos de grau 3/4: 1,5%) e 17,4% relataram diarreia (eventos de grau 3/4: 0,6%). Um estudo relatou incidência de diarreia de grau 3/4 para palbociclibe mais IA e palbociclibe mais fulvestranto em todas as linhas de terapia: 1 e 0%, respectivamente. As taxas de neutropenia foram relatadas em quatro estudos: 81,2% para palbociclibe de primeira linha mais AI 66,5 a 74,6% para palbociclibe mais IA em todas as linhas de terapia e 93,3% para palbociclibe mais fulvestranto de segunda linha.¹⁴

Estudos de vida real disponíveis sugerem que CDK4 / 6i estão associados a melhores resultados em HR + / HER2- a / mBC, embora estudos adicionais com períodos de acompanhamento mais longos serem necessários.¹⁴

Foram avaliados 3421 participantes de pesquisa, considerando todos os inibidores de CDK4/6.⁵

Nesse estudo, os participantes foram divididos para verificar o desfecho de sobrevida global nos diferentes grupos de participantes da pesquisa.⁵

Estudos incluídos de palbociclibe: PALOMA 1, 2 E 3.⁵

Inibidores de CDK4 / 6 em combinação com ET em comparação com ET sozinha melhoram a OS independentemente da idade, estado da menopausa, sensibilidade endócrina e envolvimento visceral e deve ser preferido como terapia inicial em vez de monoterapia endócrina.⁵

Com o foco no Palbociclibe a OS foi significativamente maior no grupo que recebeu a associação apenas nos casos de sensibilidade à ET, idade maior ou igual a 65 anos e pós menopausa.⁵

Foram avaliados 4580 participantes de pesquisa, considerando todos os inibidores de CDK4/6.⁶

Estudos incluídos de palbociclibe: PALOMA 1, 2 E 3.⁶

Nesse estudo, os participantes foram divididos para verificar o desfecho de progressão livre de doença nos diferentes grupos de participantes da pesquisa.⁶

Os dados de sobrevida geral são relativamente imaturos. Apesar disso, combinando as estimativas atuais de ensaios clínicos, os resultados demons-

tram que a adição de inibidores de CDK4 / 6 ao ET produz uma melhora na sobrevida geral. Esta melhora é evidente tanto em pacientes sensíveis ao IA quanto em pacientes resistentes ao IA apoiando fortemente o uso de inibidores de CDK4 / 6 como tratamento padrão ouro em ambas as populações de pacientes. Uma polêmica questão é se esses medicamentos são igualmente eficazes em prolongar a OS, porque, até agora, apenas o ribociclib e o abemaciclibe demonstraram uma melhora estatisticamente significativa da OS, em pelo menos um ensaio. Nessa meta-análise, ao reunir dados de diferentes ensaios para cada medicamento, palbociclibe ainda permanece o único membro da classe a não mostrar uma razão de risco estatisticamente significativa para OS. No entanto, este resultado deve ser interpretado com cautela porque o teste de interação indica que as diferenças entre as HRs combinadas para os três inibidores de CDK4 / 6 podem muito bem ser atribuídas ao acaso.⁶

O intervalo livre de tratamento (TFI) foi definido como o tempo desde o final da terapia adjuvante à randomização. TFI foi analisado em quatro pontos de tempo: ≤ 24 meses, > 24 meses, ≤ 36 meses, e > 36 meses. No geral, 1.391 pacientes foram incluídos nesta análise, dos quais 199 tiveram um TFI ≤ 24 meses, 686 tiveram um TFI > 24 meses, 244 tiveram um TFI ≤ 36 meses e 262 tiveram um TFI > 36 meses. Nenhuma heterogeneidade significativa foi observada (I^2 0%; χ^2 6,22, p-valor 0,622). A análise conjunta confirma o efeito benéfico da adição do inibidor de CDK 4/6 à ET padrão, independentemente do intervalo livre de tratamento. Uma vez que nenhuma heterogeneidade emergiu da análise geral de PFS, é possível agrupar os dados de PFS para estimar melhor o benefício absoluto obtido pela adição de um inibidor de CDK4 / 6 à ET. Esse benefício também foi observado no resultado para o local de metástases e número de locais metastáticos.⁶

Curvas de PFS agrupadas mostram um PFS mediano de 26,5 meses em pacientes sensíveis à AI tratados com inibidores de CDK 4/6 (Melhora de 10,9 meses em relação ao TE sozinho). Na população resistente à AI, a mediana de PFS foi de 14,1 meses para pacientes tratados com inibidores de CDK 4/6 (melhora de 7 meses em relação ao TE sozinho).⁶

Apesar da recomendação uniforme das diretrizes, a quimioterapia ainda é usada excessivamente em HR + MBC, particularmente em situações nas quais

uma citorredução intensa do tumor é desejável. Este comportamento depende da percepção difusa, entre oncologistas e pacientes, de que a quimioterapia é uma forma mais potente tratamento, produzindo em média uma maior ORR do que os tratamentos baseados em terapia endócrina. Em contraste, uma meta-análise confirma (Piezzo *et al.*, 2020), bem como outras incluídas nesse estudo, que a combinação de inibidores de CDK4/6 e ET produz uma taxa muito alta de regressão do tumor, que é em média tão alta quanto 55% para pacientes com doença mensuráveis, sem heterogeneidade entre os diferentes compostos. Este ORR é maior do que se espera com mono-quimioterapia e comparável (mas ainda menor) ao que seria de se esperar com uma poliquimioterapia agressiva em populações de pacientes HR +. Portanto, o uso de quimioterapia como o melhor meio para obter citorredução tumoral em HR + MBC deve ser definitivamente considerado obsoleto. Tem sido argumentado que a adição de inibidores de CDK4/6 à ET pode não produzir benefícios relevantes para tumores menos agressivos, ou seja, tumores com metástases ósseas ou longos TFI ou número limitado de metástases. Este debate foi baseado em análises de subgrupos de ensaios individuais.⁶

Em contraste, essa meta-análise demonstra que adicionar inibidores de CDK4/6 a ET é benéfico em termos de PFS, independentemente da presença de metástases viscerais, o número de locais metastáticos e o comprimento do intervalo de tratamento.

Foram avaliados 12726 participantes de pesquisa, considerando todos os inibidores de CDK4/6.⁷

Estudo incluído de palbociclibe: PALOMA 3.⁷

Comparado com fulvestranto 500 mg sozinho, os novos inibidores alvo combinados com fulvestranto ou exemestano tiveram sobrevida livre de progressão significativamente prolongada com razões de risco variando de 0,62 a 0,82. Fulvestranto 500 mg mais palbociclibe 125 mg e exemestano 25 mg mais entinostatato 5 mg, de forma semelhante, sobrevida livre de progressão estendida (razão de risco: 0,64 e 0,62 com valores SUCRA de 91% e 92%, respectivamente).⁷

A combinação de exemestano 25 mg mais everolimus 10 mg teve a melhor taxa de benefício clínico (razão de risco: 1,84, SUCRA: 91%) e taxa de resposta geral (razão de risco: 6,05, SUCRA: 97%.) Fulvestran-

to 500mg mais palbociclibe 125 mg e exemestano 25 mg mais entinostatato 5 mg mostraram um aumento estatisticamente significativo na incidência de grau 3/4 AEs em relação ao fulvestranto 500 mg sozinho; a associação de exemestano 25mg mais everolimus 10mg apresentou um efeito neutro na incidência de AEs, mas uma alta taxa de descontinuação do tratamento.⁷

A combinação de exemestano 25 mg mais everolimus 10 mg teve a melhor taxa de benefício clínico.⁷

Foram avaliados 2799 participantes de pesquisa, considerando todos os inibidores de CDK4/6.⁸

Estudos incluídos de palbociclibe: PALOMA 1, 2 E 3.⁸

Eficácia dos 3 medicamentos se mostrou semelhante. Em comparação com palbociclibe, para a associação com inibidores de aromatase (AI), o HR para PFS para ribociclibe foi de 0,98 e para abemaciclibe 1.02. Para a associação com fulvestranto, o HR foi de 0,88 e 0,93, respectivamente.⁸

A toxicidade hematológica é um efeito de classe bem descrito independente da ciclagem. Embora todos os três CDK4/6i causem citopenia até certo ponto, encontrou-se uma grande diferença estatisticamente significativa de menor chance de neutropenia grau 3-4 entre abemaciclibe e palbociclibe quando usado com um IA (OR: 0,14, $p = 0,03$) ou fulvestranto (OR: 0,06, $p = 0,01$). Digno de nota, não houve diferença em infecções de grau 3-4 entre essas duas moléculas mencionadas.⁸

Episódios de neutropenia febril não puderam ser comparados como este evento não foi relatado de forma consistente nos estudos com abemaciclibe. Ribociclibe tem um perfil de toxicidade hematológica mais favorável do que o palbociclibe, com menos neutropenia grau 3-4 (OR: 0,39-0,41) e anemia (OR: 0,45-0,79).⁸

A toxicidade gastrointestinal é outro efeito comum do CDK4/6i. Os dados mostram que ribociclibe e abemaciclibe estão associados a maiores chances de náuseas e vômitos em comparação com palbociclibe. Para abemaciclibe, foi encontrada uma associação consistente com maior probabilidade de diarreia quando em comparação com palbociclibe. Palbociclibe, ribociclibe e abemaciclibe têm eficácia comparável, mas diferenças na segurança e tolerabilidade. Abemaciclibe tem pior tolerabilidade com interrupção do tratamento significativamente maior

provavelmente devido a Toxicidade GI. A toxicidade hepática também é um grande problema da classe.⁸

Foram avaliados 1916 participantes de pesquisa, considerando todos os inibidores de CDK4/6.⁹

Estudo incluído de palbociclibe: PALOMA 3.⁹

O uso de abemaciclibe, palbociclibe ou ribociclibe em combinação com fulvestranto foi significativamente associado a PFS mais longa em comparação com o uso de fulvestranto sozinho (HR: 0,53; IC 95%: 0,47-0,60; $p < 0,00001$), sem heterogeneidade significativa encontrada entre ensaios. Da mesma forma, OS foi significativamente mais longa para pacientes que receberam terapia de combinação em comparação com aqueles alocados para receber fulvestranto sozinho (HR: 0,77; IC 95%: 0,67-0,89; $p < 0,0004$).⁹

O odds ratio geral de eventos adversos graves (EA) não aumentaram significativamente com o uso da terapia combinada (OR: 1,51; IC de 95%: 0,74-3,08). A adição de qualquer inibidor de CDK 4/6 (abemaciclibe, palbociclibe ou ribociclibe) ao fulvestranto melhorou significativamente a PFS e OS, independentemente de idade, sensibilidade endócrina e origem étnica. As únicas diferenças encontradas entre esses medicamentos dependem de seu perfil de toxicidade.⁹

Foram avaliados 12285 participantes de pesquisa, considerando todos os inibidores de CDK4/6.¹⁰

Estudos incluídos de palbociclibe: PALOMA 1, 2 E 3.¹⁰

Em conclusão, essa meta-análise demonstrou que fulvestranto ou AI combinados com outras drogas antitumorais, geralmente, podem melhorar o prognóstico para câncer de mama avançado de receptor de hormônio positivo / HER2-negativo com eventos adversos controláveis. Entre as opções analisadas, o efeito de AI combinado com everolimus foi o mais eficaz para a melhoria de PFS, seguido por fulvestranto combinado com abemaciclibe ou palbociclibe, e, este último, teve a menor incidência de eventos adversos graves em comparação com os outros 14 tratamentos.¹⁰

Fulvestranto combinado com capecitabina pode ser usado quando os pacientes são resistentes ao everolimus e inibidores de CDK4/6 devido ao seu efeito superior em PFS e OS, mas a aplicação deve ser cuidadosamente considerada devido aos seus

óbvios efeitos tóxicos. Além disso, fulvestranto combinado com os inibidores de CDK4/6 mostraram-se mais eficazes do que AI combinado com iCDK4/6, e para o tratamento com everolimus, AI combinado com everolimus foi ligeiramente mais eficaz. PI3K inibidores são recomendados para o tratamento de segunda linha de pacientes com mutações PIK3CA.¹⁰

Foram avaliados 2019 participantes de pesquisa.¹¹

Estudos incluídos de palbociclibe: PALOMA 1, 2 E 3.¹¹

A razão de risco para toda toxicidade cardiovascular foi de 1,39 (IC 95%: 0,91,2,10, $p = 0,010$). As toxicidades cardiovasculares de todos os graus identificadas com taxas de risco correspondentes foram hipertensão 1,14 (IC 95%: 0,86, 1,50, $p = 0,22$), prolongamento QT 2,30 (IC 95%: 1,31,4,01, $p = 0,79$), trombose venosa profunda 2,5 (95 % CI: 0,12,51,59, $p = 0,55$), embolia pulmonar 3,5 (95% CI: 0,18, 67,38, $p = 0,41$), fibrilação atrial 2,5 (95% CI: 0,12, 51,79, $p = 0,55$). Hipertensão e prolongamento do QT foram observados em estudos de palbociclibe e ribociclibe, enquanto trombose venosa profunda, embolia pulmonar e fibrilação atrial foram observados apenas no ribociclibe.¹¹

A adição do inibidor de CDK 4/6 à terapia endócrina aumenta o risco de toxicidade cardiovascular em 39% em comparação com a terapia endócrina sozinha. Hipertensão e prolongamento do intervalo QT foram os eventos adversos cardiovasculares comuns com aumento do risco em 14% e 130%, respectivamente.¹¹

Foram avaliados 2019 participantes de pesquisa.¹²

Estudos incluídos de palbociclibe: PALOMA 1, 2 E 3.¹²

Nenhuma diferença significativa não foi observada entre os inibidores CD4/6 e outros agentes na análise de OS, ORR e eventos adversos.¹²

Foram identificados 2.689 resultados publicados e 140 estudos (compreendendo 50029 pacientes) foram incluídos na análise. Palbociclibe mais letrozol (HR 0 · 42; intervalo de credibilidade de 95% [CrI] 0 · 25–0 · 70), ribociclibe mais letrozol (0 · 43; 0 · 24–0 · 77), abemaciclibe mais anastrozol ou letrozol (0 · 42; 0 · 23–0 · 76), palbociclibe mais fulvestranto (0 · 37; 0 · 23–0 · 59), ribociclibe mais fulvestranto (0 · 48; 0 · 31–0 · 74), abemaciclibe mais fulvestrante (0 · 44; 0 · 28–0 · 70), everolimo mais exemestano (0 · 42; 0 · 28–0 · 67), e, em pacientes com uma mutação PIK3CA, alpelisibe mais fulvestranto (0 · 39; 0 · 22–0

· 66), e vários regimes baseados em quimioterapia, incluindo regimes contendo antraciclina e taxano, foram associados a melhores sobrevida livre de progressão do que o anastrozol sozinho.¹³

Nenhum regime de quimioterapia ou terapia hormonal foi significativamente melhor do que palbociclibe mais letrozol para sobrevivência livre de progressão. Paclitaxel mais bevacizumabe foi o único clinicamente regime relevante que foi significativamente melhor do que palbociclibe mais letrozol, em termos de proporção de pacientes, a alcançar uma resposta geral (OR 8 · 95; 95% CrI 1 · 03–76 · 92).¹³

Dessa forma, as recomendações para tratamento inicial é a de que pacientes sem metástases viscerais extensas ou rapidamente progressivas são candidatos apropriados para TE. Já para o tratamento de linha subsequente a sequência ideal, após a progressão no TE, não está bem definida e várias estratégias são possíveis. Para pacientes que apresentaram progressão anterior de um AI, sem um inibidor de CDK 4/6, sugere-se o fulvestranto mais um inibidor de CDK 4/6 em vez de fulvestranto sozinho (Grau 2B). Na linha posterior, para pacientes que progrediram em duas ou mais linhas de TE, pode ser apropriado mudar para quimioterapia. No entanto, para pacientes assintomáticos com doença de progressão lenta, a continuação do TE é razoável, e o tamoxifeno pode ser uma opção de linha posterior apropriada².

Risco de Viés dos estudos apresentados

De acordo com a ferramenta AMSTAR II, os artigos incluídos possuem qualidade metodológica comprovada. Os pontos: Foi possível replicar a seleção e a extração de dados do estudo? A avaliação dos estudos incluídos pode ser reproduzida? Foram marcados como “incertos” para todos os estudos devido à inviabilidade de reprodução das análises individuais.

Tabela 4. Risco de viés dos estudos apresentados

AMSTAR II	Harbeck N, et al., 2021	Schettini et al., 2020	Piezzo et al., 2020	Cho-Hao Lee, et al., 2020	Desnoyer SA, et al., 2020	Ramos-Esquivel A, et al., 2020	Liu S, et al., 2020	Bébero, et al., 2019	The in KZ, et al., 2020	Giuliano M, et al., 2019
A revisão se baseou numa pergunta estruturada, explícita e sensível?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
A busca por estudos relevantes foi abrangente, detalhada e completa?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
O status de publicação por exemplo, literatura cinzenta) e o idioma foram usados como critérios de inclusão?	Sim	Sim	Sim	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Incerto
Foi possível replicar a seleção e a extração de dados do estudo?	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto
Foi apresentada uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Os estudos primários apresentavam qualidade metodológica adequada para a pergunta?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
A avaliação dos estudos incluídos pode ser reproduzida?	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto
Foram apresentadas as características dos estudos incluídos?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Os resultados foram semelhantes de estudo para estudo?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
O estudo apresentou estimativa de precisão para os efeitos do tratamento/exposição?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
O desfecho apresentado pelo estudo é relevante clinicamente?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Os métodos utilizados para combinar os resultados de estudos foram apropriados?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
A qualidade dos estudos incluídos foi utilizada adequadamente na formulação das conclusões?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
A possibilidade de vieses de publicação foi avaliada?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Os potenciais conflitos de interesse foram declarados?	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não

Conclusão

O medicamento PALBOCICLIBE não está incorporado nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama (PORTARIA CONJUNTA Nº 5, DE 18 DE ABRIL DE 2019).

A CONITEC não avaliou o medicamento Ibrance® (PALBOCICLIBE), mas ele encontra-se na fila de análise desse órgão, para as indicações: tratamento, em primeira linha, do câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2-, em combinação com hormonioterapia, em mulheres na pós-menopausa e tratamento, em segunda linha, do câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2-, em combinação com fulvestranto, em mulheres adultas.

Os dados emergentes fornecem informações sobre um novo tratamento padrão potencial para câncer de mama HR + / Her2- avançado, independentemente do estado da menopausa, tratamentos hormonais / quimioterápicos anteriores administrados, locais de metástase. No entanto, os benefícios devem ser equilibrados com maior duração do tratamento, toxicidades e custos.

O desfecho de progressão livre de doença é um desfecho secundário na hierarquia dos desfechos, uma vez que essa progressão de vida deve ser associada com uma vida com qualidade para o paciente, nesse sentido, a qualidade de vida foi avaliada e os dados seguem abaixo:

Harbeck N, Iyer S, Turner N, Cristofanilli M, Ro J, André F, Loi S, Verma S, Iwata H, Bhattacharyya H, Puyana Theall K, Bartlett CH, Loibl S. *Quality of life with palbo-*

ciclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. Ann Oncol. 2016 Jun;27(6):1047-1054. doi: 10.1093/annonc/mdw139. Epub 2016 Mar 30. PMID: 27029704; PMCID: PMC4880065.

Diante do exposto:

- Comparação com outros inibidores de CDK 4/6: sem diferenças importantes de eficácia e segurança.
- Evidências de eficácia para progressão livre de doença, mas não para sobrevida global. A sobrevida global foi significativa, apenas na estratificação de grupos de pacientes.
- Qualidade de vida semelhante na linha de base, sem diferença significativa em diversos aspectos e artigo sem declaração de conflito de interesse.
- Produto já previsto em outros protocolos internacionais.
- Custos elevados.
- Três estudos principais sobre o medicamento. Sem comparação Palbociclibe + inibidor de aromatase X Fulvestranto + inibidor de aromatase *head to head* ou em análises em rede.
- A SESDF possui alternativas terapêuticas disponíveis como monoterapia de anastrozol e fulvestranto e a associação desses medicamentos.

Tabela 5. Artigos excluídos e motivos

	Autor e Ano	Título	Motivo de exclusão
1	Cottu, et al., 2018	Letrozole and palbociclib versus chemotherapy as neoadjuvant therapy of high-risk luminal breast cancer.	Associação com palbociclibe sem análise individual do medicamento.
2	Turner NC. et al., 2017	Clinical considerations of the role of palbociclib in the management of advanced breast cancer patients with and without visceral metastases.	Informação já apresentada do estudo PALOMA 3.
3	Martin M. et al., 2021	Palbociclib in combination with endocrine therapy versus capecitabine in hormonal receptor-positive, human epidermal growth factor 2-negative, aromatase inhibitor-resistant metastatic breast cancer: a phase III randomised controlled trial-PEARL	Associação com palbociclibe sem análise individual do medicamento.
4	Diéras et al., 2019	Palbociclib with Letrozole in Postmenopausal Women with ER+/HER2- Advanced Breast Cancer: Hematologic Safety Analysis of the Randomized PALOMA-2 Trial.	Informação já apresentada do estudo PALOMA 2.

	Autor e Ano	Título	Motivo de exclusão
5	Cristofanilli M. et al., 2018	Predictors of prolonged benefit from palbociclib plus fulvestrant in women with endocrine-resistant hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer in PALOMA-3.	Informação já apresentada do estudo PALOMA 3.
6	Patterson-Lomba O. et al., 2019	Systematic literature review of clinical trials of endocrine therapies for premenopausal women with metastatic HR+ HER2- breast cancer	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
7	Polk A. et al., 2016	Specific CDK4/6 inhibition in breast cancer: a systematic review of current clinical evidence.	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
8	Lasheen S. et al., 2017	Fatigue, alopecia and stomatitis among patients with breast cancer receiving cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors: a systematic review and meta-analysis.	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
9	Kassem L. et al., 2018	Hematological adverse effects in breast cancer patients treated with cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors: a systematic review and meta-analysis.	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
10	Costa R. et al., 2017	Meta-analysis of selected toxicity endpoints of CDK4/6 inhibitors: Palbociclib and ribociclib.	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
11	Durairaj C. et al., 2018	Palbociclib has no clinically relevant effect on the QTc interval in patients with advanced breast cancer.	Informação já apresentada do estudo PALOMA 2.
12	Lee KWC, et al., 2019	The impact of ethnicity on efficacy and toxicity of cyclin D kinase 4/6 inhibitors in advanced breast cancer: a meta-analysis.	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
13	Ramos-Esquivel A. et al., 2018	Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors as first-line treatment for post-menopausal metastatic hormone receptor-positive breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis of phase III randomized clinical trials.	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
14	Niraula S; Ocana A; 2016	Mechanism of drug resistance in relation to site of metastasis: Meta-analyses of randomized controlled trials in advanced breast cancer according to anticancer strategy.	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
15	Ayyagari R. et al., 2018	Progression-free Survival With First-line Endocrine-based Therapies Among Postmenopausal Women With HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer:: A Network Meta-analysis	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
16	Finn, RS. et al., 2016	Paloma-2: primary results from a phase III trial of palbociclib (P) with letrozole (L) compared with letrozole alone in postmenopausal women with ER+/HER2- advanced breast cancer (ABC)	Informação já apresentada do estudo PALOMA 2.
17	Ayyagari, Rajeev, et al., 2018	Progression-free survival with endocrine-based therapies following progression on non-steroidal aromatase inhibitor among postmenopausal women with hormone receptor positive, human epidermal growth factor receptor-2 negative metastatic breast cancer: a network meta-analysis.	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
18	Zhang, Tingting, et al., 2018	Comparative efficacy of different targeted therapies plus fulvestrant for advanced breast cancer following progression on prior endocrine therapy: a network meta-analysis.	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.

	Autor e Ano	Título	Motivo de exclusão
19	Im, Seock-Ah et al., 2019	Palbociclib Plus Letrozole as First-Line Therapy in Postmenopausal Asian Women With Metastatic Breast Cancer: Results From the Phase III, Randomized PALOMA-2 Study.	Informação já apresentada do estudo PALOMA 2.
20	Finn, R. et al., 2016	Biomarker analyses from the phase 3 PALOMA-2 trial of palbociclib (P) with letrozole (L) compared with placebo (PLB) plus L in postmenopausal women with ER + /HER2-advanced breast cancer (ABC)	Informação já apresentada do estudo PALOMA 3.
21	Wilson, F.R.; et al., 2016	Network meta-analysis comparing palbociclib with chemotherapies for treatment of postmenopausal women with HR+/ HER2-advanced/ metastatic breast cancer	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
22	Turner NC. et al., 2018	Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer.	Estudo já adicionado em RS mais atualizadas.
23	Brandão, M. et al., 2020	Endocrine therapy-based treatments in hormone receptor-positive/HER2-negative advanced breast cancer: systematic review and network meta-analysis	Não diferenciou os medicamentos da classe.
24	Zheng J. et al., 2020	Combination cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors and endocrine therapy versus endocrine monotherapy for hormonal receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: A systematic review and meta-analysis	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
25	Husnain, M. et al., 2019	CDK4/6 inhibitors in advanced hormone receptorpositive/ HER2-negative breast cancer: A network meta-analysis (NMA) of randomized controlled trials (RCTs)	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
26	Piezzo, M.; et al., 2019	CDK 4/6 inhibitors (CDKi) + endocrine therapy (ET) in ER-positive metastatic breast cancer (mBC) patients according ET sensitivity: A systematic review and meta-analysis	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
27	Farooq, F.; Cohen, J.A.; 2019	Efficacy and toxicity of CDK 4/6 inhibitors in breast cancer: Systematic review and metaanalysis of the phase III clinical trials	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
28	Rugo, H.S.; et al., 2019	Palbociclib in combination with fulvestrant or tamoxifen as treatment for hormone receptor positive (HR+) metastatic breast cancer (MBC) with prior chemotherapy for advanced disease (TBCRC 035) A phase II study with pharmacodynamics markers	Estudo fase II.
29	Rossi, V.; et al; 2019	The network metanalysis of data from PALOMA 2, MONALEESA 2, MONARCH 3, FALCON, SWOG and FACT trials: Progression free survival (PFS) benefit from first-line endocrine-based therapies in postmenopausal women with HR+ HER2-metastatic breast cancer (MBC) according to different prognostic subgroups	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
30	Finn, R.S.; et al; 2019	Biomarker analysis of CDK 4/6 and endocrine pathways in hormone-receptor positive (HR+) advanced breast cancer (ABC) bone only disease patients: A joint analysis of PALOMA-2 and PALOMA-3 studies	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
31	Sultan, A.; et al; 2019	Risk of gastrointestinal and hepatic toxicities in patients with hormone receptor-positive her2-negative metastatic breast cancer treated with CDK4/6 inhibitors	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.

	Autor e Ano	Título	Motivo de exclusão
32	Yendala, R.; et al., 2019	A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials to evaluate the risk of health-related quality of life events in patients with hormone receptor-positive her2-negative metastatic breast cancer treated with CDK 4/6 inhibitors	Não diferenciou os medicamentos da classe.
33	Deng, Y.; et al; 2018	CDK4/6 Inhibitors in Combination With Hormone Therapy for HR+/HER2- Advanced Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
34	Rugo, H.S.; et al., 2018	Clinical outcomes in patients (pts) with estrogen receptor-positive (ER1)/human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) with objective response (OR) or without objective response (non-OR) in PALOMA-2	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
35	Chanchan, G.; et al; 2018	The efficacy and safety of targeted therapy plus fulvestrant in postmenopausal women with hormone-receptor positive advanced breast cancer: A meta-analysis of randomized-control trials	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
36	Gennari, A.; et al; 2018	Efficacy of CDK 4/6 inhibitors in ER positive metastatic breast cancer: Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
37	Messina, C.; et al; 2018	CDK inhibitors in advanced HR+ Her 2- breast cancer: A systematic review and metaanalysis of randomized trials	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
38	Harbeck, N.; et al; 2018	Impact of palbociclib plus letrozole on patient-reported general health status compared with letrozole alone in ER+/HER2-advanced/metastatic breast cancer	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
39	Guo L; et al; 2019	Safety and efficacy profile of cyclin-dependent kinases 4/6 inhibitor palbociclib in cancer therapy: A meta-analysis of clinical trials.	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
40	Huang HW. et al; 2019	CDK4/6 inhibition versus mTOR blockade as second-line strategy in postmenopausal patients with hormone receptor-positive advanced breast cancer: A network meta-analysis.	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
41	Harbeck N; et al; 2021	CDK4/6 inhibitors in HR+/HER2-advanced/metastatic breast cancer: a systematic literature review of real-world evidence studies.	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
42	Kim, J.H. et al; 2021	Palbociclib plus fulvestrant in korean patients from paloma-3 with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
43	Omarini, C. et al; 2020	Combined endocrine approaches vs endocrine therapy alone as first line treatment in elderly patients with hormone receptor-positive, HER2 negative, advanced breast cancer: To prescribe for the patient or the physician? A meta-analysis of phase II and III randomized clinical trials	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
44	Xu, Z.H.; et al; 2020	Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor in combination with endocrine therapy versus endocrine therapy only for advanced breast cancer: A systematic review and meta-analysis	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.

	Autor e Ano	Título	Motivo de exclusão
45	Xie, N.; et al; 2020	Efficacy and safety of cyclin-dependent kinases 4 and 6 inhibitors in HR+/HER2-advanced breast cancer	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
46	D'Avanzo, F.; et al 2019	CDK 4/6 inhibitors plus endocrine therapy in ER positive metastatic breast cancer (MBC): Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
47	Kunwor, R.; Baniya, R.; Abu-Khalaf, M.M.; et al 2020	Meta-analysis of cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitors with endocrine therapy versus endocrine therapy alone on progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) for metastatic breast cancer (MBC)	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
48	Le Reun, C. et al., 2019	PCN55 NETWORK META-ANALYSIS COMPARING PALBOCICLIB PLUS FULVESTRANT WITH EVEROLIMUS PLUS EXEMESTANE FOR HR+/HER2-ADVANCED BREAST CANCER THAT HAS BECOME RESISTANT TO PREVIOUS ENDOCRINE THERAPY	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
49	Lee, S.; et al., 2019	Patient-reported outcomes of palbociclib plus exemestane with GnRH agonist versus capecitabine in premenopausal women with hormone receptor-positive metastatic breast cancer from the YoungPearl phase II trial (KCSG-BR 15-10, NCT02592746)	Associação não padronizada na SES-DF nem solicitada.
50	Biganzoli, L.; et al., 2019	Phase II randomized trial of neoadjuvant trastuzumab and pertuzumab (TP) with either palbociclib + letrozole (Pal+L) or paclitaxel (Pac) for elderly patients with estrogen receptor & HER2 positive (ER+/HER2+) breast cancer (BC) (International Breast Cancer Study Group IBCSG 55-17, TOUCH)	Associação não padronizada na SES-DF nem solicitada.
51	Nabholtz, J.-M.A.; et al., 2019	A multicentre, international neoadjuvant (NA), randomized, double-blind phase III trial comparing fulvestrant to a combination of fulvestrant and palbociclib in patients with operable luminal breast cancer (SAFIA Trial)	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
52	Llombart Cussac, A.; et al., 2019	Palbociclib rechallenge in hormone receptor (HR)[1]/HER2[-] advanced breast cancer (ABC). PALMIRA trial	Associação já avaliada em outros estudos e não relevante para esse trabalho.
53	Qianqian Guo et al., 2019	Comparative Efficacy of CDK4/6 Inhibitors Plus Aromatase Inhibitors Versus Fulvestrant for the First-Line Treatment of Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer: A Network Meta-Analysis	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
54	Thein, K.Z.; et al., 2018	Updated meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) to determine the CDK 4/6 inhibitors associated venous thromboembolism (VTE) risk in hormone receptor-positive breast cancer (BC) patients	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
55	Robertson, J.F.R.; et al., 2021	A randomized, pre-surgical study to investigate the biological effects of AZD9833 doses in women with ER-positive HER2-negative primary breast cancer (SERENA-3)	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
56	Masuda, N.; et al., 2020	Analysis of subsequent therapy in Japanese patients with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer who received palbociclib plus endocrine therapy in PALOMA-2 and -3	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.

	Autor e Ano	Título	Motivo de exclusão
57	Rugo, H.S.; et al., 2019	Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
58	Zhang T. et al., 2018	Efficacy and acceptability of neoadjuvant endocrine therapy in patients with hormone receptor-positive breast cancer: A network meta-analysis	Não tratou sobre HER2-.
59	Silvestri M. et al., 2021	Emerging Skin Toxicities in Patients with Breast Cancer Treated with New Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors: A Systematic Review	Texto completo não disponível.
60	Mayer E. et al., 2021	Treatment exposure and discontinuation in the PALLAS trial: PALbociclib CoLLaborative Adjuvant Study of palbociclib with adjuvant endocrine therapy for HR+/HER2- early breast cancer	Texto em forma de resumo.
61	Krishnamurthy, J. et al., 2021	Safety and efficacy of an alternative schedule of palbociclib (PAL) in hormone receptor positive (HR+), HER2 negative (HER2-) metastatic breast cancer (MBC) and the utility of serum thymidine kinase 1 (sTK1) activity in predicting PAL response	Outras formas de posologia, diferentes da praticada no protocolo.
62	Sibylle Loibl et al., 2021	Phase III study of palbociclib combined with endocrine therapy (ET) in patients with hormone-receptor-positive (HR+), HER2-negative primary breast cancer and with high relapse risk after neoadjuvant chemotherapy (NACT): First results from PENELOPE-B	Texto em forma de resumo.
63	Munzone, E.; et al., 2021	Phase III open-label, multicenter, randomized trial of adjuvant palbociclib in combination with endocrine therapy versus endocrine therapy alone for patients with hormone receptor-positive / HER2-negative resected isolated locoregional recurrence of breast cancer - The POLAR Trial	Texto em forma de resumo.
64	Tripathy, D.; et al., 2020	POLARIS: a prospective, multicenter, noninterventional study assessing palbociclib in hormone receptor-positive advanced breast cancer	Protocolo.
65	Mayer, E.L.; et al 2021	PALLAS: A randomized phase III trial of adjuvant palbociclib with endocrine therapy versus endocrine therapy alone for HR+/HER2- early breast cancer	Texto em forma de resumo.
66	Cascetta, K.P. et al., 2021	Multicenter, phase I/II trial of anastrozole, palbociclib, trastuzumab, and pertuzumab in HR-positive, HER2-positive metastatic breast cancer	Estudo de farmacocinética
67	Martin, M.; et al., 2020	Results from PEARL study (GEICAM/2013-02_CECOG/BC.13.006): A phase 3 trial of Palbociclib (PAL) in combination with endocrine therapy (ET) versus Capecitabine (CAPE) in hormonal receptor (HR)-positive/human epidermal growth factor receptor (HER) 2-negative metastatic breast cancer (MBC) patients (pts) whose disease progressed on aromatase inhibitors (AIs)	Texto em forma de resumo.
68	Lynce, F. et al., 2020	Safety of palbociclib in African American women with hormone receptor positive HER2 negative advanced breast cancer and benign ethnic neutropenia: PALINA study	Texto em forma de resumo.

	Autor e Ano	Título	Motivo de exclusão
70	Al-Saleh, K.A. et al; 2020	Prediction of response to neoadjuvant hormonal therapy (NAHT) using upfront oncoprint Dx recurrence score (RS): Results from the SAFIA phase III trial	Texto completo não disponível.
71	Turner, N. et al; 2021	Phase III study of GDC-0077 or placebo (pbo) with palbociclib (P) + fulvestrant (F) in patients with PIK3CA-mutant/hormone receptor-positive/HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer (HR+/HER2- LA/MBC)	Texto em forma de resumo.
72	Frenel, J.-S. et al; 2020	ESR1 mutations and outcomes in BRCA1/2 or PALB2 germline mutation carriers receiving first line aromatase inhibitor + palbociclib (AI+P) for metastatic breast cancer (MBC) in the PADA-1 trial	Texto em forma de resumo.
73	Wang, L. et al; 2020	Comparison of CD4/6 inhibitors, PI3K inhibitors, and mTOR inhibitors for patients with advanced HR+/HER2- Breast cancer: A network meta-analysis of 19 RCTs	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
74	RA de Mello et al; 2019	Assessing treatment benefits with CDK4/6i+ET for hormone receptor-positive advanced breast cancer: A network meta-analysis	Texto completo não disponível.
75	Schettini F et al; 2019	Efficacy of endocrine-versus chemotherapy-based treatments in hormone receptor-positive (HR+ve), HER2-negative (HER2-ve) postmenopausal metastatic breast cancer (mBC): A network meta-analysis (NMA)	Texto em forma de resumo.
76	Dowsett, M.; et al; 2019	PALLET: A neoadjuvant study to compare the clinical and antiproliferative effects of letrozole with and without palbociclib	Texto em forma de resumo.
77	Noguchi, E. et al; 2019	PATHWAY: Asian, multicenter, phase 3 trial of tamoxifen with or without palbociclib ± goserelin in women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced or metastatic breast cancer	Texto em forma de resumo.
78	Gianni L, et al; 2018	Everolimus-exemestane (EE) vs palbociclib-fulvestrant (PF) or abemaciclib-fulvestrant (AF) or everolimus-fulvestrant (EF) in the treatment of metastatic HR+, HER2-metastatic breast cancer and prior aromatase inhibitors treatment. An indirect comparison with network meta-analysis	Texto completo não disponível.
78	Gianni L, et al; 2018	Everolimus-exemestane (EE) vs palbociclib-fulvestrant (PF) or abemaciclib-fulvestrant (AF) or everolimus-fulvestrant (EF) in the treatment of metastatic HR+, HER2-metastatic breast cancer and prior aromatase inhibitors treatment. An indirect comparison with network meta-analysis	Texto completo não disponível.
79	Loibl, S. et al., 2018	A randomized, open-label, multi-center phase IV study evaluating palbociclib plus endocrine treatment versus a chemotherapy-based treatment strategy in patients with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer in a real-world setting (PADMA)	Texto em forma de resumo
80	Metzger-Filho, O.; 2018	PATINA: A randomized open label phase III trial to evaluate the efficacy and safety of palbociclib + anti HER2 therapy + endocrine therapy vs anti HER2 therapy + endocrine therapy after induction treatment for hormone receptor positive, HER2 positive metastatic breast cancer	Texto em forma de resumo.

	Autor e Ano	Título	Motivo de exclusão
81	Thein, K.Z. et al; 2018	Incidence of venous thromboembolism in patients with hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer treated with CDK 4/6 inhibitors: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials	Texto completo não disponível.

Referências Bibliográficas

1. Pfizer. Bula do medicamento PALBOCICLIBE. Disponível em: https://www.pfizer.com.br/sites/default/files/inline-files/lbrance_Paciente_20.pdf. Acesso em: 24.11.2021
2. Cynthia X Ma, MD, PhD Joseph A Sparano, MD Section Editor: Harold J Burstein, MD, PhD Deputy Editor: Sadhna R Vora, MD. Treatment approach to metastatic hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer: Endocrine therapy and targeted agents. Protocol. Literature review current through: May 2021.
3. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71
4. Harbeck N, Bartlett M, Spurdén D, Hooper B, Zhan L, Rosta E, Cameron C, Mitra D, Zhou A. CDK4/6 inhibitors in HR+/HER2-advanced/metastatic breast cancer: a systematic literature review of real-world evidence studies. *Future Oncol.* 2021 Jun;17(16):2107-2122. doi: 10.2217/fon-2020-1264. Epub 2021 Mar 5. PMID: 33663223.
5. Schettini et al., 2020 - Overall Survival of CDK4/6-Inhibitor-Based Treatments in Clinically Relevant Subgroups of Metastatic Breast Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis.
6. Piezzo M, Chiodini P, Riemma M, Cocco S, Caputo R, Cianiniello D, Di Gioia G, Di Lauro V, Rella FD, Fusco G, Iodice G, Nuzzo F, Pacilio C, Pensabene M, De Laurentiis M. Progression-Free Survival and Overall Survival of CDK 4/6 Inhibitors Plus Endocrine Therapy in Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 2020 Sep 3;21(17):6400. doi: 10.3390/ijms21176400. PMID: 32899139; PMCID: PMC7503849.
7. Lee CH, Kang YN, Ho CL, Lin C, Chen PH, Wu YY, Huang TC. Endocrine therapies in postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative, pretreated, advanced breast cancer: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020 Mar;99(13):e19618. doi: 10.1097/MD.00000000000019618. PMID: 32221087; PMCID: PMC7220437.
8. Desnoyers A, Nadler MB, Kumar V, Saleh R, Amir E. Comparison of treatment-related adverse events of different Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in metastatic breast cancer: A network meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2020 Nov;90:102086. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.102086. Epub 2020 Aug 17. PMID: 32861975.
9. Ramos-Esquivel A, Hernández-Romero G, Landaverde DU. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in combination with fulvestrant for previously treated metastatic hormone receptor-positive breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Cancer Treat Res Commun.* 2020 Apr 23;23:100175. doi: 10.1016/j.ctarc.2020.100175. Epub ahead of print. PMID: 32361352
10. Liu S, Sun X, Xu X, Lin F. Comparison of Endocrine Therapies in Hormone Receptor-Positive and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer: A Network Meta-Analysis. *J Breast Cancer.* 2020 Oct 15;23(5):460-483. doi: 10.4048/jbc.2020.23.e55. PMID: 33154823; PMCID: PMC7604373.
11. Bebero, K.G.M.; Marayag, E.J.A.; Regala, E.V.; The effect of addition of cyclindependent kinase 4 & 6 (CDK 4/6) inhibitor to endocrine therapy in the cardiovascular toxicity in advanced breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *J. Glob. Oncol.* - Volume 5, Issue 0, pp. 134 - published 2019-01-01
12. Thein KZ, Htut TW, Ball S, Swarup S, Sultan A, Oo TH. Venous thromboembolism risk in patients with hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer treated with combined CDK 4/6 inhibitors plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast Cancer Res Treat.* 2020 Sep;183(2):479-487. doi: 10.1007/s10549-020-05783-3. Epub 2020 Jul 9. PMID: 32647939.
13. Giuliano M, Schettini F, Rognoni C, Milani M, Jerusalem G, Bachelot T, De Laurentiis M, Thomas G, De Placido P, Arpino G, De Placido S, Cristofanilli M, Giordano A, Puglisi F, Pistilli B, Prat A, Del Mastro L, Venturini S, Generali D. Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2019 Oct;20(10):1360-1369. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30420-6. Epub 2019 Sep 4. PMID: 31494037.
14. Harbeck N, Iyer S, Turner N, Cristofanilli M, Ro J, André F, Loi S, Verma S, Iwata H, Bhattacharyya H, Puyana Theall K, Bartlett CH, Loibl S. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Ann Oncol.* 2016 Jun;27(6):1047-1054. doi: 10.1093/annonc/mdw139. Epub 2016 Mar 30. PMID: 27029704; PMCID: PMC4880065.

Cimetidina 150 mg/ml ampola 2 ml e seu processo de não padronização no âmbito do Distrito Federal

Cimetidine 150 mg/ml - 2 ml ampoule and its non-standardization process in the Federal District

Juliana Carvalho Rocha Alves da Silva¹

Marcus Tulio Batista Silva

Walleska Fidelis Gomes Borges

¹Secretaria de Estado da Saúde do Distrito Federal (SES-DF), Brasília, Brasil.

Autor correspondente:

Juliana Carvalho Rocha Alves da Silva

juliana_alves13@msn.com

Resumo

O medicamento denominado cimetidina 150 mg/ml ampola 2 ml é indicado no tratamento dos distúrbios do trato gastrointestinal superior nos quais a redução da secreção ácida, sua remissão e a prevenção da sua recorrência sejam benéficas para o alívio sintomático. Foi solicitada padronização desse medicamento na Relação de Medicamentos do Distrito Federal (REME-DF), juntamente com o medicamento difenidramina 50 mg/ml - ampola 1 ml, com indicação de bloqueio histamínico pré-quimioterapia (pré-QT). Para isso foi utilizada ferramenta de avaliação de tecnologias em saúde, por meio de levantamento bibliográfico nas bases de dados Medline via PubMed; Embase, Cochrane Library e Biblioteca Virtual em Saúde - BVS. Diante dessa solicitação, recebida pela CCFT, foi feita a análise considerando literatura atualizada sobre esse produto. Foram encontrados 314 artigos, sendo 21 incluídos nessa análise. Como conclusão, pela retirada do mercado brasileiro do medicamento padronizado na SESDF, ranitidina, e com as avaliações de segurança e eficácia favoráveis para a cimetidina, esse medicamento foi padronizado no âmbito do Distrito Federal.

Abstract

The medicine called cimetidine 150 mg/ml ampoule 2 ml is indicated for the treatment of disorders of the upper gastrointestinal tract in which the reduction of acid secretion, its remission and the prevention of its recurrence are beneficial for symptomatic relief. Standardization of this drug was requested in the List of Medicines of the Federal District (REME-DF), together with the drug diphenhydramine 50 mg/ml - 1 ml ampoule, with indication of pre-chemotherapy histamine blockade (pre-QT). For this, a health technology assessment tool was used, through a bibliographic survey in Medline databases via PubMed; Embase, Cochrane Library and Biblioteca Virtual em Saúde - BVS. In view of this request, received by the CCFT, an analysis was carried out considering up-to-date literature on this product. A total of 314 articles were found, 21 of which were included in this analysis. In conclusion, due to the withdrawal from the Brazilian market of the medicine standardized in the SESDF, ranitidine, and with the favorable safety and efficacy assessment for cimetidine, this medicine was standardized within the Federal District.

Introdução

Cimetidina é indicado no tratamento dos distúrbios do trato gastrointestinal superior nos quais a redução da secreção ácida, sua remissão e a prevenção da sua recorrência sejam benéficas para o alívio sintomático, como (1) No tratamento agudo de úlcera duodenal, úlcera gástrica benigna, úlceras de boca anastomótica e pós-cirúrgica, úlcera péptica recorrente e esofagite péptica; (2) No controle de condições hipersecretórias patológicas, como Síndrome

de Zollinger-Ellison, mastocitose sistêmica, adenomas endócrinos múltiplos, síndrome pós-operatória de intestino curto e hipersecreção idiopática; (3) Na prevenção das úlceras de estresse em pacientes gravemente enfermos e de alto risco e como medida de apoio no controle de hemorragia devido a úlceras pépticas ou erosões do trato gastrointestinal superior; (4) Nos pacientes sob anestesia geral e em mulheres submetidas a cesarianas, Cimetidina reduz a acidez e o volume das secreções gástri-

cas, diminuindo o risco de dano pulmonar causado pela aspiração de conteúdo gástrico (Síndrome de Mendelson); (5) Cimetidina pode ser usado no tratamento de curto prazo dos sintomas de condições dispépticas caracterizadas por dor abdominal superior, particularmente quando relacionadas às refeições e quando não se consegue identificar nenhuma causa orgânica; (5) Em grande número de pacientes tratados com dose baixa, por períodos superiores a três anos, Cimetidina mostrou-se seguro e eficaz na prevenção da recidiva das úlceras gástricas e duodenais, em particular nos pacientes com história de recidivas ou complicações frequentes, assim como em pacientes com patologias concomitantes que possam tornar a cirurgia um risco maior do que o habitual¹.

Considerando a padronização da cimetidina para bloqueio pré-QT, é preciso fazer uma análise comparativa com os outros medicamentos da mesma classe, inclusive com a ranitidina, que era o medicamento padronizado na SESDF antes de sua retirada do mercado por falta de segurança.

A ranitidina, um anti-histamínico bloqueador do receptor H2, farmacocineticamente semelhante à cimetidina, mas sua potência farmacológica é cerca de oito vezes maior. A resposta clínica da ranitidina é mais prolongada, principalmente por causa da potência e não da vantagem cinética. O aumento da potência não significa uma maior eficácia clínica. Foi observado que a cicatrização da úlcera duodenal, em 4, 6 ou 8 semanas de terapia, não difere entre a ranitidina e a cimetidina. A conformidade e a segurança geral parecem excelentes para ambos os medicamentos. O histórico de segurança e os efeitos colaterais de ambos os medicamentos estão bem estabelecidos. Informações emergentes sugerem que, embora a incidência e a gravidade de certos efeitos colaterais possam ser diferentes para a ranitidina e para a cimetidina, o padrão dos efeitos colaterais é semelhante com ambas as drogas².

As propriedades farmacodinâmicas, terapêuticas e toxicológicas da famotidina são avaliadas e comparadas com as da cimetidina e ranitidina. A famotidina, um antagonista do receptor H2 com núcleo tiazol, é aproximadamente 7,5 vezes mais potente do que a ranitidina e 20 vezes mais potente do que a cimetidina, em uma base equimolar. Os ensaios terapêuticos indicam que 20 mg de famotidina b.i.d. ou 40 mg ao deitar é tão eficaz quanto

as doses padrão de cimetidina e ranitidina para a cura de úlceras duodenais. Uma dose de 40 mg na hora de dormir parece curar úlceras gástricas benignas. Uma única dose noturna de 20 mg é eficaz na prevenção da recidiva da úlcera duodenal. São necessários mais estudos que comparem a eficácia da famotidina com a cimetidina e a ranitidina no tratamento de úlceras gástricas e na prevenção de úlceras duodenais recorrentes. A incidência geral de efeitos adversos observados com famotidina parece ser semelhante à relatada para cimetidina e ranitidina. Como a ranitidina, a famotidina não tem efeitos antiandrogênicos ou inibe substancialmente o metabolismo hepático dos medicamentos. Por causa de sua potência anti-secretora aumentada e falta de efeitos antiandrogênicos em doses mais altas, a famotidina pode ser o antagonista do receptor H2 de escolha no tratamento da síndrome de Zollinger-Ellison. Experiência clínica adicional, assim como fatores de custo e segurança, determinarão o lugar da famotidina no tratamento e prevenção de distúrbios ácido-pépticos³.

Metodologia

Foi realizada busca na literatura por artigos científicos em fevereiro de 2021, com o objetivo de identificar estudos que comprovassem a eficácia e a segurança do medicamento Cimetidina 150 mg ampola de 2 ml para o uso em pacientes com câncer, para profilaxia de quimioterapia.

Foram feitas buscas por estudos clínicos, em qualquer fase, sobre o tema, uma vez que estudos oncológicos muitas vezes não são executados como fase III. Foram considerados apenas estudos publicados em inglês, português ou espanhol.

Não foram selecionados estudos cujo acesso ao texto completo não estivesse disponível, revisões narrativas, estudos de caso e séries de caso, estudos pré-QT só com ranitidina, estudos pré-QT sem considerar bloqueio H2, revisões simples da literatura, artigos de baixa evidência científica, duplicatas, estudos sobre farmacocinética e/ou farmacodinâmica (visto não serem o objetivo da análise) e avaliações econômicas realizadas em outros países (visto não são transponíveis de uma realidade para outra) e estudos do uso desse medicamento em associação, impedindo análise individual da terapia.

Definição da pergunta PICO

População	Pacientes com câncer, para profilaxia de quimioterapia.
Intervenção	Cimetidina 150 mg ampola de 2 ml
Comparador	Ranitidina 25 mg/ml ampola de 2 ml
Desfecho (<i>outcomes</i>)	Eficácia e Segurança geral

Pergunta PICO

O medicamento cimetidina 150 mg ampola de 2 ml é seguro, eficaz e farmacoeconomicamente viável para o uso em pacientes com câncer, para profilaxia de quimioterapia?

Estratégia de busca

Base de dados	Estratégia de busca	Quantidade de artigos encontrados
PubMed	("infusate"[All Fields] OR "infusates"[All Fields] OR "infuse"[All Fields] OR "infused"[All Fields] OR "infuser"[All Fields] OR "infusers"[All Fields] OR "infuses"[All Fields] OR "infusing"[All Fields] OR "infusion"[All Fields] OR "infusions"[All Fields]) AND ("reaction"[All Fields] OR "reaction s"[All Fields] OR "reactions"[All Fields]) AND ("cancer s"[All Fields] OR "cancerated"[All Fields] OR "canceration"[All Fields] OR "cancerization"[All Fields] OR "cancerized"[All Fields] OR "cancerous"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields] OR "cancers"[All Fields]) AND ("Histamine H2 Antagonists"[MeSH Terms] OR "Histamine H2 Antagonists"[Pharmacological Action] OR "Anti-Ulcer Agents"[MeSH Terms])	27
Cochrane Library	Histamine H2 Antagonists in Title Abstract Keyword AND cancer in Title Abstract Keyword AND infusion reactions in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)	3
EMBASE	Cancer AND infusion AND reactions AND 'histamine h2 antagonists'/exp OR 'histamine h2 antagonists' OR (('histamine'/exp OR histamine) AND h2 AND antagonists) OR 'antiulcer agent'/exp OR 'antiulcer agent' OR (('antiulcer'/exp OR antiulcer) AND ('agent'/exp OR agent))	268
BVS	Cancer AND infusion AND reactions AND 'histamine h2 antagonists'/exp OR 'histamine h2 antagonists' OR (('histamine'/exp OR histamine) AND h2 AND antagonists) OR 'antiulcer agent'/exp OR 'antiulcer agent' OR (('antiulcer'/exp OR antiulcer) AND ('agent'/exp OR agent))	R

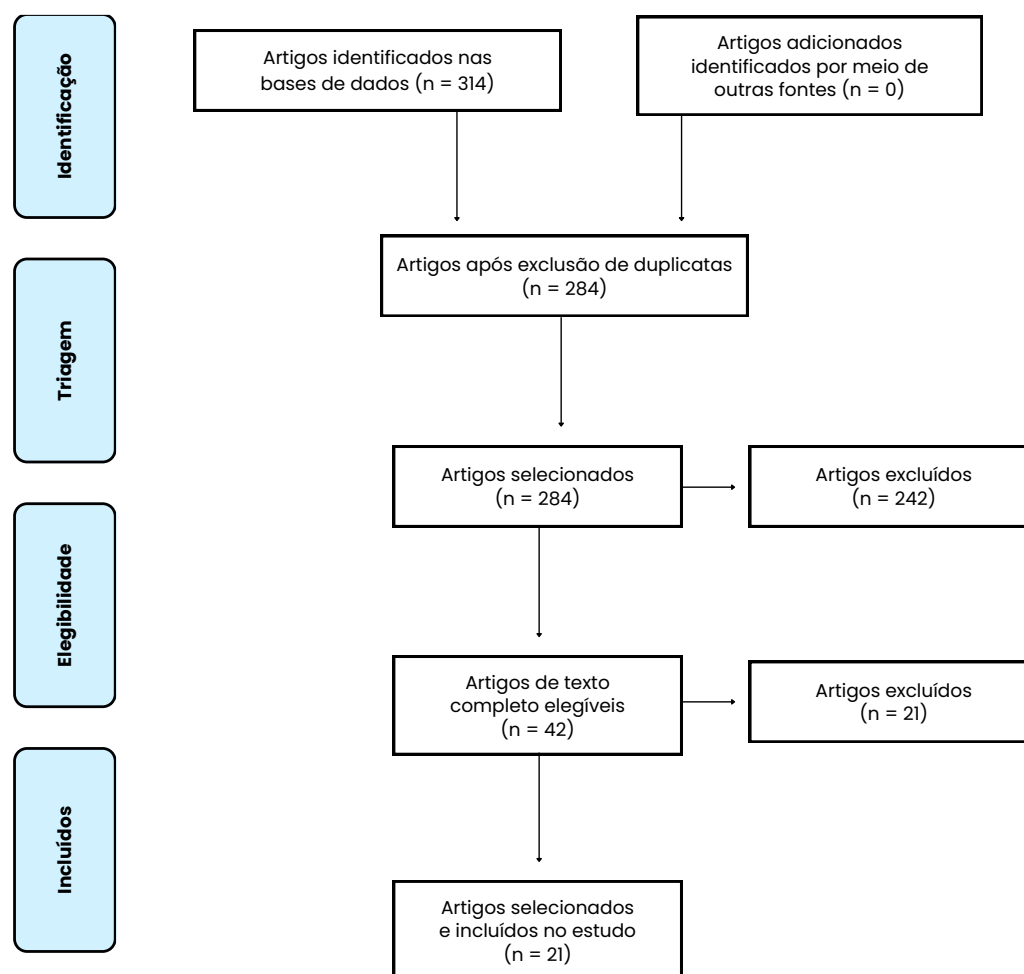


Figura 1. Fluxograma de triagem de artigos⁵

Resultado e discussão

Ranitidina

Um estudo prospectivo, pré-pós-intervencionista e de não inferioridade foi realizado entre outubro de 2018 e dezembro de 2019. Medicamento quimioterápico: paclitaxel em infusões semanais. O regime de pré-medicação padrão com dexametasona, clemastina e ranitidina foi comparado com um regime de pré-medicação sem ranitidina. O desfecho primário foi a incidência de reações de hipersensibilidade -HSR grau 3. Resultados: Tanto no período pré-intervenção quanto no período pós-intervenção, 183 pacientes foram incluídos. A incidência de HSR grau 3 foi de 4,4% na pré-intervenção grupo e 1,6% no grupo pós-intervenção: diferença -2,7% (IC 90%: -6,2% - 0,1%). Conclusões: Um regime de pré-medicação sem ranitidina não é inferior a um regime de pré-medicação com ranitidina. Este estudo fornece evidências de que ranitidina não tem valor agregado na prevenção de HSRs induzidos por paclitaxel e pode ser permanentemente removido de todos os

regimes de pré-medicação com paclitaxel⁶.

Cimetidina

Estudo retrospectivo de dados disponíveis em prontuários. Medicamento quimioterápico: paclitaxel em infusões semanais. Avaliação de 1 ano. Durante esse período, ocorreram 51 reações de hipersensibilidade em 36 pacientes, documentadas na seção de alergia do EMR. Trinta e duas (63%) reações ocorreram com a primeira ou a segunda dose de infusão semanal de paclitaxel. A pré-medicação mais comum foi dexametasona (50 infusões), seguida por difenidramina (18 infusões) e cimetidina (14 infusões). Trinta e três (65%) infusões tiveram apenas uma pré-medicação. A análise de regressão logística não indicou qualquer relação entre história de alergias anteriores, hipertensão, doença coronariana ou doença pulmonar obstrutiva crônica e o número de pré-medicações. Conclusão: Os resultados indicam que existe uma variabilidade substancial no tipo e número de pré-medicamentos utilizados no tratamento das reações de hipersensibilidade ao pacli-

taxel. São necessárias intervenções para diminuir a taxa de reações de hipersensibilidade de infusões semanais de paclitaxel⁷.

Alguns pacientes com câncer endometrial recorrente que haviam recebido anteriormente quimioterapia ou radioterapia participaram do estudo, entre maio de 1999 e agosto de 2001. Paclitaxel foi administrado na dose de 70 mg / m² (2) como uma infusão de 1 hora todas as semanas por pelo menos 20 semanas consecutivas, a menos que as lesões se tornassem progressivas. Dexametasona, cimetidina intravenosas e difenidramina oral foram administradas 30 minutos antes da infusão de paclitaxel. Os nove pacientes receberam um total de 149 ciclos de terapia. Nenhuma reação de hipersensibilidade foi induzida. Leucopenia, neutropenia e anemia de grau 3 ocorreram em 22%, 33% e 33% dos pacientes, respectivamente⁸.

A incidência de HSRs foi analisada retrospectivamente em pacientes que receberam infusões de paclitaxel (135-225 mg / m²) a cada 3-4 semanas por um período de 5 anos. O esquema de pré-medicação para pacientes que recebem paclitaxel semanal, 50-90 mg / m² / semana, foi: Trinta minutos antes da primeira dose semanal de paclitaxel, os pacientes receberam por via intravenosa (iv) dexametasona (10 mg), difenidramina (25 mg) e cimetidina (300 mg). Se não ocorreram HSRs, todos os pré-medicamentos foram excluídos para as doses semanais subsequentes de paclitaxel. Para pacientes que experimentaram HSRs, 20 mg de dexametasona foram administradas por via oral 12 e 6 horas antes da nova provocação com paclitaxel, além de difenidramina e cimetidina. Resultados: Durante um período de 5 anos, 358 pacientes receberam 1.608 infusões de 3 horas de paclitaxel (135-225 mg / m²). Reações de hipersensibilidade, que ocorreram exclusivamente durante o primeiro ciclo de administração de paclitaxel, foram observadas em 14 pacientes. Destes 14 pacientes, 11 foram tratados novamente com paclitaxel sem HSRs, dois tiveram HSRs recorrentes após nova provocação com paclitaxel e um recusou o tratamento adicional. Estas observações indicam que HSRs para paclitaxel ocorreram em 4% dos pacientes após a primeira exposição, que a maioria desses pacientes pode ser tratada novamente com paclitaxel sem HSRs recorrentes e que se não ocorrerem HSRs durante o primeiro ciclo, é improvável que ocorram HSRs com administração de paclita-

xel. O esquema de pré-medicação foi aplicado a 30 pacientes que receberam 205 infusões de uma hora de paclitaxel semanalmente. Usando esta estratégia de pré-medicação, nenhum HSR foi observado durante a administração inicial ou subsequente de paclitaxel. Conclusão: Esta estratégia de pré-medicação é viável e digna de estudos adicionais para pacientes que recebem paclitaxel semanalmente⁹.

Um regime de pré-medicação consistindo em esteróides orais 12 e 6 horas antes do tratamento com paclitaxel, bem como infusão imediata de difenidramina (25 mg) e cimetidina (300 mg) (ou ranitidina) antes do paclitaxel diminuiu significativamente a incidência de reações de hipersensibilidade. Dois ensaios clínicos prospectivos que usam carboplatina e paclitaxel foram realizados em pacientes com câncer de ovário e em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas. Em ambos os ensaios, toda a pré-medicação para reações de hipersensibilidade foi administrada por via intravenosa imediatamente antes do paclitaxel. Nenhuma reação de hipersensibilidade significativa foi relatada nesses dois ensaios e, subsequentemente, uma grande pesquisa retrospectiva de um banco de dados de farmácia computadorizada concluiu que um regime de dose única de dexametasona intravenosa, difenidramina e cimetidina é uma alternativa segura e conveniente para a prevenção de reações de hipersensibilidade associado à administração ambulatorial de paclitaxel¹⁰.

Estudo retrospectivo em um banco de dados computadorizado cobrindo um período de dois anos de janeiro de 1994 a dezembro de 1995. Pacientes ambulatoriais elegíveis receberam paclitaxel como uma infusão de uma a três horas 30 minutos após a dexametasona intravenosa (10 ou 20 mg), difenidramina (50 mg) e cimetidina (300 mg) ou ranitidina (50 mg). Os prontuários de todos os pacientes foram revisados manualmente para verificar a administração do medicamento e registrar qualquer evidência de reações de hipersensibilidade durante os primeiros dois ciclos de terapia. RESULTADOS: Um total de 283 pacientes ambulatoriais foram identificados no banco de dados da farmácia e todos os prontuários analisados. Todos os pacientes receberam dexametasona intravenosa (5 a 20 mg) 30 minutos antes do paclitaxel sem dexametasona oral prévia. As reações de hipersensibilidade foram documentadas em 13 pacientes (4,6%) durante

o primeiro ou segundo ciclo com um intervalo de confiança (IC) de 95% de 2,2% a 7,0%. As reações resolveram rapidamente, sem sequelas e não exigiram hospitalização. Apenas duas reações (0,7%) foram classificadas como graves com um IC de 95% de 0,2% a 1,2%, com base no uso de broncodilatadores e presença de angioedema. A terapia foi continuada com modificação em 10 pacientes sem reação de hipersensibilidade recorrente. A terapia foi descontinuada em dois pacientes sem reexposição e interrompida em um paciente após reexposição com uma reação de hipersensibilidade recorrente. CONCLUSÃO: Um regime de dose única de curta duração de dexametasona intravenosa, difenidramina e cimetidina (ou ranitidina) oferece uma alternativa segura e conveniente para a prevenção de reações de hipersensibilidade associadas à administração ambulatorial de paclitaxel¹¹.

Este estudo retrospectivo avalia a monoterapia com paclitaxel (Taxol) no tratamento do câncer de ovário avançado, previamente tratado com cisplatina. Quarenta e seis pacientes com estágio FIGO IC a IV receberam Taxol em doses de 175 mg / m² e 135 mg / m² como uma infusão contínua de 3 horas. Todos os pacientes receberam pré-medicação (prednisona, clemastina, cimetidina) para prevenir reações de hipersensibilidade. Apenas uma reação alérgica foi observada¹².

O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia clínica e a segurança do docetaxel (Taxotere) em pacientes com adenocarcinoma do trato gastrointestinal superior não tratado previamente com quimioterapia citotóxica. Docetaxel 100 mg m⁻² foi administrado como uma infusão intravenosa (IV) de 1 hora a cada 3 semanas para 41 pacientes. Os pacientes foram pré-medicados antes de cada curso com dexametasona, difenidramina e cimetidina. A resposta clínica e a toxicidade foram determinadas. Respostas objetivas foram observadas em sete dos 41 pacientes elegíveis (duas respostas completas [CRs] e cinco respostas parciais [PRs], para uma taxa de resposta objetiva de 17% (intervalo de confiança de 90% [IC], 8% a 30%). A toxicidade mais comum foi neutropenia de grau 4, que ocorreu em 88% dos pacientes; 46% dos pacientes necessitaram de uma redução da dose após um episódio de febre neutropênica que requer terapia antibiótica. Pacientes adicionais tiveram toxicidades reversíveis de grau 3-4, incluindo náuseas, vômitos, estomatite, diar-

reia, fadiga e neuropatia periférica. Dez pacientes tiveram reações de hipersensibilidade de grau 1-3. Alopecia foi observada na maioria dos pacientes. Retenção de fluidos de grau 1-3 foi observada em pacientes. Docetaxel administrado neste esquema é um agente ativo em adenocarcinomas do trato gastrointestinal superior. Investigação adicional desse medicamento deve ser realizada em programas de combinação de vários medicamentos¹³.

Um estudo de fase II projetado para avaliar a atividade, segurança e tolerabilidade do docetaxel (Taxotere: Rhone-Poulenc Rorer Pharmaceuticals Inc, Collageville, PA) em pacientes com carcinoma de células escamosas avançado, incurável ou recorrente da cabeça e pescoço (SCCHN) que não haviam recebido quimioterapia paliativa anterior. Pacientes e métodos: Trinta e um pacientes com SCCHN mensurável, locorregional ou metastático foram tratados com docetaxel, administrado na dose de 100 mg / m² como infusão intravenosa (IV) de 1 hora uma vez a cada 21 dias em regime ambulatorial. Todos os pacientes foram medicados com dexametasona, difenidramina e cimetidina. A administração profilática de fatores de crescimento ou antieméticos não foi permitida. Resultados: Trinta e um pacientes foram tratados. Vinte e nove pacientes foram avaliados para resposta e 30 para toxicidade. Quatro de 31 pacientes (13%) obtiveram resposta completa (CR), nove (29%) obtiveram resposta parcial (PR), nove (29%) tiveram doença estável (SD) e sete (23%) experimentaram progressão da doença (PD). A maior taxa de resposta foi de 42% (intervalo de confiança de 95% [IC], 24% a 60%). A duração média das respostas foi de 5 meses (variação de 2 a 14). A principal toxicidade foi a leucopenia, que ocorreu com início rápido e curta duração. Dezesesseis pacientes (53%) apresentaram febre nítida e 13 necessitaram de redução da dose. Reações de hipersensibilidade ocorreram em quatro pacientes. Neuropatia periférica de grau 3 ocorreu em dois pacientes; fadiga grau 2 ou 3 ocorreu em seis (20%) e 10 (33%), respectivamente. Edema mínimo (grau 1) ocorreu em cinco pacientes (17%). Não foram observadas mucosite, diarreia ou dermatite clinicamente significativas. Conclusão: Docetaxel tem atividade principal contra SCCHN. Parece ser bem tolerado neste grupo de pacientes e pode ser administrado com segurança em ambulatório. A pré-medicação com dexametasona, cimetidina e difenidramina

está associada a uma incidência reduzida de edema significativo, reações de hipersensibilidade e toxicidades dermatológicas¹⁴.

Os medicamentos citotóxicos atualmente disponíveis são apenas moderadamente ativos no câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC) e prolongam a sobrevida apenas ligeiramente. Em dois ensaios publicados, o paclitaxel de agente único (Taxol; Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ) foi relatado como tendo atividade significativa no NSCLC, com taxas de resposta de 21% e 24%. As reações de hipersensibilidade limitantes do tratamento, no entanto, foram observadas em um ensaio clínico de fase I com paclitaxel administrado como uma infusão de 3 horas em doses ≥ 190 mg / m². Relatou-se os resultados de um ensaio clínico de fase II de paclitaxel administrado por infusão intravenosa de 3 horas a 210 mg / m² a cada 3 semanas em ambiente ambulatorial. O estudo foi conduzido simultaneamente em três centros e incluiu pacientes virgens de quimioterapia com NSCLC locorregional ou metastático irresssecável. Os objetivos do estudo eram avaliar a taxa de resposta, a ligação potencial entre as mutações do gene p53 e K-ras e aumento da resistência ao paclitaxel e toxicidade. Sessenta e dois pacientes foram elegíveis para este estudo. Todos os pacientes foram premeditados com dexametasona 20 mg por via oral ou intravenosa, 12 e 6 horas antes da infusão de paclitaxel, e cimetidina 300 mg e difenidramina 50 mg, ambos administrados 60 minutos antes do início da infusão de paclitaxel. Dos 62 pacientes que foram inicialmente inscritos, 50 (44 homens e seis mulheres) foram avaliados quanto à toxicidade na análise intermediária; 47 desses pacientes foram avaliados quanto à resposta. O paclitaxel foi bem tolerado. Nenhum dos pacientes apresentou reações alérgicas. A granulocitopenia foi geralmente leve. A terapia foi interrompida em apenas dois pacientes devido ao desenvolvimento de neuropatia de grau 3. Em nossa experiência, o paclitaxel é uma das drogas citotóxicas mais ativas que têm como alvo o NSCLC¹⁵.

Paclitaxel (Taxol; Bristol-Myers Squibb Co, Princeton, NJ) é um novo agente antimicrotúbulo com atividade antitumoral contra carcinomas de ovário e de mama. Sua atividade quando administrada como uma infusão intravenosa de 3 horas em pacientes com linfoma não-Hodgkin recidivante (LNH) não foi estudada. Pacientes e métodos: Pacientes com re-

cidiva de LNH foram tratados com infusão de 200 mg / m² de Taxol por 3 horas a cada 3 semanas em ambiente ambulatorial. Todos os pacientes receberam pré-medicação (dexametasona, difenidramina e cimetidina) para prevenir reações alérgicas. Resultados: De 60 pacientes elegíveis, 54 (90%) foram avaliados para toxicidade do tratamento e 53 (88%) foram para resposta ao tratamento (22 com doença refratária primária e 31 com doença recidivante). A toxicidade relacionada ao tratamento incluiu alopecia (100%), neuropatia periférica (37%), mialgia ou artralgia (25%) e febre neutropênica (11%). Nenhum dos pacientes apresentou reações alérgicas ou toxicidade cardíaca¹⁶.

Atualmente, apenas alguns agentes quimioterápicos têm produzido consistentemente taxas de resposta de agente único maiores que 15% em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC). Taxol foi relatado em dois estudos de fase II: ter atividade significativa no NSCLC com taxas de resposta de 21% e 24%. A infusão programada de 24 horas tem sido usada para reduzir as reações alérgicas. O estudo foi um ensaio clínico de fase II de Taxol administrado por infusões intravenosas de 3 horas em uma dose de 210 mg / m² a cada três semanas em ambiente ambulatorial. Foi conduzido simultaneamente em três centros em pacientes virgens de quimioterapia com estágio irresssecável ou NSCLC metastático. Sessenta e dois pacientes foram inicialmente inscritos; todos foram pré-medicados com dexametasona (20 mg), cimetidina (330 mg) e difenilhidramina (50 mg), administrados antes do início da infusão de paclitaxel. Cinquenta pacientes foram avaliados para efeitos tóxicos e 47 para resposta. Dezesesseis respostas parciais (34) e uma resposta completa (2%) foram observadas, para uma taxa de resposta geral de 36% (intervalo de confiança de 95%, 22% a 50%). O taxol foi bem tolerado e nenhum dos pacientes apresentou reação alérgica. A granulocitopenia foi geralmente leve. A terapia foi interrompida em apenas dois pacientes devido ao desenvolvimento de neuropatia de grau 3¹⁷.

Estudo de fase I / II foi realizado para avaliar a segurança e a viabilidade de dois esquemas de paclitaxel (Taxol; Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ) administrado por infusão de 1 hora em ambiente ambulatorial. Cinquenta e seis pacientes com neoplasias malignas refratárias avançadas receberam um dos dois esquemas de paclitaxel por atribuição

aleatória: 135 mg / m² administrado em dose única durante 1 hora ou 135 mg / m² administrado em doses diárias divididas por hora durante 3 dias. Todos os pacientes foram medicados com dexametasona, difenidramina e cimetidina. Nenhuma reação de hipersensibilidade aguda grave foi observada com qualquer esquema de paclitaxel. Outros efeitos adversos foram geralmente leves e facilmente tolerados. Além da alopecia, que era universal, a mielosupressão era a toxicidade grave mais comum. No entanto, leucopenia de graus 3 e 4 ocorreu em apenas 19% e 2% dos cursos de tratamento, respectivamente¹⁸.

Neste estudo de fase I, o taxol foi administrado como uma infusão intravenosa (IV) contínua de 24 horas em 65 cursos para 26 pacientes. Um regime de pré-medicação de dexametasona, cimetidina e difenidramina foi usado para prevenir as reações de hipersensibilidade aguda observadas em estudos anteriores de taxol. Apenas um episódio de estridor leve ocorreu neste estudo. A neuropatia periférica foi a toxicidade limitante da dose e foi observada em 40% dos pacientes tratados com uma dose de 250 mg / m². Neutropenia significativa de curta duração também foi comum. Estudos farmacocinéticos por um método de cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC) demonstraram que as concentrações plasmáticas do fármaco aumentaram durante a infusão de 24 horas e, em seguida, diminuíram rapidamente. As concentrações plasmáticas máximas estão correlacionadas com a dose e menos de 5% do taxol foi excretado na urina. A maior parte da droga estava ligada a componentes do soro. Respostas parciais de mais de 3 meses de duração foram observadas em quatro dos 12 pacientes com melanoma tratados. A dose recomendada de taxol da fase II neste esquema é 250 mg / m². Deve ser dada prioridade ao estudo do taxol no melanoma¹⁹.

Devido às reações alérgicas na fase I e nos estudos iniciais da fase II, o uso de uma infusão de taxol de 24 horas com dexametasona profilática, difenidramina e cimetidina tem sido recomendado. Neste estudo de fase II, o objetivo foi determinar a eficácia e a toxicidade do taxol em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas avançado (estágio IIIB ou IV) que nunca receberam quimioterapia. O taxol foi administrado no hospital na dose de 200 mg / m² por perfusão intravenosa durante 24 ho-

ras e repetido a cada 3 semanas, desde que os pacientes tivessem recuperado de quaisquer efeitos tóxicos. Dexametasona, cimetidina e difenidramina foram administrados antes da quimioterapia para prevenir reações de hipersensibilidade. A terapia foi continuada por pelo menos dois cursos, a menos que houvesse rápida progressão da doença e por pelo menos três cursos se nenhuma mudança foi observada e nenhum efeito tóxico de grau 3 ou 4 ocorresse. O tratamento foi continuado por mais seis ciclos após a resposta máxima ou por mais dois ciclos após a remissão completa, mas foi interrompido se a doença progredisse. Dos 27 pacientes incluídos no estudo, 25 foram avaliados quanto aos efeitos tóxicos e resposta. Um paciente teve uma reação alérgica que não foi fatal. A granulocitopenia foi o efeito tóxico limitante da dose e a febre neutropênica ocorreu em oito dos 118 cursos. Um paciente adicional desenvolveu sepse neutropênica com hipotensão, mas se recuperou com tratamento intensivo. Taxol parece ter atividade contra o carcinoma de células não pequenas do pulmão²⁰.

Oitenta e três cursos de taxol foram administrados a 34 pacientes. As reações de hipersensibilidade de grau 3-4 ocorreram em 4 de 13 cursos nos primeiros 2 níveis de dose, mas a pré-medicação com dexametasona, difenidramina e cimetidina resultou em apenas 3 reações adicionais de grau 2 nos próximos 70 cursos²¹.

Famotidina

O bortezomibe é ativo na macroglobulinemia de Waldenstrom (MW), mas está associado a considerável neuropatia periférica (NP). O inibidor de proteassoma, o carfilzomibe (CFZ), foi recentemente aprovado nos EUA para mieloma recidivante / refratário. Nesse estudo, foi examinada a eficácia e a segurança de carfilzomibe, rituximabe e dexametasona em 31 pacientes virgens de tratamento de inibidor de proteassoma. O tratamento consistiu em seis ciclos de indução e, em seguida, a manutenção começa 8 semanas após a indução (administrado a cada 8 semanas por oito ciclos; que consiste em CFZ 36 mg / m² e dex 20 mg nos dias 1,2 e R 375 mg / m² no dia 2). Os pacientes receberam aciclovir (400 mg duas vezes ao dia) e famotidina (20 mg duas vezes ao dia) como medicamentos concomitantes. As toxicidades relacionadas ao tratamento de grau ≥2 incluíram: anemia (6,5%), trombocitopenia (3,2%, todas de grau 2), neutropenia (25,8%, 6,5% foram de

grau 3/4), hiperbilirrubina assintomática (6,5%), lipase (38,7%), azotemia reversível (3,2%), celulite no local da infusão (6,5%), neutropenia febril (3,5%), hiperglicemia relacionada à dex (64,5%), reações à infusão relacionadas ao R (22,6%) e exacerbação de IgM relacionada ao R (22,6%). Não houve eventos de NP de grau ≥ 2 e nenhum paciente foi removido por toxicidade. A descontinuação do tratamento ocorreu por não resposta ($n = 6$) e doença progressiva ($n = 1$). Carfilzomibe, rituximabe e dexametasona representam um regime novo, bem tolerado e preservador de NP para MW sintomático²².

Um estudo de coorte retrospectivo de pacientes com câncer colorretal avançado que receberam oxaliplatina FOLFOX6 modificado (mFOLFOX6) foi realizado. Os pacientes receberam pré-medicação de rotina com 8 mg de dexametasona e 3 mg de granisetrom durante os primeiros cinco ciclos de mFOLFOX6. Do sexto ciclo em diante, a coorte 1 recebeu a mesma pré-medicação e a coorte 2 recebeu pré-medicação modificada (difenidramina 50 mg por via oral, seguida de dexametasona 20 mg, granisetron 3 mg e famotidina 20 mg). Foi comparada a incidência de reações de hipersensibilidade, a duração do tratamento e as razões para a suspensão do tratamento entre as duas coortes. Um total de 181 pacientes foram estudados (coorte 1, 81; coorte 2, 100). Reações de hipersensibilidade desenvolvidas em 16 pacientes (20%) na coorte 1 e 7 (7,0%) na coorte 2 ($P = 0,0153$). Foi observado, então, que doses aumentadas de dexametasona e anti-histamínico reduziram significativamente as reações de hipersensibilidade relacionadas à oxaliplatina. Esta abordagem eficaz deve ser considerada para todos os pacientes que recebem FOLFOX, permitindo que o tratamento seja concluído conforme planejado²³.

Os pacientes receberam veltuzumabe 200 mg / m² semanalmente combinado com doses crescentes de milatuzumabe em 8, 16 e 20 mg / kg por 4 semanas de terapia de indução; ambos administrados por via intravenosa. Durante a semana 1 da terapia de indução, os pacientes receberam veltuzumabe isolado no dia 1 e milatuzumabe isolado no dia 2 para prevenir reações de infusão sobrepostas. A partir da semana 2, veltuzumabe foi administrado primeiro no dia 1 seguido por milatuzumabe nos dias 1 e 4. Pacientes sem doença progressiva ou toxicidade inaceitável após terapia de indução eram elegíveis para receber indução estendida, que

consistia em veltuzumabe no dia 1 e milatuzumabe nos dias 1 e 4 das semanas 12, 20, 28 and 36. Todos os pacientes receberam pré-medicação com acetaminofeno, difenidramina, hidrocortisona 50 mg e famotidina 20 mg antes das doses de veltuzumabe e milatuzumabe. As toxicidades relacionadas de grau 3-4 incluíram linfopenia, leucopenia, neutropenia, anemia, reações à infusão, hiperglicemia, fadiga e taquicardia atrial. A mediana de semanas de terapia foi de 12 e 29% dos pacientes completaram todas as 36 semanas de terapia. A resposta geral foi de 24%, a duração mediana da resposta foi de 12 meses e as respostas foram observadas em todos os níveis de dose e em 50% dos pacientes refratários ao rituximabe²⁴.

Pacientes elegíveis (pts) com câncer de ovário recorrente foram atribuídos aleatoriamente 1: 1 para infusão de carboplatina padrão de 30 minutos ou incremental de 3 horas (1% na 1ª hora, 9% na 2ª hora e 90% na 3ª hora). Todos os pts foram prescritos como pré-medicação com montelucaste 10 mg noite x 3 dias, dexametasona 20 mg na noite anterior e na manhã seguinte, bem como famotidina 20 mg (ou ranitidina) e difenidramina 50 mg (ou hidroxizina) antes da carboplatina. Os Pts foram considerados avaliáveis para o endpoint do estudo se completaram ≥ 5 ciclos de tratamento à base de carboplatina ou tiveram HSR de carboplatina. Critérios CTCAE foram usados. Resultados: Um total de 143 pacientes com câncer de ovário recorrente foram inscritos. A idade média foi de 62 anos (35-82). 104 pts (52 em cada braço) foram avaliados para o ponto final do estudo. Entre esses pts, 72 (69%), 27 (26%), 2 (1,9%) e 3 (2,9%) pts tinham 1, 2, 3 e 4 regimes anteriores à base de platina, respectivamente. 27 pacientes (26%) receberam carboplatina como agente único e o restante um duplete de platina (46 doxorubicina lipossomal, 24 gemcitabina, 7 paclitaxel). Houve 15 HSR (14% dos pts); 9 HSR no braço padrão (9/52, 17%) e 6 HSR no braço estendido (6/52, 12%). Havia 1 HSR de grau 3 no braço estendido. Não há necessidade de hospitalização ou epinefrina para HSR. Os outros 14 HSR eram de grau 1 ou 2. HSR ocorreu no ciclo # 1 (1 pt); # 2 (5 pontos); # 3 (4 pontos); # 4 (2 pontos); # 5 (2 pontos) e # 6 (1 pt). 2/9 pontos de HSR no braço padrão foram capazes de completar a terapia com uma infusão estendida sem mais HSR. Conclusões: Não demonstramos uma redução estatisticamente significativa na HSR de carboplatina

com o uso de uma infusão prolongada de carboplatina. No entanto, a frequência relativamente baixa de HSR grave em ambos os braços sugere que pode haver um papel para a pré-medicação profilática antes do retratamento com carboplatina²⁵.

Um estudo observacional retrospectivo foi realizado para avaliar pacientes adultos com amiloidose AL que receberam infusões rápidas de DARA de abril de 2018 a outubro de 2018. Os dados coletados incluíram histórico médico anterior relevante, sinais vitais, pré-medicação, taxas de infusão e gerenciamento de IRRs (reações adversas relacionadas à infusão). Os pacientes eram elegíveis para DARA rápido após tolerar duas doses anteriores de DARA em taxas de infusão padrão. DARA foi infundido a 200 mL / h por 30 minutos, depois aumentado para 450 mL / h por 60 minutos. Os pré-medicamentos do protocolo incluíram acetaminofeno, difenidramina, famotidina e dexametasona. Não foram necessários corticosteroides pós-infusão. 27 pacientes com amiloidose AL foram incluídos no estudo com 162 doses de DARA rápido avaliadas. 11/27 (40,7%) pacientes tiveram IRRs após a primeira infusão de DARA (ciclo 1, dia 1) que requer medicamentos de hipersensibilidade. 22/27 (81,5%) pacientes iniciaram o primeiro DARA rápido com os pré-medicamentos do protocolo. O uso de pré-medicação diminuiu na quarta dose rápida de DARA, com apenas 23,1% dos pacientes recebendo difenidramina, 57,7% recebendo famotidina e 38,5% recebendo dexametasona. Nenhum paciente recebeu corticosteroides pós-infusão. Não houve IRRs clinicamente significativos com o protocolo de infusão rápida DARA em todos os pacientes, independentemente do envolvimento de órgãos. Nenhum medicamento de hipersensibilidade foi necessário para qualquer dose rápida de DARA. 11/11 (100%) pacientes que apresentaram IRRs que requerem medicamentos de hipersensibilidade durante sua primeira ou segunda infusões de DARA padrão toleraram a administração rápida de DARA sem recorrência de IRRs²⁶.

Conclusão

Em relação à cimetidina, foi possível observar que:

- 16 estudos de uso de pré-medicação.

- Tempo antes da administração: até 60 minutos.
- Dose de Cimetidina: 300 mg.
- Oncológicos utilizados: Paclitaxel e Docetaxel.
- Esquema de pré-medicação: 1- 14 estudo com dexametasona (10 mg ou 20 mg), difenidramina (25 mg) e cimetidina (300 mg); 2- 1 estudo com difenidramina (25 mg) e cimetidina (300 mg); 3- 1 estudo com prednisona, clemastina, cimetidina (300 mg).
- Todos os estudos apresentaram resultados positivos para a diminuição de reações de hipersensibilidade.

Os achados relacionados à famotidina foram:

- 5 estudos de uso de pré-medicação.
- Tempo antes da administração: até 60 minutos.
- Dose de Famotidina: 20 mg.
- Oncológicos utilizados: 1- carfilzomibe, rituximabe e dexametasona; 2- difenidramina 50 mg por via oral, seguida de dexametasona 20 mg, granisetron 3 mg e famotidina 20 mg; 2- oxaliplatina; 3- velutuzumabe e milatuzumabe; 4- carboplatina; 5- daratumumabe.
- Esquema de pré-medicação: 1- 1 estudo aciclovir (400 mg duas vezes ao dia) e famotidina (20 mg duas vezes ao dia); 2- 1 estudo difenidramina 50 mg por via oral, seguida de dexametasona 20 mg, granisetron 3 mg e famotidina 20 mg; 3- 2 estudo acetaminofeno, difenidramina, hidrocortisona 50 mg e famotidina 20 mg; 4- 1 estudo montelucaste 10 mg noite x 3 dias, dexametasona 20 mg na noite anterior e na manhã seguinte, bem como famotidina 20 mg (ou ranitidina) e difenidramina 50 mg (ou hidroxizina);
- Todos os estudos apresentaram resultados positivos para a diminuição de reações de hipersensibilidade.

Dessa forma, considerando as provas de eficácia e segurança favoráveis à cimetidina para bloqueio H2 na pré-QT, esse medicamento foi padronizado no âmbito do DF.

Tabela 3. Artigos excluídos e motivos

	Autor e Ano	Título	Motivo de exclusão
1	Thomas, R. et al., 2003	Hypersensitivity and idiosyncratic reactions to oxaliplatin	Estudo do tipo série de casos.
2	Kobierski, J., et al 2002	Paclitaxel hypersensitivity alet al 2002 reactions in patients with advanced ovarian carcinoma	Estudo em polonês.
3	Haiying, W. et al., 1998	A phase I clinical study of China-made paclitaxel in the treatment of cancer patients	População específica.
4	Loffler, T. et al., 1996	Schedule- and dose-intensified paclitaxel as weekly 1-hour infusion in pretreated solid tumors: Results of a phase I/II trial	Sem informações sobre as doses da pré-medicação.
5	Goss, G. et al., 1995	Didemnin B in favourablefavorable histology non-Hodgkins lymphoma	Medicamento para o tratamento de câncer não recomendado para a prática clínica.
6	Trimble, E. et al., 1994	Options for primary chemotherapy of epithelial ovarian cancer: Taxanes	Sem informações sobre as doses da prepré-medicação.
7	Hainsworth, J.D.; Greco, F.A.; 1994	Paclitaxel administered by 1-hour infusion: Preliminary results of a phase I/II trial comparing two schedules	Estudo preliminar sendo que o principal foi incluído.
8	Felix, S. et al., 1988	The role of histamine in cardiac anaphylaxis; characterization of histaminergic H1- and H2-receptor effects.	Estudo não clínico.
9	Brown, T.; et al., 1991	A phase I trial of taxol given by a 6-hour intravenous infusion	Sem informações sobre as doses da prepré-medicação.
10	Sandhu, A.; 2020	CYCLOPHOSPHAMIDE DESENSITIZATION IN AN INFANT WITH EMBRYONAL RHABDOMYOSARCOMA	Estudo de caso.
11	Cheng, A.; et al., 2020	PCN10 ORAL H2RA for Taxane Hypersensitivity Prevention: A Pharmacokinetic-Guided Decision	Estudo não clínico.
12	Lee, R.; et al., 2020	A rapid daratumumab infusion protocol: Safe and effective	Protocolo clínico.
13	Bartels, T. et al; 2020	Utilizing a novel four-drug regimen to reduce the incidence of infusion-related reactions for first-dose rituximab infusions: An institutional review of rituximab infusion-related reactions in lymphoma patients	Revisão simples da literatura
14	Quan, W. et al; 2010	Pulse infusion interleukin-2 with famotidine and cyclophosphamide has activity in previously treated metastatic melanoma	O uso da famotidina não era para pré-QT.
15	Adelberg, D. et al., 2011	A phase I study of TRC105 anti-endoglin (CD105) antibody in metastatic castration-resistant prostate cancer	Sem informações sobre as doses da prepré-medicação.
16	Gastelum, E. et al., 2014	Successful desensitization to paclitaxel for stage 4 ovarian cancer	Estudo de caso.

Autor e Ano	Título	Motivo de exclusão
17 Sanchorawala,V. et al.; 2017	Safety and tolerability of daratumumab in patients with relapsed light chain (AL) amyloidosis: Preliminary results of a phase ii study	Resultados preliminares.
18 Febbraro, T.; et al., 2016	Safety and efficacy of a 4-step outpatient platinum desensitization protocol in heavily pretreated gynecologic oncology patients.	Sem informações sobre as doses da prepré-medicação.
19 Pedersen, K.; et al., 2015	Safety and efficacy of desensitization protocols for platinum hypersensitivity reactions.	Sem informações sobre as doses da prepré-medicação.
20 O'Cearbhaill,R.E.; et al., 2015	Carboplatin hypersensitivity reactions (HSR) in carboplatin retreatment for recurrent ovarian cancer.	Estudo duplicado.
21 Wood, E.; et al., 2018	Effect on infusion reactions after elimination of the observation period between pertuzumab and trastuzumab infusions	O medicamento de análise não foi utilizado com o objetivo de pré-tratamento. Avaliação alvo dessa análise.

Referências Bibliográficas

- TEUTO. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/detalhe/2409?nomeProduto=cimetidina>. Acesso em: 24.11.2021
- Collen MJ, Howard JM, McArthur KE, Raufman JP, Cornelius MJ, Ciarleglio CA, Gardner JD, Jensen RT. Comparison of ranitidine and cimetidine in the treatment of gastric hypersecretion. *Ann Intern Med*. 1984 Jan;100(1):52-8. doi: 10.7326/0003-4819-100-1-52. PMID: 6318628.
- Berardi RR, Tankanow RM, Nostrant TT. Comparison of famotidine with cimetidine and ranitidine. *Clin Pharm*. 1988 Apr;7(4):271-84. PMID: 2896559.
- Sato A, Sakashita A, Taguchi S. [Hypersensitivity reactions to cancer chemotherapeutic agents]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2003 Jun;30(6):793-800. Japanese. PMID: 12852346.
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche P, Ioannidis JPA, *et al*. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009 Jul;6(7):e1000100.
- J.M. Cox1 , L. Van Doorn2 , R. Malmberg1 , E. Oomen-de Hoop2 , T.M. Bosch3 , P.M.L.A. van den Bernt4 , I.A. Boere2 , A. Jager2 , R.H. Mathijssen2 , R.W.F. van Leeuwen. The added value of the H2 blocker ranitidine in premedication regimens during paclitaxel treatment. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.1498>
- Lal, L.S.; Gerber, D.L.; Lau, J.; Dana, W.; Retrospective evaluation of weekly paclitaxel hypersensitivity reactions reported utilizing an electronic medical record system at a tertiary cancer center.
- Nishio S, Ota S, Sugiyama T, Matsuo G, Kawagoe H, Kumagai S, Ushijima K, Nishida T, Kamura T. Weekly 1-h paclitaxel infusion in patients with recurrent endometrial cancer: a preliminary study. *Int J Clin Oncol*. 2003 Feb;8(1):45-8. doi: 10.1007/s101470300006. PMID: 12601542.
- Quock J, Dea G, Tanaka M, Gandara D, Lara P, Lau D. Pre-medication strategy for weekly paclitaxel. *Cancer Invest*. 2002;20(5-6):666-72. doi: 10.1081/cnv-120003535. PMID: 12197222.
- Bookman MA, Kloth DD, Kover PE, Smolinski S, Ozols RF. Intravenous prophylaxis for paclitaxel-related hypersensitivity reactions. *Semin Oncol*. 1997 Dec;24(6 Suppl 19):S19-13-S19-15. PMID: 9427258.
- Bookman MA, Kloth DD, Kover PE, Smolinski S, Ozols RF. Short-course intravenous prophylaxis for paclitaxel-related hypersensitivity reactions. *Ann Oncol*. 1997 Jun;8(6):611-4. doi: 10.1023/a:1008207025430. PMID: 9261533.
- Blom R, Palm N, Simonsen E. Paclitaxel (Taxol) monotherapy in the treatment of progressive and recurrent ovarian carcinoma after platinum-based chemotherapy. *Acta Oncol*. 1996;35(6):733-6. doi: 10.3109/02841869609084007. PMID: 8938222.
- Einzig AI, Neuberger D, Remick SC, Karp DD, O'Dwyer PJ, Stewart JA, Benson AB 3rd. Phase II trial of docetaxel (Taxotere) in patients with adenocarcinoma of the upper gastrointestinal tract previously untreated with cytotoxic chemotherapy: the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) results of protocol E1293. *Med Oncol*. 1996 Jun;13(2):87-93. doi: 10.1007/BF02993858. PMID: 9013471.
- Dreyfuss AI, Clark JR, Norris CM, Rossi RM, Lucarini JW, Busse PM, Poulin MD, Thornhill L, Costello R, Posner MR. Docetaxel: an active drug for squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol*. 1996 May;14(5):1672-8. doi: 10.1200/JCO.1996.14.5.1672. PMID: 8622087.
- Rosell R, González-Larriba JL, Alberola V, Molina F, Monzó M, Benito D, Pérez JM, de Anta JM. Single-agent paclitaxel by 3-hour infusion in the treatment of non-small cell lung cancer: links between p53 and K-ras gene status and chemosensitivity. *Semin Oncol*. 1995 Dec;22(6 Suppl 14):12-8. PMID: 8553077.

16. Younes A, Sarris A, Melnyk A, Romaguera J, McLaughlin P, Swan F, Rodriguez MA, Hagemester F, Moore D, North L, *et al.* Three-hour paclitaxel infusion in patients with refractory and relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 1995 Mar;13(3):583-7. doi: 10.1200/JCO.1995.13.3.583. PMID: 7884419.
17. Alberola V, Rosell R, González-Larriba JL, Molina F, Ayala F, García-Conde J, Benito D, Pérez JM. Single agent Taxol, 3-hour infusion, in untreated advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 1995;6 Suppl 3:S49-52. doi:10.1093/annonc/6.suppl_3.s49. PMID: 8616116.
18. Greco FA, Hainsworth JD. Paclitaxel (Taxol): phase I/II trial comparing 1-hour infusion schedules. *Semin Oncol.* 1994 Oct;21(5 Suppl 8):3-8. PMID: 7939760.
19. Wiernik PH, Schwartz EL, Einzig A, Strauman JJ, Lipton RB, Dutcher JP. Phase I trial of taxol given as a 24-hour infusion every 21 days: responses observed in metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 1987 Aug;5(8):1232-9. doi: 10.1200/JCO.1987.5.8.1232. PMID: 2887641.
20. Murphy WK, Fossella FV, Winn RJ, Shin DM, Hynes HE, Gross HM, Davilla E, Leimert J, Dhingra H, Raber MN, *et al.* Phase II study of taxol in patients with untreated advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1993 Mar 3;85(5):384-8. doi: 10.1093/jnci/85.5.384. PMID: 8094466.
21. Wiernik PH, Schwartz EL, Strauman JJ, Dutcher JP, Lipton RB, Paietta E. Phase I clinical and pharmacokinetic study of taxol. *Cancer Res.* 1987 May 1;47(9):2486-93. PMID: 2882837.
22. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, Kanan S, Sheehy P, Chuma S, Xu L, Cao Y, Yang G, Liu X, Patterson CJ, Warren D, Hunter ZR, Turnbull B, Ghobrial IM, Castillo JJ. Carfilzomib, rituximab, and dexamethasone (CaRD) treatment offers a neuroprotection-sparing approach for treating Waldenström's macroglobulinemia. *Blood.* 2014 Jul 24;124(4):503-10. doi: 10.1182/blood-2014-03-566273. Epub 2014 May 23. PMID: 24859363.
23. Kidera Y, Satoh T, Ueda S, Okamoto W, Okamoto I, Fumita S, Yonesaka K, Hayashi H, Makimura C, Okamoto K, Kiyota H, Tsurutani J, Miyazaki M, Yoshinaga M, Fujiwara K, Yamazoe Y, Moriyama K, Tsubaki M, Chiba Y, Nishida S, Nakagawa K. High-dose dexamethasone plus antihistamine prevents colorectal cancer patients treated with modified FOLFOX6 from hypersensitivity reactions induced by oxaliplatin. *Int J Clin Oncol.* 2011 Jun;16(3):244-9. doi: 10.1007/s10147-010-0170-6. Epub 2011 Jan 18. PMID: 21243395.
24. Christian BA, Poi M, Jones JA, Porcu P, Maddocks K, Flynn JM, Benson DM Jr, Phelps MA, Wei L, Byrd JC, Wegener WA, Goldenberg DM, Baiocchi RA, Blum KA. The combination of milatuzumab, a humanized anti-CD74 antibody, and velutuzumab, a humanized anti-CD20 antibody, demonstrates activity in patients with relapsed and refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol.* 2015 Jun;169(5):701-10. doi: 10.1111/bjh.13354. Epub 2015 Apr 7. PMID: 25847298; PMCID: PMC7297055.
25. Young, D.; Bowen, C.; Arwood, N.; Poggi, S.; Cooper, S.; Brown, P.; Universal pretreatment for asparaginase-based therapy should be standard of care. *Pediatr. Blood Cancer* - Volume 65, Issue 0, pp. S10-S11 - published 2018-01-01
26. Rosko, N.; Mo, H.; Rudoni, J.; Siebenaller, C.; Lee, S.S.; Chakraborty, R.; Faiman, B.M.; Khouri, J.; Mejia Garcia, A.V.; Samaras, C.J.; Anwer, F.; Valent, J.; Rapid infusion daratumumab is safe in patients with AL amyloidosis. *Blood* - Volume 134, Issue 0, pp. - published 2019-01-01

Solução cristaloide isotônica balanceada/solução de eletrólitos pH 7,4 (concentração iônica meq/l sódio 140, potássio 5, magnésio 3, cloreto 98 acetato 27, gluconato 23) e seu processo de não padronização no âmbito do Distrito Federal

Balanced Isotonic Crystalloid Solution/Electrolyte Solution pH 7.4 (Ionic Concentration meq/L: Sodium 140, Potassium 5, Magnesium 3, Chloride 98, Acetate 27, Gluconate 23) and Its Non-Standardization Process in the Federal District

Juliana Carvalho Rocha Alves da Silva¹

Marcus Tulio Batista Silva

Walléska Fidelis Gomes Borges

¹Secretaria de Estado da Saúde do Distrito Federal (SES-DF), Brasília, Brasil.

Autor correspondente:

Juliana Carvalho Rocha Alves da Silva

juliana_alves13@msn.com

Resumo

O medicamento denominado solução cristaloide isotônica balanceada/ solução de eletrólitos pH 7,4 (concentração iônica mEq/L sódio 140, potássio 5, magnésio 3, cloreto 98 acetato 27, gluconato 23) pode ser utilizado antes ou após a infusão de sangue através do mesmo equipo de infusão (estrutura destinada à introdução de grande volume de líquido na corrente sanguínea), adicionado ou infundido juntamente com componentes sanguíneos, ou usado como diluente na transfusão de concentrado de hemácias (glóbulos vermelhos). Foi solicitada padronização desse medicamento na Relação de Medicamentos do Distrito Federal (REME-DF). Para isso foi utilizada ferramenta de avaliação de tecnologias em saúde, por meio de levantamento bibliográfico nas bases de dados Medline via PubMed; Embase, Cochrane Library e Biblioteca Virtual em Saúde – BVS. Diante dessa solicitação, recebida pela CCFT, foi feita a análise considerando literatura atualizada sobre esse produto. Foram encontrados 267 artigos, sendo 2 incluídos nessa análise. Como conclusão, por literatura não robusta em relação a superioridade desse produto frente aos outros padronizados na SES-DF, esse medicamento foi não padronizado no âmbito do Distrito Federal.

Abstract

The medicine called balanced isotonic crystalloid solution/electrolyte solution pH 7.4 (ionic concentration mEq/L sodium 140, potassium 5, magnesium 3, chloride 98 acetate 27, gluconate 23) can be used before or after the infusion of blood through the same infusion set (structure designed to introduce a large volume of liquid into the bloodstream), added or infused together with blood components, or used as a diluent in the transfusion of packed red blood cells (red blood cells). Standardization of this drug in the List of Medicines was requested of the Federal District (REME-DF). For this, a health technology assessment tool was used, through a bibliographic survey in Medline databases via PubMed; Embase, Cochrane Library and Biblioteca Virtual em Saúde – BVS. In view of this request, received by the CCFT, an analysis was carried out considering up-to-date literature on this product. 267 articles were found, 2 of which were included in this analysis. In conclusion, due to the lack of robust literature regarding the superiority of this product compared to others standardized in the SES-DF, this drug was not standardized within the Federal District.

Introdução

A solução cristalóide isotônica balanceada/ solução de eletrólitos pH 7,4 (concentração iônica mEq/L sódio 140, potássio 5, magnésio 3, cloreto 98 acetato 27, gluconato 23) é indicado como fonte de água e eletrólitos ou como agente alcalinizante. Esse medicamento é compatível com sangue ou componentes sanguíneos. Pode ser administrado antes ou após a infusão de sangue por meio do mesmo equipo de infusão (por exemplo, como uma solução de *priming*) adicionada ou infundida concomitantemente com componentes sanguíneos, ou usado como diluente na transfusão de concentrado de hemácias¹.

O uso de fluidos intravenosos (IV) para terapia de

manutenção e reanimação em anestesia e medicina intensiva é universal. Existe uma variação marcante na seleção de fluidos perioperatórios, que geralmente é decidida pela instituição e pela preferência do médico. Essa variação de prática está relacionada à escassez de evidências prospectivas avaliando a segurança e eficácia comparativas das soluções cristalóides disponíveis para ressuscitação com fluidos e terapia de manutenção no período perioperatório.

A SES-DF apresenta em seu elenco de medicamentos padronizados, o seguinte medicamento, para a mesma indicação: Cloreto de Sódio 0,9% e Solução Ringer com Lactato.

Tabela 1: Composição dos cristalóides balanceados e não balanceados disponíveis (Corrêa *et al.*, 2016)

Composição Composição/propriedades	Soluções						
	Plasma humano	Solução salina 0,9%	Solução de Ringer	Solução de Hartmann	Ringer-lactato	Ringer acetato	Plasma Lyte
pH	7,35 - 7,45	5,5	6,0	6,5	6,5	6,7	7,4
Osmolaridade (mOsm/L)	291	308	310	279	273	270	294
Sódio (mmol/L)	135 - 145	154	147	131	130	131	140
Potássio (mmol/L)	4,5 - 5,5		4	5	4	4	5
Cálcio (mmol/L)	2,2 - 2,6		2,2	2	1,5	2	
Magnésio (mmol/L)	0,8 - 1,0					1	1,5
Cloreto (mmol/L)	94 - 111	154	156	111	109	110	98
Bicarbonato (mmol/L)	23 - 27						
Lactato (mmol/L)	1,0 - 2,0			29	28		
Acetato (mmol/L)						30	27
Gluconato (mmol/L)							23

Metodologia

Foi realizada uma busca na literatura por artigos científicos com o objetivo de identificar estudos que comprovassem a eficácia e a segurança do medicamento Solução cristalóide isotônica balanceada/ solução de eletrólitos pH 7,4 para o uso em pacientes com necessidade de reposição volêmica, independente das indicações

Foram feitas buscas por Revisões Sistemáticas (RS), consideradas as melhores evidências científicas para a avaliação em questão. Os artigos mais atualizados foram considerados para essa análise, dessa forma, apenas Revisões Sistemáticas atualizadas nos últimos 5 anos foram consideradas para essa análise.

Foram considerados apenas estudos publicados em inglês, português ou espanhol.

Não foram selecionados estudos cujo acesso ao texto completo não estivesse disponível, revisões narrativas, estudos de um único braço, estudos de titulação de dose, estudos retrospectivos, estudos observacionais, fase I, II ou IV, coortes, revisões simples da literatura, artigos de baixa evidência científica, duplicatas, estudos sobre farmacocinética e/ ou farmacodinâmica (visto não serem o objetivo da análise) e avaliações econômicas realizadas em outros países (visto não são transponíveis de uma realidade para outra) e estudos do uso desse medicamento em associação, impedindo análise individual da terapia.

Definição da pergunta PICO

População	Pacientes com necessidade de reposição volêmica
Intervenção	Solução cristaloide isotônica balanceada/ solução de eletrólitos pH 7,4
Comparador	Solução Ringer com Lactato
Desfecho (outcomes)	Eficácia e Segurança geral

Pergunta

O medicamento Solução cristaloide isotônica balanceada/ solução de eletrólitos pH 7,4 é seguro, eficaz e farmacoeconomicamente viável para o uso em pacientes com necessidade de reposição volêmica, quando comparado com outros medicamentos já padronizados na SES/DF para a mesma indicação?

Estratégia de busca

Base de dados	Estratégia de busca	Quantidade de artigos encontrados
Pubmed	((("Crystalloid Solutions"[Mesh]) OR ("Plasma-lyte 148" [Supplementary Concept] OR "Plasmalyte A" [Supplementary Concept])) AND "Ringer's Lactate"[Mesh]) OR "Saline Solution" [Mesh] Filters: Meta-Analysis, Systematic Review Sort by: Most Recent	28
Cochrane Library	'crystalloid solutions' in Title Abstract Keyword OR 'plasma-lyte 148' in Title Abstract Keyword OR 'plasmalyte a' in Title Abstract Keyword AND 'ringer lactate' in Title Abstract Keyword OR 'saline solution' in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched) Cochrane Database of Systematic Reviews	126
EMBASE	('crystalloid solutions'/exp OR 'crystalloid solutions' OR 'plasma-lyte 148'/exp OR 'plasma-lyte 148' OR 'plasmalyte a'/exp OR 'plasmalyte a') AND ('ringer lactate'/exp OR 'ringer lactate' OR 'saline solution'/exp OR 'saline solution') AND ('meta analysis'/de OR 'systematic review'/de)	104
BVS	('crystalloid solutions' OR 'plasma-lyte 148' OR 'plasmalyte a') AND ('ringer lactate' OR 'saline solution') AND (type_of_study:("systematic_reviews"))	9

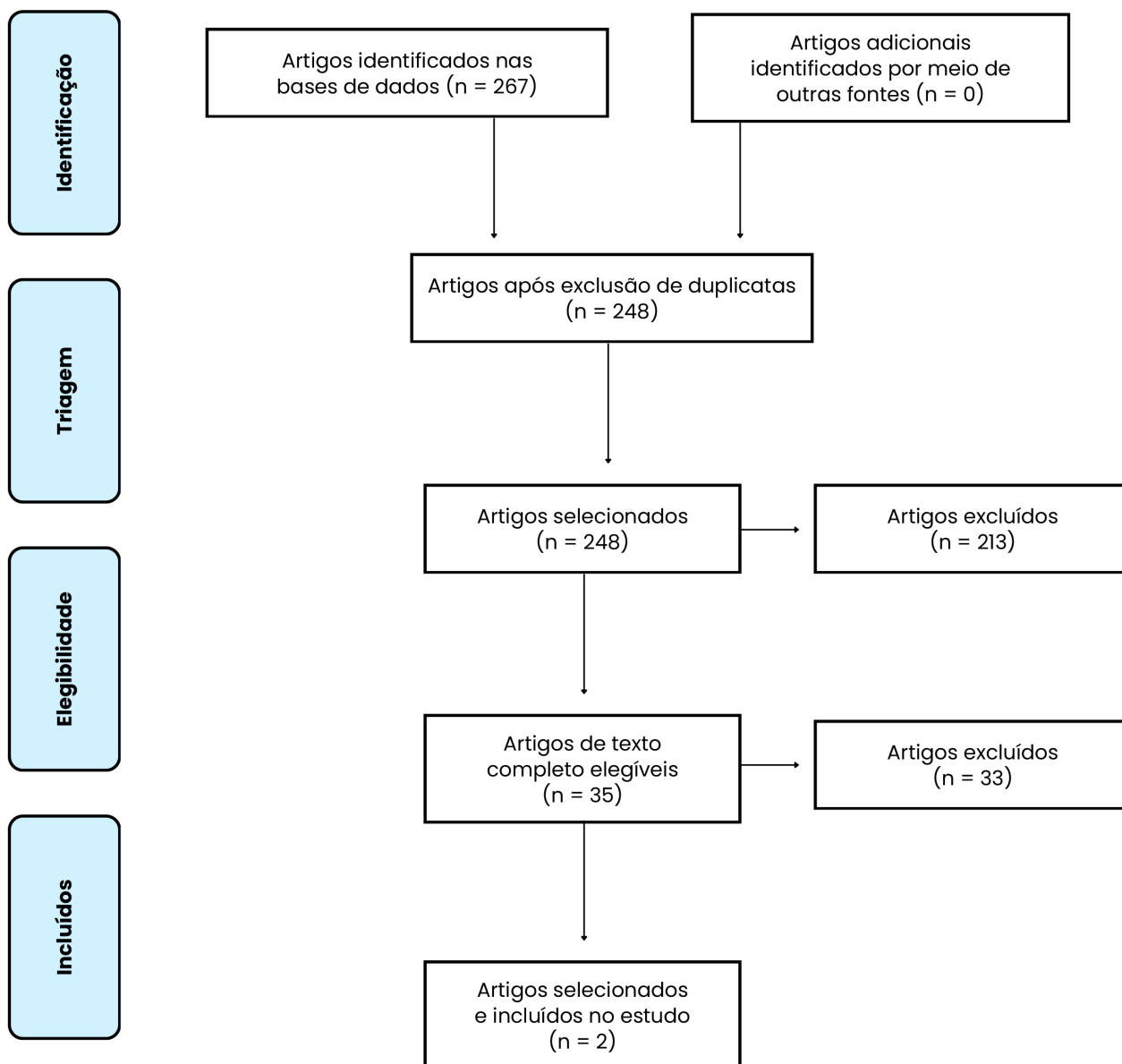


Figura 1. Fluxograma de triagem de artigos³

Resultados e discussão

Tabela 2. Artigos incluídos

Estudo	Tipo de Estudo	Doença	n	Tempo de tratamento	Intervenção	Comparador	Desfecho de Eficácia clínica	Desfecho de Segurança	Conclusão
Ellekjaer et al., 20204	Scoping Review	Configurações cirúrgicas e indicações de uso foram mal descritas	29 estudos incluídos. A população total não foi informada.	Mortalidade de 28 a 90 dias.	Lactato de Ringer	Plasma-Lyte ™	Mortalidade: Cinco estudos não encontraram nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados. Um estudo encontrou OR, para 90 dias, de 0,96 (IC 95%: 0,94-0,97) no grupo acetato, quando comparado com o grupo lactato.	Metabolismo: Quatro estudos não encontraram diferenças significativas nas medidas entre os grupos. Seis estudos não relataram diferença significativa na concentração de glicose no sangue em qualquer ponto do tempo. Dois estudos encontraram concentrações de glicose significativamente mais altas no grupo tamponados com lactato vs acetato, no entanto, transitoriamente.	A quantidade e qualidade das evidências sobre o uso de diferentes soluções intravenosas cristaloídes tamponadas foram baixas, os dados foram derivados principalmente de ambientes cirúrgicos e os resultados importantes para o paciente raramente foram relatados; Então, o equilíbrio entre benefícios e danos entre essas soluções é amplamente desconhecido.
							Status ácido-base: Treze estudos não relataram diferenças significativas em parâmetros entre os grupos (pH, excesso de base, hidrogênio carbonato, lactato, acetato, gluconato, pruvato, gap de íon forte e diferença de íon forte). Dois estudos encontraram pH significativamente mais baixo no grupo acetato. Dois estudos encontraram significativamente pH mais baixo nos grupos tamponados com lactato. Quatro estudos não encontraram diferença no pH.		
Pfortmueller et al., 2016	Revisão sistemática	Cirurgia de transplante renal.	90 pacientes	Até 7 dias	Lactato de Ringer	Plasma-Lyte ™	Não houve diferenças significativas entre os grupos no pós-operatório renal testes de função ou necessidade de hemodilise.	Não houve diferenças significativas, em qualquer quantidade intraoperatória, de fluido usado ou volume de urina pós-operatória em pacientes submetidos a transplante renal.	Todas as soluções cristaloídes podem ser usadas com segurança durante transplantes renais não complicados e de curta duração; no entanto, o melhor perfil metabólico é mantido em pacientes que recebem Plasmalyte.

Tabela 3. Resultados da função renal pós-operatória, segundo Pfortmueller *et al.*, 2016 apud Hadimioglu *et al.*, 2008.

	Creatinine (mg/dL)	BUN (mg/dL)	24-h urine output (L)	Creatinine clearance (mg/dL)	Chloride level (mg/dL)	Patients requiring postoperative dialysis (no)
Saline group						
POD1	4.4 ± 3.1	38.4 ± 20.3	11.4 ± 2.2 †	85 ± 32.5	124.2 ± 2.9 †	3
POD2	2.2 ± 2.7*	32.5 ± 22.2*	7.2 ± 3.0* †	106 ± 23.3*	120.3 ± 2.7 †	
POD3	2.1 ± 2.2*	28.5 ± 18.4*	6.5 ± 2.5* †	109 ± 35.5*	113.2 ± 4.1 †	
POD7	1.5 ± 1.0*	22.6 ± 10.9*	2.1 ± 1.6*	105 ± 29.1*	105.3 ± 3.3*	
Ringer's lactate group						
POD1	3.7 ± 1.9	34.0 ± 11.8	8.5 ± 2.9	77 ± 29.3	104.7 ± 1.2	2
POD2	2.2 ± 1.4*	26.0 ± 11.27	6.7 ± 1.7	97 ± 40.4*	104 ± 3.2	
POD3	1.8 ± 1.4*	25.3 ± 12.2*	5.4 ± 1.6	103 ± 31.2*	102.4 ± 2.5	
POD7	1.5 ± 0.3*	20.5 ± 7.1*	1.8 ± 1.6*	110 ± 26.4	101.4 ± 1.5	
Plasmalyte group						
POD1	3.8 ± 2.0	35.4 ± 11.6	7.9 ± 2.8	78 ± 30.3	104.8 ± 3.1	1
POD2	2.1 ± 1.8*	26.6 ± 14.1*	5.4 ± 2.5	98 ± 31.8*	103.4 ± 2.7	
POD3	1.9 ± 1.7*	26.3 ± 15.8*	4.4 ± 1.8	105 ± 27.3*	99.8 ± 2.9	
POD7	1.4 ± 0.9*	21.3 ± 9.7*	1.7 ± 1.4*	114 ± 25.3*	101.7 ± 2.9	

Date are expressed as mean ± standard deviation and (range).
* *P* < 0.05 (intragroup difference).
† *P* < 0.05 (intragroup difference).

Risco de Viés dos estudos apresentados⁶

De acordo com a ferramenta AMSTAR II a qualidade individual das revisões sistemáticas incluídas foi avaliada:

AMSTAR II	Ellekjaer et al., 2020	Pfortmueller et al., 2016
A revisão se baseou numa pergunta estruturada, explícita e sensível?	Sim	Sim
A busca por estudos relevantes foi abrangente, detalhada e completa?	Sim	Sim
O status de publicação por exemplo, literatura cinzenta) e o idioma foram usados como critérios de inclusão?	Não	Sim
Foi possível replicar a seleção e a extração de dados do estudo?	Incerto	Incerto
Foi apresentada uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?	Não	Sim
A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada?	Sim	Sim
Os estudos primários apresentavam qualidade metodológica adequada para a pergunta?	Sim	Sim
A avaliação dos estudos incluídos pode ser reproduzida?	Incerto	Incerto
Foram apresentadas as características dos estudos incluídos?	Sim	Sim
Os resultados foram semelhantes de estudo para estudo?	Sim	Sim
O estudo apresentou estimativa de precisão para os efeitos do tratamento/exposição?	Sim	Sim
O desfecho apresentado pelo estudo é relevante clinicamente?	Sim	Sim
Os métodos utilizados para combinar os resultados de estudos foram apropriados?	Sim	Sim
A qualidade dos estudos incluídos foi utilizada adequadamente na formulação das conclusões?	Sim	Sim
A possibilidade de vieses de publicação foi avaliada?	Sim	Não
Os potenciais conflitos de interesse foram declarados?	Sim	Sim

A qualidade das RSs incluídas foi comprovada pela avaliação por meio da ferramenta AMSTAR II. Os itens A avaliação dos estudos incluídos pode ser reproduzida? e Foi possível replicar a seleção e a extração de dados do estudo? foram marcados como incerto para todos os estudos, uma vez que essa revisão rápida não contemplou a reprodução de todos os estudos.

Normalmente, os estudos não apresentam a lista de textos excluídos.

Discussão

De forma geral, os artigos sobre esse tema englobam as soluções Ringer com Lactato e a PlasmaLyte (objeto dessa análise de padronização) na mesma categoria, uma vez que ambas são soluções cristaloídes e baixa concentração de cloreto. Dessa forma, os artigos, normalmente, comparam essas soluções cristaloídes, sem diferenciação, com soluções salinas.

Considerando a comparação entre soluções cristaloídes, isotônicas, com baixa concentração de cloreto, é possível observar que, quando comparadas com soluções salinas, as cristaloídes apresentam vantagens como menor ocorrência de acidose hiperclorêmica associada a problemas renais graves e acidose metabólica (Owyang *et al.*, 2016). Em estudos clínicos (Corrêa *et al.*, 2016) é sugerido que a ressuscitação com solução salina a 0,9% tem efeitos deletérios sobre os rins, equilíbrio ácido-base assim como homeostase eletrolítica, e que pode afetar a perfusão tissular, a resposta inflamatória e a coagulação (coagulopatia por diluição e/ou acidose metabólica hiperclorêmica profunda).

Dessa forma, considerando que a SES-DF já possui padronizada no seu elenco de medicamentos a solução Ringer com Lactato o foco dessa análise foi a avaliação comparativa desse medicamento com a solução PlasmaLyte.

O único artigo incluído nessa análise foi o trabalho de revisão de Ellekjaer *et al.*, 2020, uma vez que eles foram os únicos autores a analisar as diferentes soluções cristaloides. Em sua conclusão os autores reforçam que a quantidade e qualidade da evidência sobre o uso de diferentes soluções cristaloides são baixas, derivam principalmente de ambientes cirúrgicos, raramente relatam medidas de resultados

importantes para o paciente, e o equilíbrio entre os benefícios e os danos é amplamente desconhecido.

Diante disso, não existem evidências suficientes para justificar a incorporação do medicamento PlasmaLyte, tendo em vista que a SES-DF já possui em seu elenco de medicamentos padronizados o Cloreto de Sódio 0,9% e a Solução Ringer com Lactato.

Tabela 4. Artigos excluídos e motivos

Autor e Ano		Título	Motivo de exclusão
1	Bergmans et al., 2020	Prehospital fluid administration in patients with severe traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis.	Não trata sobre a solução com acetato. Compara a solução salina e a Lactato Ringer's, apenas.
2	Hammond et al., 2020	Balanced Crystalloids Versus Saline in Critically Ill Adults: A Systematic Review and Meta-analysis	Não compara a Ringer com a Plasma Lyte. O grupo tratado foi genérico: solução cristalóide.
3	Xue et al., 2019	Effects of chloride content of intravenous crystalloid solutions in critically ill adult patients: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized trials	Não compara a Ringer com a Plasma Lyte. O grupo tratado foi genérico: solução cristalóide.
4	Zwager et al., 2019	Why physiology will continue to guide the choice between balanced crystalloids and normal saline: A systematic review and meta-analysis	Não compara a Ringer com a Plasma Lyte. O grupo tratado foi genérico: solução cristalóide.
5	Liu et al., 2019	Balanced crystalloids versus normal saline for fluid resuscitation in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis	Não compara a Ringer com a Plasma Lyte. O grupo tratado foi genérico: solução cristalóide.
6	Jackson et al., 2019	Choice of Intravenous Crystalloid Fluid and Mortality in Critically Ill Adult Patients	Não compara a Ringer com a Plasma Lyte. O grupo tratado foi genérico: solução cristalóide.
7	Radovan et al., 2019	Specific crystalloid solutions versus normal saline for acute pancreatitis (AP) – meta-analysis with trial sequential analysis	Não trata sobre a solução com acetato. Compara a solução salina e a Lactato Ringer's, apenas.

Autor e Ano	Título	Motivo de exclusão
8 Said Ahmed et al., 2019	Chloride-liberal vs chloride-restrictive strategy for patient in critical care unit. Systemic review and meta-analysis.	Não compara a Ringer com a Plasma Lyte. O grupo tratado foi genérico: solução cristaloide.
9 Martin et al., 2019	Crystalloids vs. colloids for fluid resuscitation in the Intensive Care Unit: A systematic review and meta-analysis	Não compara a Ringer com a Plasma Lyte. O grupo tratado foi genérico: solução cristaloide.
10 González-Castro et al., 2019	Meta-analysis of the effects of normal saline on mortality in intensive care.	Não compara a Ringer com a Plasma Lyte. O grupo tratado foi genérico: solução cristaloide.
11 Xue et al., 2019	Low-chloride versus high-chloride crystalloid fluid on outcomes among critically ill adult patients	Não compara a Ringer com a Plasma Lyte. O grupo tratado foi genérico: solução cristaloide.
12 Chua et al., 2018	Balanced crystalloids vs normal saline solution as intravenous fluid therapy among critically ill patients: A meta-analysis	Não compara a Ringer com a Plasma Lyte. O grupo tratado foi genérico: solução cristaloide.
13 Huang et al., 2018	Balanced crystalloids vs 0.9% saline for adult patients undergoing non-renal surgery: A meta-analysis	Não compara a Ringer com a Plasma Lyte. O grupo tratado foi genérico: solução cristaloide.
14 Pfortmueller et al., 2017	Hypertonic saline in critical illness – A systematic review	Não compara a Ringer com a Plasma Lyte. O grupo tratado foi genérico: solução cristaloide.
15 Heshmati et al., 2017	Fluid Resuscitation, Which Fluid is the Best for Each Patient? A Systematic Review and Meta Analysis	Não compara a Ringer com a Plasma Lyte. O grupo tratado foi genérico: solução cristaloide.
16 Rasmussen et al., 2016	Effect of perioperative crystalloid or colloid fluid therapy on hemorrhage, coagulation competence, and outcome: A systematic review and stratified meta-analysis	Não compara a Ringer com a Plasma Lyte. O grupo tratado foi genérico: solução cristaloide.

Autor e Ano		Título	Motivo de exclusão
17	Visvanathan et al., 2016	The effect of parenteral fluids on short and medium term outcome in acute stroke; A cochrane systematic review and survey of professionals	Não compara a Ringer com a Plasma Lyte. O grupo tratado foi genérico: solução cristaloide.
18	Owyang et al., 2016	Are Balanced Crystalloids the Preferred Resuscitation Fluid for Severe Sepsis and Septic Shock?	Não compara a Ringer com a Plasma Lyte. O grupo tratado foi genérico: solução cristaloide.
19	Antequera Martín et al., 2019	Buffered solutions versus 0.9% saline for resuscitation in critically ill adults and children	Não compara a Ringer com a Plasma Lyte. O grupo tratado foi genérico: solução cristaloide.
20	González-Castro et al., 2019	Meta-analysis of the effects of normal saline on mortality in intensive care.	Não compara a Ringer com a Plasma Lyte. O grupo tratado foi genérico: solução cristaloide.
21	Kao Y et al., 2018	Fluid Resuscitation in Patients With Severe Burns: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials.	Não compara a Ringer com a Plasma Lyte. O grupo tratado foi genérico: solução cristaloide.
22	Shrum et al., 2016	Hypertonic salt solution for peri-operative fluid management	Não trata sobre a solução com acetato.
23	de Crescenzo et al., 2017	Prehospital hypertonic fluid resuscitation for trauma patients: A systematic review and meta-analysis.	Não compara a Ringer com a Plasma Lyte. O grupo tratado foi genérico: solução cristaloide.
24	Wu et al., 2019	The influence of different resuscitation solution on lactic acid accumulation after hemorrhagic shock: a network meta-analysis.	Não trata sobre a solução com acetato.
25	Jewer et al., 2019	Supplemental perioperative intravenous crystalloids for postoperative nausea and vomiting	Não compara a Ringer com a Plasma Lyte. O grupo tratado foi genérico: solução cristaloide.
26	Lewis et al., 2018	Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people	Não compara a Ringer com a Plasma Lyte. O grupo tratado foi genérico: solução cristaloide.

	Autor e Ano	Título	Motivo de exclusão
27	Visvanathan et al., 2016	Parenteral fluid regimens for improving functional outcome in people with acute stroke	Não compara a Ringer com a Plasma Lyte. O grupo tratado foi genérico: solução cristalóide.
28	Safiejko et al., 2020	Efficacy and safety of hypertonic saline solutions fluid resuscitation on hypovolemic shock: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials	Não compara a Ringer com a Plasma Lyte. O grupo tratado foi genérico: solução cristalóide.
29	Wu et al., 2017	The Efficiency of Aggressive Hydration With Lactated Ringer Solution for the Prevention of Post-ERCP Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-analysis.	Não trata sobre a solução com acetato.
30	Zhang et al., 2017	Aggressive Hydration With Lactated Ringer Solution in Prevention of Postendoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials	Não trata sobre a solução com acetato.
31	Chooi et al., 2020	Techniques for preventing hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section	Não compara a Ringer com a Plasma Lyte. O grupo tratado foi genérico: solução cristalóide.
32	Moreno et al., 2018	Controlled hypotension versus normotensive resuscitation strategy for people with ruptured abdominal aortic aneurysm	Não trata sobre a solução com acetato.
33	McIlroy et al., 2020	Perioperative Clinical Trials in AKI	Não compara a Ringer com a Plasma Lyte. O grupo tratado foi genérico: solução cristalóide.

Referências Bibliográficas

1. BAXTER. https://buladeremedio.net/pdfs/plasma_lyte_2773392019_11111481-repaired.pdf Acesso em: 24.11.2021
2. Weinberg L, Collins N, Van Mourik K, Tan C, Bellomo R. Plasma-Lyte 148: A clinical review. *World J Crit Care Med*. 2016 Nov 4;5(4):235-250. doi: 10.5492/wjccm.v5.i4.235. PMID: 27896148; PMCID: PMC5109922.
3. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche P, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009 Jul;6(7):e1000100.
4. Ellekjaer KL, Perner A, Jensen MM, Møller MH. Lactate versus acetate buffered intravenous crystalloid solutions: a scoping review. *Br J Anaesth*. 2020 Nov;125(5):693-703. doi: 10.1016/j.bja.2020.07.017. Epub 2020 Sep 4. PMID: 32892982.
5. Pfortmueller CA, Fleischmann E. Acetate-buffered crystalloid fluids: Current knowledge, a systematic review. *J Crit Care*. 2016 Oct;35:96-104. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.05.006. Epub 2016 May 12. PMID: 27481742.
6. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007;7:10.









INSTITUTO DE GESTÃO ESTRATÉGICA
DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL