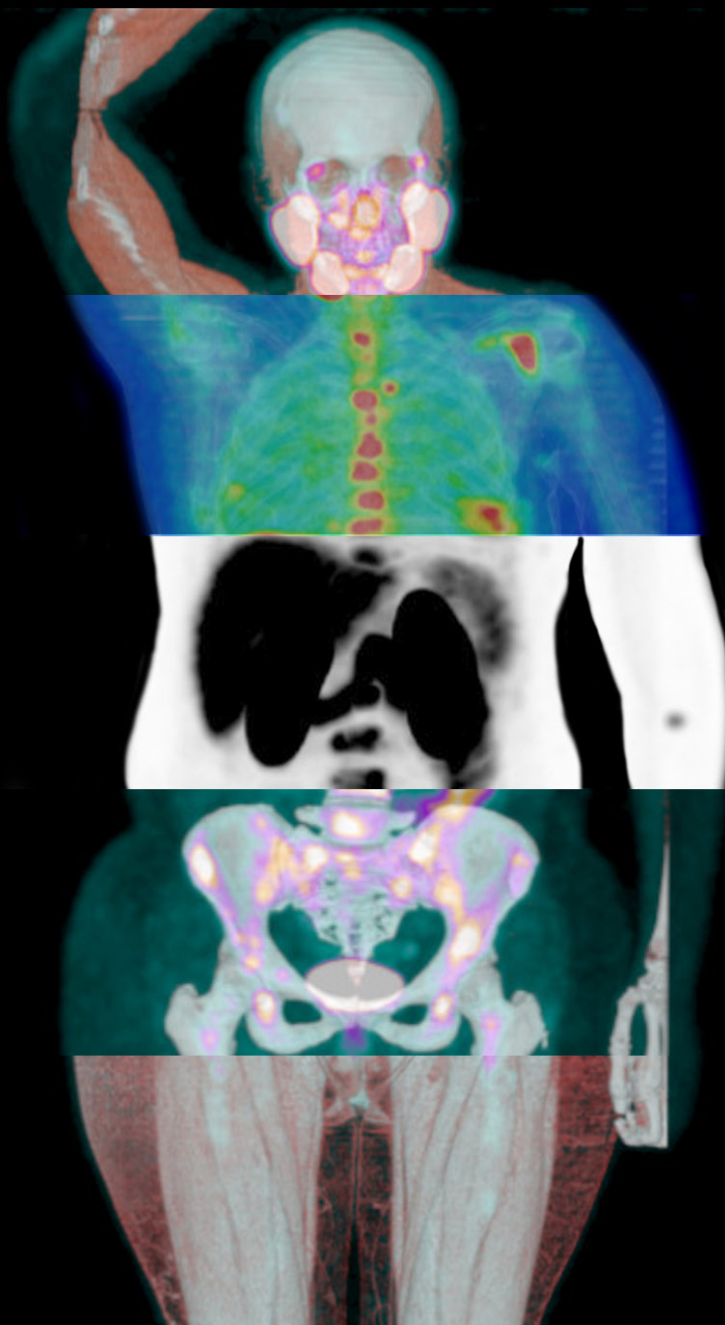


# JMRR

JOURNAL OF MEDICAL RESIDENT RESEARCH

*Volume 2, 2022*



ISSN 2763-602X

[jmrr.cremesp.org.br](http://jmrr.cremesp.org.br)

REVISTA CIENTÍFICA OFICIAL DO  
CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO ESTADO DE SÃO PAULO



**CREMESP**  
CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO ESTADO DE SÃO PAULO

## MEDLINE<sup>®</sup> Complete

Base de dados em texto completo que fornece acesso aos principais periódicos biomédicos e de saúde

### Oferece:

- Acesso a mais de 1.300 periódicos não encontrados em texto completo em qualquer versão da Academic Search, Health Source ou Biomedical Reference Collection
- Interface fácil de ser utilizada
- Poderosa ferramenta de busca, com opções básicas e avançadas de pesquisa

### Conteúdos incluídos:

- Texto completo para mais de 2.200 periódicos
- Cobertura de texto completo que remonta a 1916
- Texto completo em andamento e cobertura de backfiles para muitos periódicos importantes
- MeSH (Medical Subject Headings) para mais de 2.200 periódicos biomédicos atuais



**EBSCO**

DISPONÍVEL EM:  
ACESSO WEB E MÓVEL



**CREMESP**  
CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO ESTADO DE SÃO PAULO

O Cremesp disponibilizou o acesso à plataforma por meio da Área do Médico, em [www.cremesp.org.br](http://www.cremesp.org.br)

## 5MinuteConsult<sup>®</sup>

Ferramenta de suporte à decisão clínica baseada em evidências:

- Doenças e condições;
- Medicamentos;
- Testes laboratoriais;
- Informações ao paciente.

ACESSO  
GRATUITO



### DISPONÍVEL POR:

#### ACESSO WEB

O CREMESP disponibiliza a ferramenta de síntese de evidências 5Minute Clinical Consult para todos os médicos do Estado de São Paulo. Acesse o 5MC pela Área do Médico do site: [www.cremesp.org.br/](http://www.cremesp.org.br/)

#### ACESSO MÓVEL

Baixe gratuitamente o app 5-Minute Clinical Consult. Para autenticar o acesso, insira seu e-mail e senha criados no acesso web.



# JMRR

JOURNAL OF MEDICAL RESIDENT RESEARCH

# JOURNAL OF MEDICAL RESIDENT RESEARCH

Publicação do Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo  
Rua Frei Caneca, 1282 – São Paulo – SP – CEP: 01301-910  
Tel: (11) 4349-9900 – [www.cremesp.org.br](http://www.cremesp.org.br)

## **Presidente do Cremesp**

Irene Abramovich

## **Coordenador da Assessoria de Comunicação**

Wagmar Barbosa de Souza

## **Conselho Editorial**

Editor-Chefe – Edoardo Filippo de Queiroz Vattimo

Editores Associados – Irene Abramovich e Douglas Kamei

Editor Emérito – João Carlos Simões

Editora Executiva – Concília Ortona Reyes

## **Diagramação/Projeto Gráfico**

Jade Longo

## **Revisão**

Tikinet

## **Tradução para o inglês**

Cremesp

---

## **FICHA CATALOGRÁFICA**

Journal of Medical Resident Research (JMRR)/Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo (CREMESP) - São Paulo, v. 2. (2022).

Publicação anual

Português e Inglês

ISSN Online: 2763-602X

ISSN Impresso: 2763-5740

1. Residência Médica I. Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo

NLM W20

---

## GUIA PARA OS AUTORES

---

A *Journal of Medical Resident Research* (JMRR), que já circulou sob o título Revista do Médico Residente (RMR), é uma publicação científica oficial do Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo (Cremesp), voltada à publicação de artigos científicos de médicos que estão no início de suas carreiras. Tem como objetivo central disseminar o conhecimento médico-científico, em especial, entre médicos em formação e em programas de residência.

Para isto, são encorajadas contribuições deste público-alvo em artigos de âmbitos técnico, ético, bioético, e deontológico.

Cada manuscrito, em inglês e/ou português, deve indicar claramente um objetivo ou hipótese; o desenho e os métodos, inclusive, as características da instituição em que a pesquisa ocorreu, os critérios de seleção e exclusão de participantes, e as fontes de dados; os pontos essenciais das intervenções e análises; os principais resultados do estudo e suas limitações; a seção de “discussão”, que interage com a literatura científica; e as conclusões.

Exceto quando explicitamente indicado, a JMRR está em conformidade com regras na área e análogas, advindas, por exemplo, da Lei Federal nº 6.932, de 7 de julho de 1981 – que dispõe sobre as atividades do médico residente; da Comissão Nacional de Residência Médica (CNRM); e da Resolução CNS nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde (CNS), que estabelece as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.

Para a elaboração/submissão dos artigos, sugere-se que sejam seguidos os padrões do EQUATOR Reporting Guidelines (Enhancing the Quality and Transparency Of Health Research), organização que reúne pesquisadores, editores de revistas médicas, revisores, desenvolvedores de diretrizes sobre textos científicos, entre outros.

São seguidas também as recomendações do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), grupo de editores de periódicos médicos e de organizações relacionadas que atuam em conjunto; do Committee on Publication Ethics (COPE), da Council of Science Editors (CSE) e da World Association of Medical Editors (WAME).

Tais normas visam melhorar a qualidade das pesquisas, dos periódicos e da ciência médica em geral. Além do EQUATOR, são mencionados neste guia:

**CONSORT** – Consolidated Standards of Reporting Trials

**MOOSE** – Meta-analyses Of Observational Studies in Epidemiology

**PRISMA** – Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

**STARD** – Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Studies

**ARRIVE** – Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments

Vencidas todas as etapas de preparação, realização e concretização da versão final, os manuscritos devem ser submetidos pelo e-mail [jmrr@cremesp.org.br](mailto:jmrr@cremesp.org.br).

---

### BREVE ÍNDICE DE TERMOS

Para melhor entendimento e padronização disponibilizam-se, a seguir, alguns termos mencionados neste **Guia para os Autores**:

*Estudos de caso-controle* – Desenho de estudo no qual os participantes são selecionados entre os que têm determinada doença (casos) e os que não têm (controles), sendo comparada a chance de exposição a uma determinada variável entre os grupos.

*Estudos de coorte* – Pesquisas observacionais em que os indivíduos são classificados ou selecionados segundo status de exposição, sendo comparada a incidência de determinada doença ou condição.

*Estudo experimental (de intervenção)* – Aquele no qual o pesquisador, de forma intencional e controlada, manipula o fator de exposição (intervenção), a fim de investigar seus efeitos. Investigam hipóteses previamente elaboradas ou buscam fatores que contribuem para o

aparecimento de certa doença.

*Ensaio ou estudo clínico* – Estudos experimentais com voluntários humanos, usados para avaliar a segurança e eficácia de tratamentos ou intervenções contra as doenças e condições de saúde de qualquer natureza; e determinar os efeitos farmacológicos e farmacocinéticos e farmacodinâmicos de novas terapias.

*Estudo clínico randomizado* – Em geral, trata-se de um ensaio clínico que compara duas ou mais intervenções, que são



controladas pelos pesquisadores e aplicadas de forma aleatória em um grupo de participantes.

*Estudo quase experimental* – Assim chamado por não contemplar todas as características de um experimento “verdadeiro”, pois um controle experimental completo nem sempre é possível, principalmente no que se refere à randomização e aplicação da intervenção.

*Estudo observacional* – Conduzido sem a ação do investigador, que simplesmente observa e mede o objeto de estudo (pacientes, as características da doença, etc.), sem intervir ou modificar qualquer aspecto que esteja sendo estudado.

*Estudo de prevalência ou transversal* – A mensuração dos fatores de risco e do desfecho analisados ocorrem em um mesmo momento, concomitantemente, não havendo interferência no que veio primeiro (exposição ou desfecho).

*Palavras-chave* – Seção do artigo científico composta de três ou quatro palavras, que são usadas para indexação em bases de dados. (Sugere-se os Descritores em Ciências da Saúde do Bireme).

*Pesquisa qualitativa* – Não se atém à representatividade numérica: nessa abordagem os pesquisadores buscam explicar o porquê das coisas, trabalhando com o universo de significados, motivos, aspirações, crenças, valores e atitudes.

*Pesquisa quantitativa* – Seus resultados podem ser quantificados. Como as amostras geralmente são grandes e consideradas “representativas”, os resultados estatisticamente significativos são tomados como se constituíssem um retrato real de toda a população-alvo da pesquisa.

*Resumo (abstract)* – Tem o objetivo principal de fornecer um apanhado geral da pesquisa. Para isso deve ressaltar o objetivo, o método, os resultados e as conclusões. Os resumos são classificados em estruturado – formado por “estratos”, ou seja, itens ou seções precedidos de subtítulo –, e não estruturado – aquele que apresenta as informações em texto corrido, geralmente em um só parágrafo. (Veja mais sobre o tópico em “Requisitos para a Preparação e Submissão de Artigos > Estrutura”).

*Relato e série de casos* – Correspondem à descrição detalhada de casos clínicos, contendo características importantes sobre sinais, sintomas, e outras características do paciente e relatando os procedimentos terapêuticos utilizados, bem como o desfecho. Em geral, o relato de caso engloba não mais do que três casos,

enquanto a série de casos compreende de três a dez casos.

*Revisão sistemática com metanálise* – O objeto de análise não são os participantes do estudo, mas, sim, outras pesquisas já realizadas sobre determinado objeto de pesquisa. Por metanálise entende-se a técnica estatística especialmente adequada para combinar resultados vindos de diferentes estudos independentes, identificando, por exemplo, os riscos envolvidos entre dois tratamentos.

## CATEGORIA DE ARTIGOS

### 1. PESQUISA ORIGINAL

#### 1.1 Artigos Originais

Geralmente incluem estudos observacionais experimentais ou quasi-experimentais, avaliações de programas, estudos randomizados, estudos de intervenção, estudos de coorte, estudos de caso-controle, avaliações epidemiológicas, outros estudos observacionais, pesquisas com altas taxas de resposta, análises de custo-efetividade, análises de decisão, estudos de triagem e testes diagnósticos. Consulte as diretrizes específicas para cada tipo de estudo no site da EQUATOR.

Cada artigo deve conter objetivos e as hipóteses, desenhos e métodos utilizados, resultados, discussão e conclusões, tão oportunos e atuais quanto possível. A explicação clara dos métodos e resultados é fundamental para facilitar a revisão de artigos e a replicabilidade dos resultados.

Artigos originais também envolvem ensaios teóricos (críticas e formulação de conhecimentos teóricos relevantes), áreas voltadas à apresentação, à discussão de aspectos metodológicos e de técnicas utilizadas na pesquisa médica.

#### Requisitos:

- Máximo de 3.000 palavras
- Máximo cinco tabelas e/ou figuras
- Resumo estruturado com, no máximo, 350 palavras
- Até 60 referências
- Palavras-chave

#### 1.1.1 Ensaios ou estudos clínicos

Quaisquer projetos de pesquisa dos quais participem seres humanos inseridos em grupos para intervenção e comparação, visando estudar a relação de causa-efeito e o desfecho em saúde. Intervenções incluem (mas não se limitam a) experimentos com drogas, procedimentos

cirúrgicos, equipamentos, tratamentos comportamentais, programas educacionais, intervenções dietéticas, intervenções de melhoria da qualidade de vida, mudanças no processo de cuidados e afins. Artigos que apresentarem resultados parciais ou integrais de ensaios clínicos devem, obrigatoriamente, ser acompanhados do número junto à entidade de registro, conforme as recomendações do Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (Bireme); da Organização Pan-Americana da Saúde (Opas); da Organização Mundial da Saúde (sobre o Registro de Ensaios Clínicos a serem publicados a partir de orientações da OMS); e do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE).

#### Requisitos:

- Máximo de 3.000 palavras
- Máximo de cinco tabelas e/ou figuras, incluindo fluxograma CONSORT
- Resumo estruturado com, no máximo, 350 palavras
- Palavras-chave
- Número de registro dos ensaios clínicos em banco de dados (ex: clinicaltrials.gov)
- CONSORT checklist
- Seguir as diretrizes EQUATOR
- Até 60 referências

### 1.2 Artigos Especiais

#### 1.2.1 Artigos Metodológicos

Estes artigos apresentam comentários novos, aprimorados, ou dignos de nota sobre técnicas ou métodos relevantes para a pesquisa básica, clínica ou tratamento.

#### Requisitos:

- Máximo de 2.000 palavras
- Máximo de duas tabelas e/ou figuras
- Resumo estruturado com, no máximo, 350 palavras
- Até 30 referências

#### 1.2.2 Comunicações breves

Relatos curtos de achados de interesse, mas que não comportam análise mais abrangente e discussão de maior profundidade.

#### Requisitos:

- Máximo de 1.200 palavras
- Máximo de três tabelas e/ou figuras
- Resumo estruturado com, no máximo, 250 palavras
- Palavras-chave

- Até 15 referências
- Seguir as diretrizes EQUATOR

## 2. REVISÃO DE LITERATURA E EDUCAÇÃO

### 2.1 Revisão Sistemática (sem metanálise)

Objetiva responder a uma pergunta específica, por meio da síntese de resultados de estudos originais quantitativos ou qualitativos, segundo as diretrizes PRISMA. Promove avaliação da literatura científica e fontes de dados referentes a tópicos clínicos, enfatizando fatores como causa, diagnóstico, prognóstico, terapia ou prevenção. Descreve com pormenores o processo de busca de estudos originais; os critérios utilizados para seleção de inclusão no estudo; e os procedimentos empregados na síntese dos resultados.

#### Requisitos:

- Máximo de 3.500 palavras
- Máximo de cinco tabelas e/ou figuras, incluindo um diagrama PRISMA
- Resumo estruturado com, no máximo, 350 palavras
- Até 100 referências
- Palavras-chave
- Seguir as diretrizes PRISMA e submeter o PRISMA checklist

### 2.2 Revisão narrativa

Revisão atualizada sobre tema de interesse na perspectiva de especialistas de renome, que aborde questão relevante para a prática clínica.

Podem incluir (mas não exigem) revisão sistemática de pesquisa bibliográfica.

Conclusões podem ser baseadas em evidências e diretrizes recentes, com ênfase em fatores como causa, diagnóstico, prognóstico, terapia ou prevenção.

#### Requisitos:

- Entre 2.000 e 3.500 palavras
- Máximo de cinco tabelas e/ou figuras
- Resumo estruturado
- Até 100 referências
- Palavras-chave

### 2.3 Metanálises

São avaliações sistemáticas e críticas da literatura e de fontes de dados, referentes a tópicos clínicos, com ênfase em fatores como causa, diagnóstico, prognóstico, terapia ou prevenção. Em trabalhos de pesquisa com metanálise é adotada técnica estatística para combinar quantitativamente os resultados de mais

de um estudo em uma única estimativa total. Para cada tipo específico de artigo ou fonte de dados devem ser descritos os tipos de estudo ou análise, população, intervenção, exposição e testes. Devem seguir o PRISMA checklist e apresentar o fluxograma PRISMA para seleção de artigos. Autores de metanálises de estudos observacionais devem submetê-los à lista de verificação MOOSE e seguir as diretrizes EQUATOR.

#### Requisitos:

- Máximo de 3.500 palavras
- Máximo de cinco tabelas e/ou figuras, incluindo diagrama PRISMA
- Resumo estruturado com, no máximo, 350 palavras
- Palavras-chave
- Seguir as diretrizes EQUATOR, em especial, PRISMA e MOOSE
- Até 100 referências

## 3. OPINIÕES

### 3.1 Editorial

Artigo que apresenta a opinião da JMRR sobre determinado assunto, refletindo o ponto de vista majoritário do conselho editorial e do corpo administrativo da revista – por isso, não é assinado por um editor em particular. Em essência, trata-se de notícia opinativa e objetiva em relação a um artigo específico – ou resenha de alguns artigos relevantes – publicado no número atual ou passado da revista.

Médicos não envolvidos no conselho editorial e corpo administrativo da revista podem ser convidados pelos editores a escrever o editorial, dependendo do assunto em pauta.

### 3.2 Carta ao Editor

Relaciona-se a métodos, procedimentos ou interpretação de dados apresentados em artigo publicado nas últimas edições da JMRR. Pode realizar nova análise dos dados apresentados, com base em outros artigos científicos e/ou outros métodos e/ou outros periódicos. Também pode apresentar relato de caso capaz de ilustrar novas informações.

Quando justificada, uma resposta do (s) autor (es) do trabalho questionado é solicitada.

#### Requisitos da Carta ao Editor:

- Máximo de 400 palavras
- Máximo três autores

- Até cinco referências (uma das quais deve ser o artigo questionado)

#### Requisitos para a resposta do (s) autor (es):

- Máximo de 500 palavras
- Até seis referências

### 3.3 Ponto de vista

Manuscrito externo bem focado, acadêmico, claramente apresentado e, em geral, não vinculado a um artigo específico. Pode abordar qualquer tópico importante em Medicina, Residência Médica, Pesquisa, Novas Descobertas, Saúde Pública, Prevenção, Ética e Bioética e Políticas ou Leis em Saúde.

#### Requisitos:

- No máximo de 1.200 palavras (ou 1.000, se acompanhado de uma tabela pequena ou figura)
- Máximo de três autores, com não mais do que duas afiliações por autor
- Até sete referências

## REQUISITOS PARA PREPARAÇÃO E SUBMISSÃO DE ARTIGOS

### 1. PREPARAÇÃO

#### 1.1 Estrutura

A estrutura de um artigo original ou de revisão se constitui de elementos pré-textuais, textuais e pós-textuais.

São elementos estruturais obrigatórios: Título, Resumo e Datas de Submissão e Aprovação. São opcionais: Título e Resumo em outro(s) idioma(s).

Elementos textuais são obrigatórios e correspondem a elementos geralmente padronizados em artigos científicos, como Título, nomes dos autores, Palavras-chave, Resumo, Introdução, Materiais e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusões.

São elementos pós-textuais obrigatórios: Referências. São opcionais: Glossário, Apêndice, Anexo e Agradecimentos.

Recomenda-se que o Resumo (ou Abstract) ressalte o objetivo, o método, os resultados e as conclusões do documento; que empregue verbo na voz ativa, terceira pessoa do singular; e que seja composto de uma sequência de frases concisas, afirmativas e em parágrafo único. A primeira frase deve ser significativa, explicando o tema principal, seguida da informação sobre a categoria da pesquisa (estudo de caso, análise da situação etc.).

Sugere-se ainda que a introdução dos artigos forneça um breve histórico e indique os objetivos/hipóteses do trabalho. Não deve incluir os resultados do estudo. Já a seção Materiais e Métodos tem de incluir detalhes suficientes para permitir a outros pesquisadores repercutirem e/ou replicarem o trabalho.

**Atenção: os limites máximos de palavras dos artigos submetidos à JMRR excluem Resumos, Tabelas e Figuras.**

## 1.2 Formatação

O *título do manuscrito* e o subtítulo (se houver) devem figurar na página de abertura, em língua portuguesa e/ou inglesa, e ser diferenciados tipograficamente ou separados por dois pontos. É concedida a opção de ser incluído o título em outro idioma, inserido logo abaixo do título do idioma do texto.

Sugere-se que o *Título* seja centralizado no topo da página de abertura e em negrito, e que os nomes dos *Autores* configurem-se escritos por extenso (pelo menos, prenome e sobrenome), cada qual separados por vírgula, da mesma forma que os nomes das *Instituições*.

O nome do autor deve ser inserido de forma direta: prenome (abreviado ou não) e sobrenome. No caso de mais de um autor, os nomes podem ser grafados na mesma linha, separados por vírgula, ou em linhas distintas. Deve constar currículo sucinto de cada autor, com vinculação corporativa.

As *palavras-chave* devem figurar logo abaixo do resumo, antecedidas da expressão *Palavras-chave*. Cada uma delas deve ser separada por ponto e finalizada também por ponto.

Sugere-se que o *Título* seja centralizado no topo da página de abertura e em negrito, e que os nomes dos autores configurem-se escritos por extenso (pelo menos, prenome e sobrenome), cada qual separado por vírgula, da mesma forma que os nomes das instituições.

O nome do autor deve ser inserido de forma direta: prenome (abreviado ou não) e sobrenome. No caso de mais de um autor, os nomes podem ser grafados na mesma linha, separados por vírgula, ou em linhas distintas. Deve constar currículo sucinto de cada autor, com vinculação corporativa.

As *palavras-chave* devem figurar logo abaixo do resumo, antecedidas da expressão "Palavras-chave". Cada uma delas deve ser separada por ponto e finalizada também por ponto.

Sugere-se que sejam adotadas palavras-chave previstas nos Descritores em

Ciências da Saúde do Bireme. Estes descritores correspondem a uma tradução do MeSH (*Medical Subject Headings*), da U.S National Library of Medicine, usada por bases de dados como SciELO, LILACS, BVS, MEDLINE e PubMed.

Desses descritores, constam termos em inglês, português e espanhol.

A JMRR recomenda que os manuscritos sejam dispostos em uma *única coluna*, em folha A4 e *formato retrato*. Fonte: Times New Roman, sendo o título em 14 pt; subtítulos e corpo de texto, 12 pt; e resumo, em 11 pt; e citações com mais de três linhas, 10 pt, com recuo de 4 cm da margem esquerda.

Usar espaçamento de 1,5 linhas e alinhamento justificado para os parágrafos do texto, marcados com recuo de 1,5 cm. Entre os parágrafos, não inserir linha em branco.

Números de páginas ficam na margem superior, à direita, com exceção da primeira. Margens: esquerda e superior: 3 cm / direita e inferior: 2 cm (não incluir molduras).

Recomenda-se, ainda, iniciar todas as seções em páginas separadas e dividir as seções e subseções em algarismos arábicos na numeração, sendo que o indicativo de seção é alinhado na margem esquerda, precedendo o título, dele separado por um espaço. A numeração progressiva deve ir até a seção quinária.

Por exemplo:

Seção Primária "1"

Seção secundária "1.1"

Seção terciária "1.1.1"

Seção quaternária "1.1.1.1"

Seção quinária "1.1.1.1.1"

## 1.3 Referências e citações

Referência é um conjunto padronizado de elementos essenciais que permite a identificação e localização de um documento ou parte dele, divulgado em diferentes suportes ou formatos.

As referências devem ser apresentadas de forma padronizada, segundo as orientações de organismos específicos. Elementos complementares podem ser acrescentados, sempre que necessário, para facilitar a identificação do documento.

As citações de textos extraídas de outros trabalhos podem ser feitas de forma direta (transcrição literal) e indireta (paráfrase), devidamente documentadas com a indicação do nome do autor da fonte original.

A JMRR adota como padrões de referências os estabelecidos pelo ICMJE, que adota o Vancouver. A norma técnica bibliográfica rege todas as citações no corpo de texto.

Por exemplo, em artigos impressos com **até seis autores**, as referências obedecerão a seguinte forma:

Autor AA, Autor BB, Autor CC, Autor DD. Título do artigo. *Nome abreviado da revista*. Data da publicação; número do volume (número da edição):número das páginas.

Silva GR, do Carmo JC, Souza LC. Como resistir a um assédio moral durante a fase de internato. *Rev Bioet*. 2018; 54(1):111-114.

Artigos impressos com mais de seis autores:

Autor AA, Autor BB, Autor CC, Autor DD, Autor EE, Autor FF *et al*. Título do artigo. *Nome abreviado da revista*. Data de publicação; número do volume (número da edição):número de páginas.

Silva GR, do Carmo JC, Souza LC, Ribeiro KK, Tavares OPG, Santos BO et al. Relação do preceptor com os residentes e seus conflitos éticos. *Saúde Soc*. 2017; 200(6):869-875

\*Para mais informações sobre referências no estilo Vancouver veja em *Sam-  
ples of Formatted References for Authors of  
Journal Articles, NIH U.S. National Library of  
Medicine*.

## 1.4 Figuras e tabelas

Em geral, figuras e tabelas correspondem à maneira mais rápida de comunicar grandes quantidades de informações que seriam complicadas de explicar em texto.

As *Figuras* são ideais para apresentar imagens, gráficos de dados e esquemas.

As **imagens** podem ajudar a alcançar a precisão necessária para um manuscrito científico: na escolha, o autor deve certificar-se de incluir barras de escala; evidenciar itens importantes; e identificar o significado de diferentes cores e símbolos utilizados.

**Gráficos de dados** demonstram a relação funcional ou estatística entre dois ou mais itens. Nos gráficos os eixos devem estar destacados, bem como as unidades para quantidades, as curvas e os conjuntos de dados. Tipo de letra e tamanho devem ser legíveis.

Já os **esquemas** correspondem à representação visual de conceitos abstratos ou imateriais que se relacionam, formando uma figura simbólica. Os esquemas científicos e/ou materiais são empregados



**Número da tabela** ..... **Tabela X**

**Título da tabela** ..... **Número de pacientes com ou sem ideação suicida**

**Topo da coluna** – cabeçalho que identifica as entradas na coluna mais à esquerda

**Chave de coluna** – cabeçalho que identifica as entradas em duas ou mais colunas no corpo da tabela

**Cabeça oculta** – cabeçalhos justapostos para evitar a repetição de palavras nas colunas

**Chave de tabela** – servem para dividir os dados sem alterar as colunas. Perpassam todo o comprimento da tabela e são usadas para combinar duas tabelas em uma, a fim de evitar a repetição

**Ponta da coluna** – coluna mais à esquerda da tabela; geralmente lista os principais variáveis preditoras

**Cabeças de colunas** – cabeçalho que identifica as entradas em apenas uma coluna no corpo da tabela

**Célula** – ponto de interseção entre uma linha e uma coluna

**Corpo da tabela** – linhas de células contendo dados primários da tabela

**Nota de tabela** – três tipos de notas podem ser colocadas abaixo da tabela para eliminar a repetição no corpo da mesma

**Algumas notas podem aparecer no pé da tabela, incluindo aquelas que definem abreviações.**  
**\* uma nota específica aparece em uma linha separada abaixo de quaisquer notas gerais;**

	MULHERES			HOMENS	
	NOTA	COM	SEM	COM	SEM
<b>MÓDULO 1</b>					
3		280	240	281	232
4		297	251	290	264
5		301	260	306	221
<b>TOTAL</b>		<b>878</b>	<b>751</b>	<b>877</b>	<b>717</b>
<b>MÓDULO 2</b>					
3		201	189	210	199
4		214	194	236	210
5		221	216	239	213
<b>TOTAL</b>		<b>636</b>	<b>599</b>	<b>685</b>	<b>622</b>

com propósitos investigativos e teóricos e respondem a um objetivo demonstrativo ou hipotético para teorizar sobre algum aspecto da ciência ou da lógica.

*Tabelas* correspondem a uma maneira objetiva de apresentar grandes quantidades de dados e comunicar resultados de pesquisas. Assim, entre outros requisitos, devem contar com legendas claras e concisas; dados divididos em categorias; espaçamento suficiente entre colunas e linhas; especificação de unidades; e tipo de letra e tamanho legíveis.

*Tabelas* têm de ser citadas no texto e numeradas consecutivamente (ou seja,

1, 2, 3) na ordem de sua menção e devem ser fornecidas em um formato editável (Word ou Excel). Podem ser incluídas no final do arquivo do manuscrito ou enviadas individualmente, mas não ambos.

Quando o pesquisador planeja incluir tabelas ao manuscrito deve determinar: 1) detalhes necessários ao leitor, para que possa entender a discussão; 2) um conjunto suficiente de estatísticas capazes de dar suporte aos métodos inferenciais usados; e 3) ser definida de forma a ser entendida isoladamente.

Para a elaboração das tabelas busque limitar seu conteúdo aos materiais

essenciais: aquelas com excesso de informações tornam-se as menos efetivas. Embora as tabelas suplementares possam ser mais longas e detalhadas do que as tabelas de texto, seu papel é estar direta e claramente relacionadas ao conteúdo e ser parte integrante do texto.

Os componentes básicos do protótipo de tabela são mostrados acima, incluindo os termos técnicos, localização dos itens e definição de cada elemento.

O *layout* deve ser lógico e facilmente compreensível ao leitor. Entradas de tabela com comparações entre dados devem estar próximas umas das outras. Seguindo

este princípio, em geral, diferentes índices (por exemplo, médias, desvios-padrão, tamanhos de amostra) têm de ser segregados em diferentes partes ou linhas.

As tabelas são elaboradas para mostrar algo específico. Por exemplo, aquelas cujo objetivo é comunicar informações quantitativas serão eficientes apenas quando parecerem óbvias a um rápido olhar do leitor. Os mesmos dados podem ser organizados de maneiras diferentes, com vistas a enfatizar as diferentes características de cada um.

Uma tabela informativa complementa – em vez de duplicar – o texto, conduzindo o leitor ao que procura: se há a necessidade de buscar cada item no texto, a tabela então será *desnecessária*. Da mesma maneira, se tabelas adicionais forem incluídas em arquivos suplementares online, estas devem ser mencionadas de forma breve na versão impressa do artigo. Em tempo: tabelas designadas como “materiais suplementares” devem ser acompanhadas de informações suficientes para serem entendidas por si mesmas.

Deve-se evitar construções como “a tabela acima”, “abaixo”, ou na “tabela na pág. 45”, porque a disposição não é definida até a diagramação das páginas.

Seguindo a lógica da objetividade, pode-se considerar combinar tabelas com dados repetidos. Em geral, colunas e linhas idênticas não aparecem em duas ou mais tabelas no mesmo artigo. A sugestão é que o manuscrito seja consistente nas apresentações de todas as tabelas, para facilitar as comparações. Use formatos e títulos semelhantes e use a mesma terminologia (por exemplo, tempo de resposta ou tempo de reação – não ambos).

Exemplos de figuras e tabelas podem ser obtidos em manual da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSP-USP). Outra sugestão de fonte é o *Manual of the American Psychological Association* (APA).

## 2. SUBMISSÃO

Antes de submeter o artigo, todos os autores devem ter feito a revisão e aprovação a versão final submetida. Os dados não devem ter sido publicados anteriormente (exceto em forma resumida ou pré-impressão), nem estar atualmente sob avaliação para publicação em outro lugar.

Todos os manuscritos devem ser submetidos em formato eletrônico através do e-mail de submissão e revisão da JMRR: [jmrr@cremesp.org.br](mailto:jmrr@cremesp.org.br), indicando um endereço de e-mail válido do autor

correspondente.

Para garantir a transparência, espera-se que os autores declarem outros artigos que tenham usado o mesmo conjunto de dados ou amostra, além de identificarem tabelas, figuras e/ou dados que foram publicados em outro periódico, sendo de sua responsabilidade obter permissão do (s) proprietário (s) dos direitos autorais, se decidirem reproduzir e/ou modificar qualquer material publicado anteriormente.

Ao final da submissão, a pessoa designada no sistema como “autor correspondente” (responsável pela intermediação do artigo junto à equipe editorial da JMRR), receberá por e-mail uma notificação informando que o texto foi recebido pelo Escritório Editorial. Se isso não acontecer, significa que ocorreu um problema durante o processo de submissão – o que deve ser questionado junto ao Corpo Editorial da JMRR. Quaisquer manuscritos que não estejam em conformidade com estas diretrizes serão devolvidos ao autor para correção.

Durante todo o processo, o status do artigo estará disponível para o autor correspondente, que será informado por e-mail.

Para facilitar o processo, é permitido que os autores realizem todo o envio (menos da carta de apresentação) em um único arquivo, com páginas numeradas, em Word ou PDF.

Tabelas e figuras podem ser colocadas no corpo do manuscrito ou apresentadas separadamente no final. Os autores devem garantir que todos os elementos estejam claramente legíveis aos editores e revisores.

## POLÍTICAS EDITORIAIS

### Autoria

Para qualificar-se como “autor” o indivíduo deve ter participado o suficiente do trabalho, de modo a assumir a responsabilidade pública pelo todo ou parte do conteúdo depois de submetido, aprovado e publicado. “Participar” significa fazer contribuições intelectuais substantivas ao trabalho, na forma de: 1) concepção e desenho e/ou aquisição de dados e/ou análise de dados; e 2) redação do artigo e/ou revisão crítica em busca de conteúdo intelectual importante.

Todos os indivíduos que preencherem os critérios de autoria devem ser nomeados como “autores”. Se esta for atribuída a um grupo, todos os seus membros devem atender aos critérios descritos.

Ser autor significa ainda a concordân-

cia em prestar contas da integralidade do artigo, a fim de garantir que as questões relacionadas à exatidão ou integridade de qualquer parte do trabalho sejam devidamente investigadas e resolvidas.

Quaisquer alterações na autoria após o envio inicial, como adições, exclusões e reordenações, devem ser aprovadas por escrito pelo grupo. Se desejarem, os autores podem indicar ao final do artigo a contribuição de cada um.

Ao aprovar e finalizar a submissão de um manuscrito, a JMRR assume o reconhecimento e aceitação deste, comprometendo-se a: revisar e realizar a correção dos artigos; garantir que os todos os indivíduos que preencherem os critérios de autoria sejam incluídos na página de título do manuscrito; e assegurar que a versão submetida seja a aprovada por todos.

### Divulgação de Interesses Financeiros e Potenciais Conflitos de Interesse

A JMRR exige aos autores de quaisquer tipos de artigos a divulgação completa de possíveis conflitos de interesses, incluindo financeiros, além da especificação de sua natureza. Isso é responsabilidade do grupo inteiro, sob a pena de o artigo ser devolvido, atrasando o processo de avaliação.

A divulgação inclui relações financeiras, pessoais diretas ou indiretas, bem como de interesses e afiliações relevantes ao assunto do manuscrito nos últimos dois anos ou, ainda, as esperadas em um futuro previsível. Também abrangem (mas não se limita a) subvenções ou financiamento, afiliações, propriedade intelectual/apresentação de patentes (em preparação, arquivadas ou concedidas), invenções, recebimentos de honorários, consultorias e royalties.

Por “relações financeiras” entende-se financiamento e outros pagamentos, bens e serviços recebidos ou esperados pelos autores, relacionados ao assunto do trabalho ou de uma organização com interesse no resultado do trabalho.

Afiliações: ser empregado, fazer parte do conselho consultivo ou ser membro de uma organização com interesse no resultado do trabalho.

Propriedade intelectual: patentes ou marcas registradas de propriedade de alguém ou de sua organização.

Pessoal: amigos, familiares, relacionamentos e outras conexões pessoais próximas.

Ideológico: crenças ou ativismo, por exemplo, político ou religioso, relevantes para o trabalho.

Acadêmico: concorrentes ou alguém cujo trabalho é criticado. Se um autor não tiver “nada a declarar”, isso deve ser explicitado.

Devem ser indicadas as fontes de financiamento ao final do artigo, tais como “grants” de pesquisa, de instituições privadas e públicas (agências de fomento).

### **Considerações Éticas**

Os autores devem considerar todas as questões éticas relevantes para sua pesquisa.

Por exemplo, na seção Materiais e Métodos, identificar o comitê institucional e/ou de licenciamento que aprovou o(s) experimento(s) e confirmar que foi realizado de acordo com as diretrizes e regulamentos relevantes.

Trabalhos envolvendo seres humanos devem incluir informações detalhadas sobre o processo de consentimento livre e esclarecido, inclusive, o(s) método(s) usado(s) para avaliar a capacidade de o participante consentir; os critérios de proteção incluídos no estudo, bem como dados relevantes sobre acompanhamento do paciente, quando disponíveis.

Entre as diretrizes éticas, a JMRR segue as estabelecidas pelo Ministério da Saúde do Brasil, por meio do sistema CEP/Conep (Resolução CNS nº 466/2012) e do ICMJE – embora se reserve o direito de tomar ações alternativas, se necessário, incluindo entrar em contato com a(s) instituição(ões) do(s) autor(es), agência de financiamento ou outra autoridade apropriada para investigação.

Pesquisas que envolvam pessoas devem ser submetidas aos Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) da instituição onde serão realizadas e, se necessário, à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), por meio da Plataforma Brasil, sistema eletrônico criado pelo Governo Federal para sistematizar o recebimento dos projetos de pesquisa nos CEPs de todo o país. Ao analisar e decidir, o sistema CEP/Conep se torna corresponsável por garantir a proteção dos participantes.

Ao relatar experimentos em animais, os autores devem indicar que as diretrizes institucionais e nacionais para o cuidado e uso de animais de laboratório foram seguidas, por exemplo, ARRIVE.

A JMRR leva a sério sua responsabilidade sobre a integridade científica e irá inteirar-se de quaisquer alegações de má conduta, como plágio, submissão ou publicação duplicada, fabricação ou falsificação de dados, tratamento antiético de

sujeitos de pesquisa, disputas de autoria e conflitos de interesses não revelados.

Serão tratadas caso a caso eventuais correções de literatura, através de erratas ou retratações.

### **Revisão por pares**

Todas as submissões, com exceção de editoriais, comentários e correspondência, estarão sujeitas à revisão por pares, ou arbitragem (do inglês: *peer review*, *refereeing*), processo empregado na publicação de artigos científicos que consiste em passá-los à avaliação de um ou mais especialistas com nível acadêmico avançado e conhecimento profundo no assunto abordado pelo autor.

Tais escrutinadores buscam fazer comentários e sugerir revisões ao manuscrito, com vistas a contribuir para a qualidade da publicação. A JMRR exclui revisores que trabalham na mesma instituição ou com quaisquer outros conflitos de interesse. A identidade dos revisores individuais permanece confidencial para todas as partes, exceto aos editores científicos e técnicos da JMRR.

### **Processamento de submissão**

Depois de submetido o artigo é analisado primeiramente pelos editores da JMRR. A decisão editorial é, então, comunicada por e-mail ao autor correspondente. Se aprovado pelos editores, o artigo é repassado aos revisores externos. A seguir, a decisão editorial e as sugestões/correções dos revisores serão encaminhadas por e-mail ao autor correspondente.

Com base no parecer dos revisores, caso divergentes, os editores se reservam o direito de convidar mais um revisor para emitir seu parecer. Os pareceres podem concluir por 1) aceitar o trabalho; 2) sugerir pequenas alterações; 3) sugerir grandes alterações; 4) rejeitar o trabalho. Trabalhos rejeitados podem ser resubmetidos, caso os autores julguem que uma reformulação importante foi realizada ou novos achados foram incluídos. Neste caso, devem resubmeter o artigo, incluindo carta ao Editor-Chefe, justificando a resubmissão. Ficará a critério do corpo editorial aceitá-la ou não.

Na fase final, o artigo será submetido à revisão ortográfica, cabendo ao autor fazer alterações finais que forem solicitadas e aprovar a versão final.

Versões finais serão submetidas à correção ortográfica e gramatical. A JMRR informará os autores que submeterem seus artigos em português que será feita uma

tradução técnica para a língua inglesa.

Após a aceitação final, o artigo será publicado online. A partir de então, serão citáveis, utilizando o número atribuído ao identificador de objeto digital (DOI).

A versão final escrita será publicada segundo a periodicidade, em edição a critério do Corpo Editorial, que também definirá a tiragem.

Os autores são responsáveis por revisar cuidadosamente o artigo inteiro quanto à precisão. Uma vez que uma prova corrigida é publicada on-line, correções adicionais não podem ser feitas sem uma “errata”.

### **Registro de Ensaios Clínicos**

Como uma condição de publicação, em concordância com o ICMJE, a JMRR exige o registro prospectivo de todos os ensaios clínicos. Com isso, o nome do estudo, o nome do repositório e o número de registro devem ser incluídos no final do resumo.

Estudos apenas observacionais não exigem registro.

### **Devolução de artigos e políticas de impressão**

Se os editores da JMRR considerarem que o trabalho não atingiu o grau de interesse, qualidade ou padrão editorial e/ou científico da revista, os manuscritos podem ser devolvidos sem que passem por revisão externa. A rejeição editorial é feita para acelerar o processo editorial e permitir que os artigos sejam revisados e submetidos a outra revista científica.

Devoluções por iniciativa dos autores, em geral, não irão ocorrer – casos excepcionais serão avaliados de maneira individual.

A arte da capa da JMRR é escolhida pelo critério de relevância de um artigo que aparece na edição em voga ou imagens da História da Medicina.

A JMRR é uma revista *open access*, mas todo uso de seu conteúdo deve incluir uma citação completa do periódico.

## SUMÁRIO

---

### **5 PET-CT com PSMA-Ga68 no Câncer de Mama Triplo Negativo Metastático**

*68Ga-PSMA PET-CT in Triple Negative Metastatic Breast Cancer*

Rodrigo de Almeida | Vinicius Viotto Berto | Miguel Vieira Paschoal |  
Humberto Pinto de Matos | Gilson Luchesi Delgado | Luís Antônio Pires |  
Fabiana Trevisan Mori | Beatriz Birelli do Nascimento

### **12 Infecção pelo Vírus da Hepatite C em Pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2: um Estudo da Soroprevalência**

*Hepatitis C Virus Infection in Patients with Diabetes Mellitus Type 2: a Seroprevalence Study*

Sabrina Gesteira de Souza | Karina Yara Martins | Juliano Machado de  
Oliveira | Lize Vargas Ferreira

### **18 Tumor Fibroso Solitário Pleural: um Relato de Caso**

*Pleural Solitary Fibrous Tumor: a Case Report*

Vítor Scalone Netto | Carolina de Alcantara R. C.da Nave |  
Rafaela Amatuzzi | Enrico Fortunato

### **23 Atualização Neurocientífica dos Mecanismos de Ação da Acupuntura em Dor Crônica**

*Neuroscientific Update on the Mechanisms of Action of Acupuncture in Chronic Pain*

Marcus Yu Bin Pai | Bruno Fu Lon Chen | Hong Jin Pai

### **32 Identificação de Dimensões-Chave para a Melhoria do Cuidado ao Paciente com Câncer na Atenção Primária em Saúde pelo Questionário ACIC**

*Identification of Key Dimensions for Improving Primary Care for Cancer Patients Using the ACIC Questionnaire*

Adrielle Fernandes Miranda | Karen Fernanda Silva Bortoleto Garcia |  
Gracielly de Souza Pantano

# NESTA EDIÇÃO

Número 2, 2022

Um breve sumário dos artigos publicados nesta edição da *Journal of Medical Resident Research*

## **PET-CT com PSMA-Ga68 no Câncer de Mama Triplo Negativo Metastático**

O PSMA-Ga68 é um radiofármaco desenvolvido originalmente como marcador de tumores de próstata, pois se liga a uma proteína conhecida como antígeno prostático específico de membrana (do inglês *prostate-specific membrane antigen*). Embora o radiofármaco tenha se tornado cada vez mais utilizado no câncer de próstata, pesquisadores vêm inovando ao utilizá-lo como marcador de outros tumores. Neste artigo, os pesquisadores utilizaram o PSMA-Ga68 em pacientes com câncer de mama triplo negativo, que carecem de opções diagnósticas e terapêuticas. Essa linha de pesquisa, eventualmente, pode abrir caminhos para novas terapias-alvo para essa doença, segundo o princípio do teradiagnóstico.

## **Infecção pelo Vírus da Hepatite C em Pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2: um Estudo da Soroprevalência**

A associação entre a infecção pelo vírus da hepatite C e o diabetes mellitus tipo 2 é explorada neste artigo sobre a soroprevalência em pacientes diabéticos ambulatoriais. Trata-se de uma questão importante de saúde pública, uma vez que ambas as doenças parecem interferir uma no curso da outra. Por serem patologias crônicas, evoluem na maioria das vezes de forma silenciosa, resultando em complicações graves caso o tratamento adequado não seja instituído de forma precoce. Por conta disso, é fundamental o estudo do tema para que políticas públi-

cas sejam planejadas, visando minimizar o risco de desfechos desfavoráveis.

## **Tumor Fibroso Solitário Pleural: um Relato de Caso**

O tumor fibroso solitário pleural é uma neoplasia de partes moles rara, associada à grande dificuldade diagnóstica. Por conta de seu curso insidioso, geralmente é oligossintomático, o que dificulta sua detecção. Somado a isso, a falta de conhecimento sobre essa doença, devida à sua raridade, representa outra barreira ao diagnóstico. Além disso, a ausência de condutas padronizadas de tratamento dificulta o manejo clínico desses pacientes. Este artigo relata um caso de tumor fibroso solitário pleural e descreve o tratamento proposto, além de trazer uma discussão sobre o tema baseada na literatura disponível. Com isso, os autores buscam disseminar o conhecimento sobre a patologia, visando impactar positivamente a assistência aos pacientes.

## **Atualização Neurocientífica dos Mecanismos de Ação da Acupuntura em Dor Crônica**

A acupuntura surgiu há milhares de anos na China e se consolidou como uma das principais práticas da medicina tradicional chinesa. Nas últimas décadas, vem se popularizando no Ocidente, sendo agora um tratamento muito utilizado para a dor crônica. Contudo, os mecanismos de ação da acupuntura, sob a ótica da ciência ocidental, ainda são ne-

bulosos. Os autores desta revisão narrativa, especialistas consolidados e pioneiros da acupuntura no Brasil, orientaram um acadêmico de medicina na discussão desse tema. Estudos recentes sobre os mecanismos do efeito analgésico da acupuntura na dor crônica foram abordados, incluindo aspectos moleculares e alvos no sistema nervoso.

## **Identificação de Dimensões-Chave para a Melhoria do Cuidado ao Paciente com Câncer na Atenção Primária em Saúde pelo Questionário ACIC**

A Atenção Primária à Saúde (APS) se consolidou como componente importante no Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil, tendo papel fundamental no manejo das doenças crônicas, especialmente graças ao seu caráter longitudinal e à proximidade ao usuário do sistema. Por sua vez, o câncer é agora considerado uma doença crônica, devido aos avanços no diagnóstico precoce e tratamento, que permitiram aumentar a sobrevida de pacientes oncológicos. Nesse contexto, a APS passou a ser essencial no seguimento desses pacientes. Neste estudo, os autores mediram a qualidade da APS oferecida ao paciente oncológico em Votuporanga, São Paulo, utilizando uma ferramenta originalmente desenvolvida para avaliar a qualidade da atenção primária oferecida a pacientes com doenças crônicas, o *Assessment of Chronic Illness Care* (ACIC). Com isso, buscaram realizar um diagnóstico da APS no tratamento do paciente oncológico, identificando pontos fortes e aspectos que necessitam de melhorias.



## EDITORIAL

---

### **Consolidando um projeto pelo despertar do espírito científico no início da jornada do médico**

A segunda edição da Journal of Medical Resident Research (JMRR) consolida um ambicioso projeto que se iniciou em 2019 no Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo (Cremesp), herdando o legado da Revista do Médico Residente (RMR), lançada pelo Conselho Regional de Medicina do Paraná em 1999. Honrar esse legado significa valorizar o padrão-ouro da formação de médicos especialistas: a residência médica. Mais do que isso, é enxergar a residência como momento de imersão do profissional no conhecimento médico, com base no tripé do ensino, da prática clínica e da pesquisa. Essa última, muitas vezes, acaba sendo ofuscada durante a formação, em grande parte devido às barreiras que existem para publicar um trabalho.

De fato, para muitos médicos em início de carreira, conseguir que seu trabalho científico seja aceito por uma revista pode parecer “algo de outro mundo”. Além disso, o processo em si é intimidador, pois o trabalho é colocado sob o julgamento de revisores e editores exigentes. Muitos manuscritos devem ser vistos e revistos inúmeras vezes, o que requer resiliência. Com a JMRR não é diferente, pois os revisores e o corpo editorial prezam pelo rigor científico. Contudo, esta revista tem um propósito adicional em comparação a revistas científicas convencionais. A JMRR oferece um ambiente didático que apoia o pesquisador no longo processo de revisão de seus manuscritos, conforme as exigências dos revisores. A revista também oferece recursos de tradução para abrir as portas do mundo a esses trabalhos. O objetivo, acima de tudo, é aprender. O resultado final é produzir um manuscrito de excelência.

Consolidar esse trabalho é um orgulho para o Cremesp e demonstra à sociedade que o conselho considera a ciência como pilar de sua atuação. Assim, mais do que serem apenas consumidores das novas evidências, os médicos devem cultivar o espírito crítico e a curiosidade científica, para serem também produtores de conhecimento. Convidamos à leitura da JMRR para despertar esse interesse naqueles que ainda estão na fase contemplativa e necessitam de um estímulo para produzir ciência no início da carreira. Além disso, a leitura da revista é também uma oportunidade de praticar a visão crítica sobre os trabalhos aqui publicados e contribuir com novas conclusões, comentários e/ou hipóteses. Com isso, cria-se um virtuoso ciclo de troca de conhecimentos que resulta da empreitada científica.

É com essas palavras de incentivo que lançamos a segunda edição da JMRR. Fazer ciência não é fácil, ainda mais no contexto da residência médica, com tantas horas trabalhadas, cansaço e sacrifícios feitos pelo residente. Porém, o sentimento de recompensa por contribuir com o avanço da ciência é imensurável. Contem com a JMRR e com o Cremesp para vencer esses obstáculos e prosseguir nessa jornada. Boa leitura!

**Douglas Kamei e Edoardo Filippo de Queiroz Vattimo**

Editores da *Journal of Medical Resident Research*

DOI: 10.5935/2763-602X.20220001

## EDITORIAL

---

### Afetividade e Ciência

**“Mas, neste contexto, a afetividade deve ser vista como um requinte de qualificação que, em algum momento, fará a diferença na vida daquele profissional médico, porque entre duas pessoas igualmente treinadas, sempre prevalecerá a mais carinhosa. Negar isso é acreditar em azar profissional.”**  
(Prof. J. J. Camargo)

A defesa da ciência e da ética são alguns dos pilares que alicerçam o Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo (Cremesp). E é com renovado júbilo e orgulho que o Cremesp lança o segundo número da sua revista científica, a *Journal of Medical Resident Research* (JMRR), que em breve estará disponível no site: [jmrr.cremesp.org.br](http://jmrr.cremesp.org.br).

É com nímio orgulho que me sinto recompensado por ter deixado este legado da pregressa *Revista do Médico Residente* (RMR), que fundei em 1999, e com a destacada competência e obstinação do editor-chefe Edoardo Filippo de Queiroz Vattimo e a participação significativa de Douglas Kamei, o suporte afetivo e técnico da Jornalista Concília Ortona Reyes, da Assessoria de Comunicação, e, por extensão, de toda a Diretoria, que se concretizou esta relevante publicação científica do Cremesp para todo o Brasil.

A revista tem como objetivo oferecer uma oportunidade seminal aos médicos residentes e acadêmicos do Brasil para participarem do universo da pesquisa acadêmica e das publicações científicas, tendo a possibilidade de ver seus artigos reproduzidos em uma revista científica de extremo rigor editorial e bilíngue.

Neste número da JMRR, encontraremos artigos científicos atualizados e pertinentes com a participação efetiva de médicos residentes, acadêmicos, enfermeiros e professores de instituições acadêmicas universitárias e hospitalares de referência no contexto da saúde do Brasil.

Por último e não menos importante, gostaria de finalizar com uma mensagem, que mencionei como epígrafe deste editorial, que sempre deverá transparecer nas publicações científicas e durante a formação do acadêmico e do médico residente: jamais devemos descuidar da ética, do humanismo e da afetividade da relação médico-paciente-família, porque o paciente é a razão de ser da medicina.

**Prof. Dr. João Carlos Simões**  
Editor Emérito da JMRR

Professor titular da Disciplina de Oncologia da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná (FEMPAR)

DOI: 10.5935/2763-602X.20220002

## EDITORIAL

---

### **Ciência, sempre uma prioridade para o Cremesp**

Nós, do Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo, defendemos a ciência.

Deixamos isso claro em várias oportunidades e cenários, como durante o auge de uma pandemia sem precedentes, quando publicamos o livro *Manual de Melhores Práticas Clínicas na Covid-19*. Naquela ocasião, mantivemos a postura de defesa de práticas baseadas em robusta literatura médica. Da mesma forma, disponibilizamos aos médicos o acesso gratuito à plataforma de decisão clínica baseada em evidências 5-Minute Consult e à plataforma MEDLINE Complete, de artigos científicos publicados nas mais renomadas revistas nacionais e internacionais, revisadas por pares. E é seguindo essa tradição que temos a satisfação ímpar de encabeçarmos a *Journal of Medical Resident Research*, publicação científica cuja segunda edição agora lançamos.

A JMRR se destina a consolidar a vocação desta Casa para a ciência. É impossível observar jovens cientistas, seus trabalhos e os resultados apresentados nesta e na edição anterior, sem nos orgulharmos da qualidade dos manuscritos, ora artigos. São pesquisadores que, apesar da experiência ainda em expansão, trafegam com tranquilidade no universo da metodologia científica, sob a orientação criteriosa de seus orientadores. Além disso, todos os artigos desta revista foram submetidos à revisão por pares – o chamado sistema *peer review* –, como o exigido por grandes revistas científicas mundiais, por exemplo, *Nature*, *JAMA*, *New England Journal of Medicine*, e tantas outras conhecidas pela rigidez e confiabilidade dos dados. É importante ressaltar que isso só foi possível graças à silenciosa, mas abnegada, contribuição dos revisores científicos, que se dedicaram a essa tarefa tendo como único almejo a satisfação acadêmica.

Apenas para dar uma ideia do rigor ao qual se almeja para a preparação dos manuscritos, o “Guia para os Autores” da JMRR sugere padrões de qualidade internacional, como do EQUATOR Reporting Guidelines (Enhancing the Quality and Transparency of Health Research), organização que reúne pesquisadores, editores de revistas médicas, revisores, desenvolvedores de diretrizes científicas, entre outros. Para esta edição da JMRR, buscou-se selecionar artigos de diferentes categorias, incluindo pesquisas originais, relatos de casos e revisões de literatura.

Também vale ressaltar que a educação médica é um aspecto essencial da medicina para o Cremesp, tanto que a Autarquia escolheu a abordagem didática como pedra fundamental de sua primeira revista científica, que é dedicada a médicos em formação. Por isso, a JMRR não é apenas um veículo para a publicação de artigos científicos, mas um projeto didático de pesquisa, voltado a médicos em início de carreira.

Por fim, vale destacar que a JMRR passa agora a ser indexada na plataformas da EBSCO, o que, com certeza, é um passo importante na trajetória da revista. Mais do que isso, é o reconhecimento desse projeto e do trabalho dos abnegados autores que contribuíram para a publicação.

É isso o que fazemos.

**Edoardo Filippo de Queiroz Vattimo**  
Editor-Chefe

**Irene Abramovich**  
Presidente do Cremesp

DOI: 10.5935/2763-602X.20220003

# PET-CT COM PSMA-GA68 NO CÂNCER DE MAMA TRIPLO NEGATIVO METASTÁTICO

## *68Ga-PSMA PET-CT in Triple Negative Metastatic Breast Cancer*

Rodrigo de Almeida<sup>1</sup> | Vinicius Viotto Berto<sup>1</sup> | Miguel Vieira Paschoal<sup>1</sup> | Humberto Pinto de Matos<sup>2</sup> |  
Gilson Luchesi Delgado<sup>3</sup> | Luís Antônio Pires<sup>3</sup> | Fabiana Trevisan Mori<sup>4</sup> | Beatriz Birelli do Nascimento<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Graduando de Medicina na Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP)

<sup>2</sup> Residente de Oncologia na Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP)

<sup>3</sup> Professor de Oncologia na Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP)

<sup>4</sup> Supervisora Biomédica do Setor de Medicina Nuclear – Instituto de Diagnósticos (IDs)

<sup>5</sup> Gerente Médica do Setor de Medicina Nuclear – Instituto de Diagnósticos (IDs)

Data de submissão: 25/09/2021 | Data de aprovação: 12/12/2022

### RESUMO

**Objetivos:** O câncer de mama triplo negativo carece de marcadores e tratamentos-alvo específicos. Nesse contexto, o objetivo deste trabalho foi avaliar, por meio de estudos de casos, o comportamento da tomografia por emissão de pósitrons combinada à tomografia computadorizada (PET-CT) com PSMA-Ga68 para detectar metástases em pacientes com câncer de mama triplo negativo. **Métodos:** Foram selecionadas e avaliadas seis pacientes com diagnóstico inicial de câncer de mama triplo negativo metastático ou que apresentaram metástases devido à progressão da doença. As participantes foram submetidas ao exame de PET-CT com PSMA-Ga68 e suas lesões foram classificadas em graus de 0 a 5 quanto à intensidade de captação tumoral do radiofármaco e quanto à sua localização anatômica. **Resultados:** em relação à distribuição de cada tipo de lesão, uma paciente apresentou recidiva local com captação grau 3; uma paciente apresentou linfonodos locorregionais com captação grau 4; duas pacientes apresentaram linfonodos à distância, uma com captação grau 2 e outra com captação grau 3; quatro pacientes apresentaram metástases ósseas, duas com captação grau 2 e duas com captação grau 3; três pacientes apresentaram metástases pulmonares, uma com captação grau 1, uma com captação grau 2 e uma com captação grau 3; uma paciente apresentou metástases hepáticas com captação grau 3; e uma paciente não apresentou nenhuma lesão com captação do radiofármaco (grau 0). **Conclusão:** O trabalho demonstrou que o PSMA-Ga68, embora originalmente descrito como marcador prostático, é captado por lesões neoplásicas associadas ao câncer de mama triplo negativo.

**Palavras-chave:** PSMA, PSMA-Ga68, câncer de mama triplo negativo, PET-CT, câncer metastático.

DOI: 10.5935/2763-602X.20220004

### INTRODUÇÃO

O câncer de mama é uma das neoplasias malignas que mais acomete mulheres em todo o mundo. No Brasil, são estimados 74 mil casos novos dessa neoplasia para cada ano do triênio

2023-2025<sup>1</sup>. O principal desafio para o tratamento da doença está na heterogeneidade tumoral, visto que mesmo tumores com tipos histológicos, estádios e graus de diferenciação similares podem apresentar desfechos distintos<sup>2</sup>. As neo-

plasias de mama são, em linhas gerais, divididas de acordo com a presença ou ausência de receptores de estrogênio, progesterona e proteína HER2<sup>3</sup>. Para os tumores que apresentam receptores hormonais positivos, a terapia hormonal já

se encontra bem estabelecida. Do mesmo modo, terapias-alvo direcionadas contra receptores HER2 são utilizadas no tratamento de tumores HER2 positivos<sup>4,6</sup>. No entanto, um dos mais importantes desafios clínicos encontra-se nas pacientes cujos tumores não possuem receptores hormonais nem HER2, o chamado câncer de mama triplo negativo<sup>3</sup>. Nesses casos, a dificuldade diagnóstica e terapêutica se deve à falta de marcadores de superfície celular que possam ser usados como alvos para o diagnóstico e tratamento da doença.

A tomografia por emissão de pósitrons combinada à tomografia computadorizada (PET-CT) é um exame híbrido que auxilia no diagnóstico e tratamento em oncologia. Consiste na fusão de imagens metabólicas (PET), obtidas ao se administrar um radiofármaco com afinidade pelo tecido tumoral, com imagens tomográficas (CT), adquiridas por um tomógrafo emissor de raios-X. O uso clínico do PET-CT se tornou mais difundido com o uso de fluorodesoxiglicose 18F (FDG), um radiofármaco análogo da glicose que se acumula em locais com alta atividade metabólica, como alguns tumores<sup>7</sup>. Posteriormente, a técnica evoluiu com a utilização de novos radiofármacos direcionados a alvos moleculares específicos para determinados tipos de tumores.

A partir de 2013, os primeiros estudos sobre PET-CT com o radiofármaco PSMA-Ga68 foram publicados<sup>8</sup>. O PSMA-Ga68 é formado por uma proteína conhecida como antígeno de membrana específico da próstata (do inglês, *prostate-specific membrane antigen*) marcada com o radioisótopo gálio-68, que tem se tornado cada vez mais utilizado na avaliação do câncer de próstata<sup>9</sup>. Apesar de ser conhecido como antígeno prostático específico, o PSMA não é exclusivo da próstata, pois é hiperexpressado na neovascularização de diversos outros tumores, incluindo as neoplasias de mama, sistema nervoso central (glioblastomas), boca (carcinoma espinocelular), glândulas salivares (carcinoma adenoide cístico), bexiga, estômago, intestino grosso, pâncreas e rins<sup>10-15</sup>.

Quanto aos tumores de mama, em um estudo com 315 pacientes com carcinoma invasivo da mama de tipo não especial ou lobular invasivo, 60% das lesões apresentaram endotélio positivo para PSMA,

sendo essa expressão maior naquelas negativas para receptores hormonais<sup>16</sup>. Esse achado é interessante, pois o crescimento e a progressão das neoplasias de mama são acompanhados por um aumento da neovascularização, fenômeno que é ainda mais evidente e intenso em tumores triplo negativos<sup>17</sup>. Como não possuem moléculas de superfície que possam servir de alvo para técnicas diagnósticas e terapêuticas, a angiogênese pode ser usada como marcador diagnóstico e prognóstico e, potencialmente, como alvo terapêutico nesses tumores<sup>18</sup>. Nesse contexto, o uso do PET-CT com PSMA-Ga68 pode ser bastante útil para viabilizar essa abordagem, dada a avidez do PSMA pela neovascularização dessas neoplasias.

Uma vez estabelecido esse uso clínico do PSMA, abrem-se possibilidades para a terapia-alvo com outro radioisótopo, o lutécio-177, que, uma vez ligado ao PSMA (PSMA-Lu177), pode agir de forma específica sobre as células tumorais, destruindo-as por meio da emissão de radiação beta<sup>18-20</sup>. Essa estratégia segue o conceito denominado teragnóstico, em que radiofármacos direcionados a alvos tumorais específicos são utilizados na aquisição de imagens (como o PSMA-Ga68) visando selecionar os pacientes que poderiam se beneficiar de terapias direcionadas para esses mesmos alvos (por exemplo, o PSMA-Lu177)<sup>21</sup>. A técnica seria, assim, de grande valia para os pacientes com câncer de mama triplo negativo, uma vez que esses tumores carecem de opções terapêuticas<sup>18</sup>. Ademais, poderia auxiliar na estimativa prognóstica e minimizar os efeitos colaterais do tratamento<sup>21</sup>.

Considerando esse racional, este estudo tem como objetivo avaliar o uso de PET-CT com PSMA-Ga68 em pacientes com câncer de mama triplo negativo metastático.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal descritivo que avaliou pacientes do sexo feminino maiores de 18 anos com câncer de mama triplo negativo e doença metastática confirmada por exames radiológicos convencionais (linfonodos à distância) acometidos e/ou metástases à distância). Seis pacientes em seguimento oncológico no Conjunto Hospitalar de Sorocaba ou na Santa Casa de Misericórdia de Sorocaba foram recrutadas entre 2019 e 2021. Elas foram submetidas ao

exame de PET-CT com PSMA-Ga68 em um centro de medicina nuclear em Sorocaba, interior do estado de São Paulo.

Em todas as etapas deste trabalho, foram respeitados os princípios éticos para estudos envolvendo seres humanos, conforme a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição, sob o parecer nº 30165820.6.0000.5373.

## Aquisição das imagens

Um equipamento de PET-CT Siemens Biograph™ TruePoint™ foi utilizado para obter imagens do crânio até a raiz das coxas uma hora após a administração da dose média de  $3,33 \pm 0,2$  mCi (123,58 Mbq) de PSMA-Ga68. O tempo de aquisição foi de três minutos por bed-position. O exame não necessitou de nenhum preparo.

## Análise das imagens

As imagens foram analisadas por um médico nuclear e um radiologista experientes. As lesões foram classificadas quanto a sua localização e intensidade de captação tumoral medida pela unidade de *standardized uptake value* (SUV).

As lesões foram classificadas em quatro diferentes grupos segundo a localização anatômica: 1) recidiva local; 2) lesão linfonodal localizada (axilar, supraclavicular, mamária interna ou mais de uma cadeia locoregional); 3) lesão linfonodal à distância (linfonodos que não se enquadram na classificação de lesão linfonodal localizada); e 4) doença metastática (metástases ósseas e metástases não ósseas).

Em relação à intensidade de captação tumoral, as lesões foram classificadas em cinco diferentes graus: grau 0 – captação tumoral ausente ou de até 25% da média do SUV hepático; grau 1 – captação tumoral entre 25% e 50% da média do SUV hepático; grau 2 – captação tumoral entre 50% e 100% da média de captação hepática; grau 3 – captação tumoral maior que a média de captação hepática, mas menor que a média de captação esplênica; e grau 4 – captação tumoral maior que a média de captação esplênica.

## RESULTADOS

As pacientes diferiram de acordo com a extensão da doença metastática. O Quadro 1 apresenta os dados clínicos e demo-



gráficos de cada paciente, assim como as lesões que demonstraram captação de PSMA-Ga68. Assim, dentre todas as pacien-

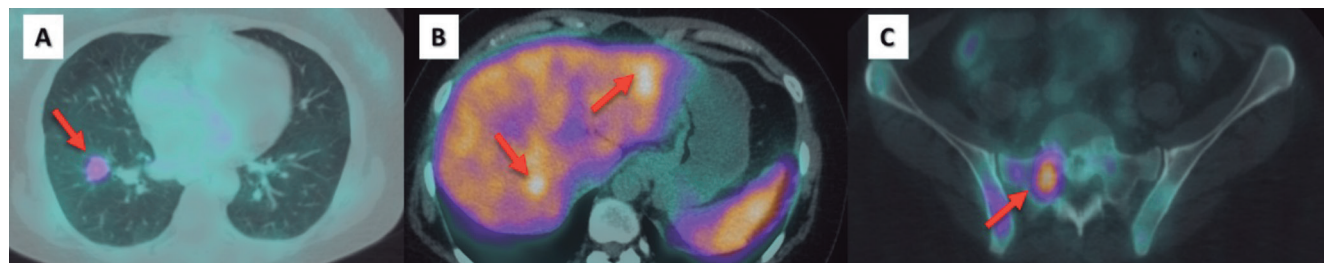
tes, quatro apresentaram acometimento ósseo, três apresentaram envolvimento pulmonar e uma apresentou envolvimento

hepático. A Figura 1 mostra as imagens das lesões pulmonares, hepáticas e ósseas com captação de PSMA-Ga68.

**QUADRO 1** - Dados clínicos e demográficos das pacientes submetidas ao PET-CT com PSMA-Ga68 e locais das lesões com captação do radiofármaco

PACIENTE	IDADE	CIRURGIA	QUIMIOTERAPIA*	RADIOTERAPIA	LESÕES APRESENTADAS
1	60	Sim	Sim	Não	Metástase óssea
2	47	Não	Sim	Não	Recidiva local, metástase pulmonar, linfonodos locorregionais e à distância
3	48	Sim	Sim	Sim	Metástases ósseas, pulmonares e linfonodos à distância
4	66	Não	Sim	Não	Metástase óssea
5	39	Não	Sim	Sim	-
6	50	Sim	Sim	Não	Metástase hepática, óssea e pulmonar

\* A paciente 1 utilizou paclitaxel (PCT)/capecitabina (CB) com pamidronato, gemcitabina (GCT) com pamidronato e capecitabina; a paciente 2 utilizou vinorelbina (NVB); a paciente 3 utilizou PCT; a paciente 4 utilizou PCT/CB; a paciente 5 utilizou PCT/CB; a paciente 6 utilizou doxorrubicina + ciclofosfamida por quatro ciclos (4XAC) e PCT.



**Figura 1.** Captação de PSMA-Ga68 pelas lesões metastáticas, indicadas pela seta vermelha: metástases pulmonar (A), hepática (B) e óssea (C).

O SUV médio de todas as lesões, independente da localização, foi 7,0, com maior intensidade de captação em linfonodos locorregionais (SUV = 13,9) e menor em lesões ósseas e pulmonares (SUV = 3,0). A Tabela 1 detalha as médias de SUV observadas em cada tipo de lesão, bem como o número de casos correspondente.

O SUV hepático médio utilizado para classificar a intensidade da captação tumoral, conforme descrito em "Métodos", foi de 5,9 ( $\pm$  0,59), enquanto o SUV esplênico médio foi de 8,9 ( $\pm$  1,7). Apenas uma paciente não apresentou lesões com captação de PSMA-Ga68, sendo seu caso, portanto, classificado apenas quanto à intensidade de captação tumoral (como grau 0), e não quanto à localização anatômica. O número de casos com lesões em cada localização anatômica e sua res-

**TABELA 1** - Médias de SUV observadas em cada tipo de lesão e número correspondente de casos

TIPO DE LESÃO		NÚMERO DE CASOS (% DO TOTAL DE PACIENTES)	SUV MÉDIA (MÍNIMO-MÁXIMO)
Recidiva local		1 (16,7%)	7,1 (7,1-7,1)
Linfonodos locoregionais		1 (16,7%)	13,9 (13,9-13,9)
Linfonodos à distância		2 (33,3%)	6,2 (3,8-8,5)
Metástases à distância	Ósseas	4 (66,6%)	5,35 (3,0-7,6)
	Hepáticas	1 (16,7%)	7,6 (7,6-7,6)
	Pulmonares	3 (50%)	6,36 (3,0-8,5)

Obs: não foi realizada a confirmação anatomopatológica das lesões.

pectiva intensidade de captação tumoral estão detalhados na Tabela 2. As Figuras 2 e 3 ilustram o aspecto da captação tumoral em diferentes pacientes, em comparação com a captação hepática.

## DISCUSSÃO

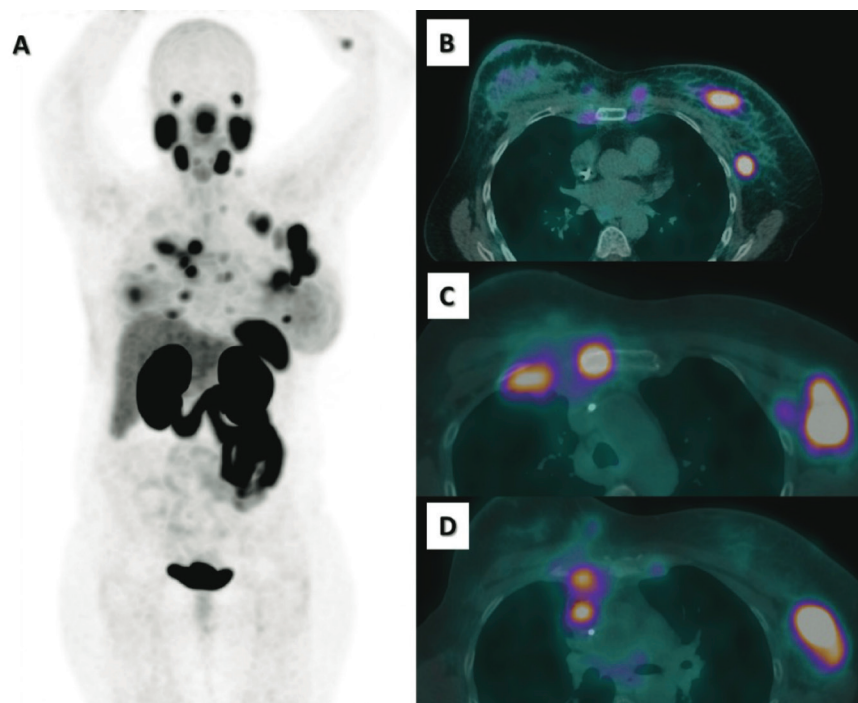
A maioria das pacientes apresentou lesões com grande captação de PSMA-Ga68, incluindo metástases linfonodais, pulmonares, ósseas e hepáticas. Embora tenha sido originalmente descrito como marcador da neoplasia de próstata, estudos recentes demonstraram a presença da proteína PSMA na neovascularização de outros tumores sólidos<sup>10-15,18</sup>. A ávida captação de PSMA-Ga68 por lesões metastáticas de câncer de mama triplo negativo neste estudo corrobora achados anteriores sobre a hiperexpressão da proteína nesse tipo de câncer de mama. Como a angiogênese é essencial para a fisiopatologia de muitos tipos de metástases<sup>22</sup>, especialmente nos tumores triplo negativos<sup>17</sup>, teoriza-se que a hiperexpressão de PSMA seja um marcador de doença metastática<sup>18</sup>.

Este é o primeiro estudo do tipo no Brasil. A literatura internacional acerca do tema também é escassa. Em uma revisão sistemática, Bertagna *et al.*<sup>23</sup> identificaram apenas 12 trabalhos publicados sobre o assunto, 11 dos quais eram relatos de casos e, desses, apenas oito receberam como diagnóstico final neoplasia maligna de mama<sup>16,24-30</sup>. Interessante notar que dois desses casos foram achados incidentais de tumores de mama malignos sincrônicos histologicamente confirmados em pacientes que se submeteram ao PET-CT com PSMA-Ga68 para a investigação de câncer de próstata<sup>24,25</sup>. Os achados deste estudo, portanto, se alinham à hipótese de que lesões metastáticas de câncer de mama triplo negativo apresentem captação positiva de PSMA-Ga68.

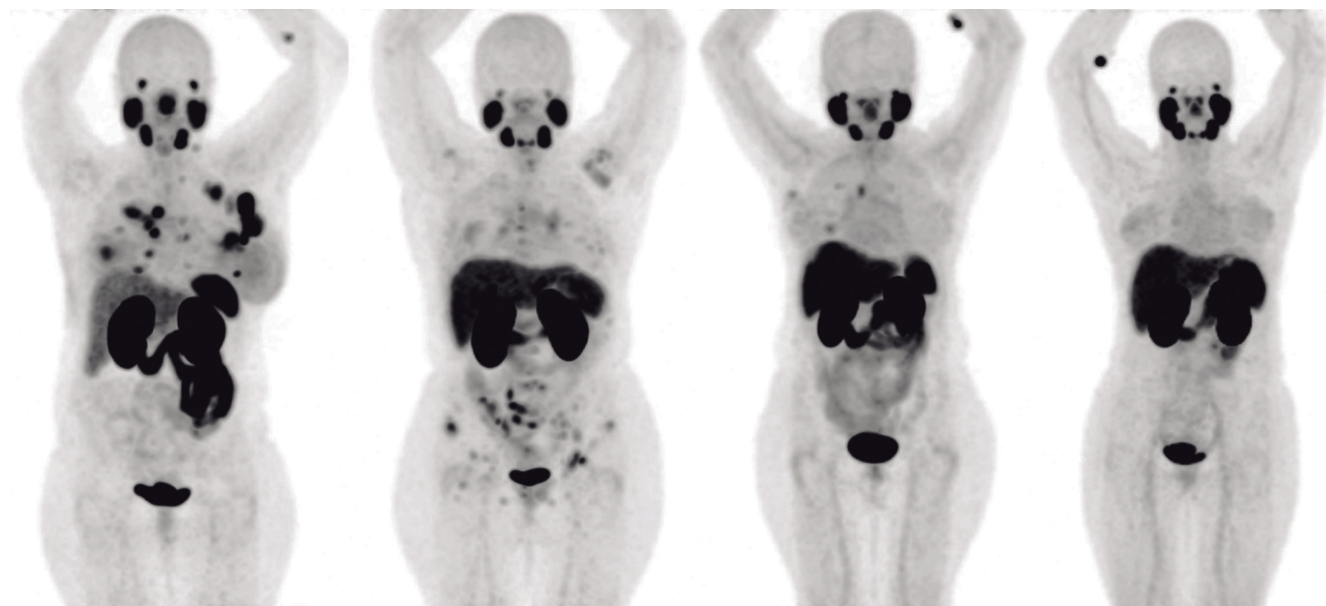
Há apenas dois estudos publicados que avaliaram o desempenho do PET-CT com PSMA-Ga68 quanto à detecção de lesões associadas ao câncer de mama. Sathekge *et al.*<sup>31</sup> avaliaram 19 mulheres com câncer de mama com idades entre 25 e 66 anos, independentemente do tipo de doença, incluindo casos de recidiva locorregional, doença metastática e tumores positivos e negativos para receptor de progesterona. Os autores reportaram uma taxa de detecção de 84% de todas as lesões, sem diferença estatisticamente significativa da taxa

**TABELA 2** - Número de pacientes que apresentaram cada tipo de lesão de acordo com a localização anatômica e intensidade de captação tumoral (em SUV, em comparação com a captação hepática e esplênica)

LOCALIZAÇÃO ANATÔMICA	INTENSIDADE DE CAPTAÇÃO TUMORAL EM SUV (LESÃO/CAPTAÇÃO HEPÁTICA OU ESPLÊNICA)					TOTAL
	GRAU 0 (ATÉ 1,4)	GRAU 1 (1,4-2,9)	GRAU 2 (2,9-5,9)	GRAU 3 (5,9-8,9)	GRAU 4 (> 8,9)	
Recidiva local	1	-	-	1	-	1
Linfonodos locorregionais	1	-	-	-	1	1
Linfonodos à distância	1	-	1	1	-	2
Metástases ósseas	1	-	2	2	-	4
Metástases pulmonares	1	1	1	1	-	3
Metástases hepáticas	1	-	-	1	-	1



**Figura 2.** Imagens de corpo inteiro na projeção de máxima intensidade (MIP) demonstrando lesões com captação de PSMA-Ga68 em intensidade superior à captação hepática (A). A captação do traçador pode ser observada na mama e em linfonodos axilares (B), no esterno (C) e em linfonodos mediastinais anteriores (D)



**Figura 3. Aspecto da captação de PSMA-Ga68, em comparação à captação hepática, em imagens em MIP de quatro pacientes**

de detecção observada com PET-CT com FDG. Outro estudo retrospectivo, conduzido por Medina-Ornelas *et al.*<sup>32</sup>, comparou as taxas de detecção do PET-CT com PSMA-Ga68 com as do PET-CT com FDG, reportando uma sensibilidade de 84% e uma especificidade de 91,8% para o PET-CT com PSMA-Ga68 versus uma sensibilidade de 99,2% e uma especificidade de 93,6% para o PET-CT com FDG. Embora esse estudo tenha incluído pacientes com diferentes tipos de câncer de mama, os casos foram divididos de acordo com o tipo molecular do tumor. Interessantemente, foi observada uma taxa de detecção do PET-CT com PSMA-Ga68 estatisticamente significativa menor que a do PET-CT com FDG apenas para os subtipos luminal A e luminal B HER2 negativo, sem diferença para os subgrupos luminal B HER2 positivo, com hiperexpressão de HER2 e triplo negativo. Ademais, todas as lesões identificadas com PET-CT com FDG em pacientes com tumores triplo negativos foram identificadas pelo PET-CT com PSMA-Ga68. Esses achados reforçam a importância de abordar o câncer de mama como uma doença heterogênea não apenas do ponto de vista clínico, mas também molecular. Considerando tal heterogeneidade, o câncer de mama triplo negativo parece ter um perfil único quanto à expressão de PSMA, que é até 4,5 vezes maior quando comparado a outros

tipos de câncer de mama<sup>16</sup>, possivelmente devido a uma angiogênese mais intensa.

Outra questão que deve ser discutida é a possível diferença da expressão de PSMA por metástases quando comparadas a lesões primárias e locorregionais. No estudo de Sathegke *et al.*<sup>31</sup>, o SUV médio encontrado em metástases foi significativamente maior do que o encontrado em lesões primárias e em recidivas locais e linfonodais. Esse achado é condizente com um estudo de imuno-histoquímica conduzido por Kasoha *et al.*<sup>33</sup>, que reportou expressão maior de PSMA em lesões metastáticas comparadas a suas respectivas lesões primárias. Contudo, tal achado só foi observado na neovascularização das lesões e não nas células tumorais, o que reforça a hipótese de que o PSMA é mais relevante para a fisiopatologia da doença metastática do que para a do tumor primário. É importante considerar, contudo, que esse achado não foi observado por Medina-Ornelas *et al.*<sup>32</sup>, possivelmente por diferenças entre o desenho desse estudo e o de Sathegke *et al.*<sup>31</sup>. Elucidar esse ponto é crucial para o desenvolvimento do PET-CT com PSMA-Ga68, uma vez que é necessário identificar corretamente os pacientes que mais se beneficiariam com a técnica.

Também é necessário discutir as possíveis diferenças de captação do PSMA-Ga68 entre lesões em diferentes órgãos e tecidos. O estudo de Medina-Ornelas *et*

*al.*<sup>32</sup> não encontrou diferenças entre as taxas de detecção de metástases ósseas do PET-CT com PSMA-Ga68 e do PET-CT com FDG, independentemente do subtipo do tumor. Portanto, não foram mais encontradas diferenças nos subtipos luminal A e luminal B HER2 negativo. Esse achado, porém, pode estar relacionado ao baixo poder estatístico do estudo e ao fato de este não ter sido seu principal objetivo. O estudo de Sathegke *et al.*<sup>31</sup>, por sua vez, não avaliou diferenças na captação do PSMA-Ga68 de acordo com o sítio da lesão. Estudos de imuno-histoquímica, porém, sugerem que a expressão do PSMA varia entre diferentes sítios, como reportado por Kasoha *et al.*<sup>33</sup>, que encontraram maior expressão de PSMA na neovascularização (mas não em células tumorais) de metástases cerebrais, comparadas a lesões ósseas. Ademais, o estudo de imuno-histoquímica de Wernicke *et al.*<sup>13</sup> realizado com 92 pacientes encontrou uma taxa de positividade para PSMA de 74% na neovascularização de tumores de mama, taxa que subiu para 100% quando foram avaliadas somente as lesões metastáticas cerebrais. Nosso estudo encontrou uma captação mais intensa de PSMA-Ga68 em metástases hepáticas em comparação a ósseas e pulmonares, corroborando achados prévios de menor expressão de PSMA em metástases ósseas.

No entanto, este estudo apresenta limitações importantes. Inicialmen-



te, sua amostra é pequena, embora apenas outros dois estudos no mundo tenham analisado amostras maiores. Ademais, não foi realizada comparação entre o PET-CT com PSMA-Ga68 e outra técnica de imagem, como o PET-CT com FDG, o que não permitiu conduzir uma análise de sensibilidade e de especificidade. A ausência de outro método confirmatório também impossibilitou o controle de resultados falso-positivos, que já foram descritos com o uso de PET-CT com PSMA-Ga68, incluindo condições não malignas da mama, como ginecomastia e hiperplasia estromal pseudoangiomatosa<sup>34,35</sup>. Além disso, estudos já apontaram a captação de PSMA-Ga68 por lesões benignas como granulomas associados à sarcoidose, doença de Paget do osso, displasia fibrosa, fraturas em consolidação, amiloidose senil, entre outras<sup>36,37</sup>.

A despeito das limitações, este estudo indica que o PET-CT com PSMA-Ga68 é um exame seguro e bem tolerado, que apresentou boa captação por lesões metastáticas de câncer de mama. Esse achado, reportado pela primeira vez no Brasil, reforça o possível papel do PSMA na fisiopatologia do câncer de mama metastático, em especial em tumores triplo negativos. Este estudo abre caminho para pesquisas futuras sobre o uso do PSMA como alvo para terapia com radiofármacos, o que pode ser de grande valia para pacientes com câncer de mama triplo negativo, haja vista as limitadas opções terapêuticas atualmente disponíveis para esses casos<sup>18</sup>. Isso só será possível, contudo, se os pacientes forem adequadamente selecionados, considerando-se a heterogeneidade da doença, que inclui diferenças na biologia tumoral entre subtipos de tumor e o papel da angiogênese na progressão da doença. Uma vez esclarecidos esses pontos, será possível vislumbrar, seguindo o conceito do teragnóstico, o eventual uso do PET-CT com PSMA-Ga68 para selecionar pacientes que possam ser elegíveis a novas terapias-alvo, como a com PSMA-Lu177, que já demonstra resultados promissores no tratamento do câncer de próstata<sup>20</sup>.

## CONFLITO DE INTERESSES

Os autores não têm nenhum conflito de interesses a declarar.

## FONTE DE FINANCIAMENTO

IDS – Instituto de Diagnósticos Sorocaba (financiamento dos exames de PET-CT com PSMA-Ga68).

## INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP) - Sorocaba - SP

Endereço para correspondência:  
Rua Joubert Wey, 290 - CEP:18030-070 - Sorocaba - SP

Autor correspondente:  
Rodrigo de Almeida  
almeida.rodrigol@yahoo.com.br

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. INCA estima 704 mil casos de câncer por ano no Brasil até 2025 [Internet]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva; 2022 [citado em 06/03/2022]. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa>.
- [2] Song JL, Chen C, Yuan JP, Sun SR. Progress in the clinical detection of heterogeneity in breast cancer. *Cancer Med*. 2016; 5(12):3475-3488.
- [3] Salles MA, Cúrcio VS, Perez AA, Gomes DS, Gobbi H. Contribuição da imuno-histoquímica na avaliação de fatores prognósticos e preditivos do câncer de mama e no diagnóstico de lesões mamárias. *J Bras Patol e Med Lab*. 2009; 45(3):213-222.
- [4] Lumachi F, Santeufemia DA, Basso SM. Current medical treatment of estrogen receptor-positive breast cancer. *World J Biol Chem*. 2015; 6(3):231-239.
- [5] Kunte S, Abraham J, Montero AJ. Novel HER2-targeted therapies for HER2-positive metastatic breast cancer. *Cancer*. 2020; 126(19):4278-4288.
- [6] Reis-Filho JS, Westbury C, Pierga J. The impact of expression profiling on prognostic and predictive testing in breast cancer. *J Clin Pathol*. 2006; 59(3):225-231.
- [7] Pfannenberger C, Gueckel B, Wang L, Gatidis S, Olthof SC, Vach W *et al*. Practice-based evidence for the clinical benefit of PET/CT—results of the first oncologic PET/CT registry in Germany. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019; 46(1):54-64.
- [8] Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, Holland-Letz T, Linhart HG, Eder M *et al*. PET imaging with a [68Ga] gallium-labelled PSMA

ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013; 40(4):486-495.

[9] Perera M, Papa N, Roberts M, Williams M, Udovich C, Vela I *et al*. Gallium-68 prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in advanced prostate cancer—updated diagnostic utility, sensitivity, specificity, and distribution of prostate-specific membrane antigen-avid lesions: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2020; 77(4):403-417.

[10] Kunikowska J, Bartosz K, Leszek K. Glioblastoma multiforme: another potential application for 68 Ga-PSMA PET/CT as a guide for targeted therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018; 45(5):886-887.

[11] Fragomeni RAS, Amir T, Sheikhbaheei S, Harvey SC, Javadi MS, Solnes LB *et al*. Imaging of nonprostate cancers using PSMA-targeted radiotracers: rationale, current state of the field, and a call to arms. *J Nucl Med*. 2018; 59(6):871-877.

[12] Verburg FA, Krohn T, Heinzel A, Mottaghy FM, Behrendt FF. First evidence of PSMA expression in differentiated thyroid cancer using [68Ga] PSMA-HBED-CC PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015; 42(10):1622-1623.

[13] Wernicke AG, Varma S, Greenwood EA, Christos PJ, Chao KSC, Liu H *et al*. Prostate-specific membrane antigen expression in tumor-associated vasculature of breast cancers. *Apmis*. 2014; 122(6):482-489.

[14] Haffner MC, Kronberger IE, Ross JS, Sheehan CE, Zitt M, Mühlmann G *et al*. Prostate-specific membrane antigen expression in the neovasculature of gastric and colorectal cancers. *Hum Pathol*. 2009; 40(12):1754-1761.

[15] Bertagna F, Albano D, Giovannella L, Bonacina M, Durmo R, Giubbini R, *et al*. 68Ga-PSMA PET thyroid incidentalomas. *Hormones*. 2019; 18(2):145-149.

[16] Tolkach Y, Gevensleben H, Bundschuh R, Koyun A, Huber D, Kehrner C *et al*. Prostate-specific membrane antigen in breast cancer: a comprehensive evaluation of expression and a case report of radionuclide therapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2018; 169(3):447-455.

[17] Ribatti D, Nico B, Ruggieri S, Tamma R, Simone G, Mangia A. Angiogenesis and antiangiogenesis in triple-negative breast cancer. *Transl Oncol*. 2016; 9(5):453-457.

[18] Morgenroth A, Tinkir E, Vogt AT, Sankaranarayanan RA, Baazaoui F, Mottaghy FM. Targeting of prostate-specific membrane antigen for radio-ligand therapy of triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2019; 21(1):1-11.

[19] Kratochwil C, Giesel FL, Eder M, Afshar-Oromieh A, Benešová M, Mier W *et al*. [177Lu]

- Lutetium-labelled PSMA ligand-induced remission in a patient with metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015; 42(6):987–988.
- [20] Sartor O, De Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K *et al*. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2021; 385(12):1091-1103.
- [21] Marin JFG, Nunes RF, Coutinho AM, Zaniboni EC, Costa LB, Barbosa FG *et al*. Theranostics in Nuclear Medicine: Emerging and Re-emerging Integrated Imaging and Therapies in the Era of Precision Oncology. *Radiographics*. 2020; 40(6):1715-1740.
- [22] Zetter BR. Angiogenesis and tumor metastasis. *Annu Rev Med*. 1998; 49(1):407-424.
- [23] Bertagna F, Albano D, Cerudelli E, Gazzilli M, Tomasini D, Bonù M *et al*. Radiolabelled PSMA PET/CT in breast cancer. A systematic review. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2020; 23(1):32-35.
- [24] Polverari G, Ceci F, Calderoni L, Cervati V, Farolfi A, Castellucci P *et al*. Male Breast Cancer Detected by 68 Ga-PSMA-11 PET/CT in a Patient With Prostate Cancer With Pelvic Lymph Node Metastasis. *Clin Genitourin Cancer*. 2019; 17(2):154-156.
- [25] Kumar R, Mittal BR, Bhattacharya A, Singh H, Singh SK. Synchronous Detection of Male Breast Cancer and Prostatic Cancer in a Patient With Suspected Prostatic Carcinoma on 68Ga-PSMA PET/CT Imaging. *Clin Nucl Med*. 2018; 43(6):431-432.
- [26] Malik D, Kumar R, Mittal BR, Singh H, Bhattacharya A, Singh SK. 68Ga-Labeled PSMA Uptake in Nonprostatic Malignancies: Has the Time Come to Remove “PS” From PSMA? *Clin Nucl Med*. 2018; 43(7):529-532.
- [27] Medina-Ornelas SS, García-Pérez FO, Medel-Gamez C, Paredes-Amoroto E. Metástasis cerebral única, evidenciada mediante PET/TC con 68Ga-PSMA en recurrencia de cáncer de mama. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2018; 37(1):61-62.
- [28] Parihar AS, Mittal BR, Sood A, Basher RK, Singh G *et al*. 68Ga-Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT and 18F-FDG PET/CT of Primary Signet Ring Cell Breast Adenocarcinoma. *Clin Nucl Med*. 2018; 43(11):e414–e416.
- [29] Passah A, Arora S, Damle NA, Tripathi M, Bal C, Subudhi TK *et al*. 68Ga-Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT in Triple-Negative Breast Cancer. *Clin Nucl Med*. 2018; 43(6):460-461.
- [30] Sathekge M, Modiselle M, Vorster M, Mokgoro N, Nyakale N, Mokale B *et al*. 68Ga-PSMA imaging of metastatic breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015; 42(9):1482-1483.
- [31] Sathekge M, Lengana T, Modiselle M, Vorster M, Zeevaart JR, Maes A *et al*. 68Ga-PSMA-HBED-CC PET imaging in breast carcinoma patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017; 44(4):689-694.
- [32] Medina-Ornelas S, García-Pérez F, Estrada-Lobato E, Ochoa-Carrillo F. 68Ga-PSMA PET/CT in the evaluation of locally advanced and metastatic breast cancer, a single center experience. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2020; 10(3):135-142.
- [33] Kasoha M, Unger C, Solomayer EF, Bohle RM, Zaharia C, Khreich F *et al*. Prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in breast cancer and its metastases. *Clin Exp Metastasis*. 2017; 34(8):479-490.
- [34] Sasikumar A, Joy A, Nair BP, Pillai MRA, Madhavan J. False positive uptake in bilateral gynecomastia on 68Ga-PSMA PET/CT scan. *Clin Nucl Med*. 2017; 42(9):e412-e414.
- [35] Malik D, Basher RK, Mittal BR, Jain TK, Bal A, Singh SK. 68Ga-PSMA expression in pseudoangiomatous stromal hyperplasia of the breast. *Clin Nucl Med*. 2016; 42(1):58–60.
- [36] Sheikhbaheei S, Afshar-Oromieh A, Eiber M, Solnes LB, Javadi MS, Ross AE *et al*. Pearls and pitfalls in clinical interpretation of prostate-specific membrane antigen (PSMA)-targeted PET imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017; 44(12):2117-2136.
- [37] Kinoshita Y, Kuratsukuri K, Landas S, Imaida K, Rovito PM, Wang CY *et al*. Expression of prostate-specific membrane antigen in normal and malignant human tissues. *World J Surg*. 2006; 30(4):628–636.



# INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2: UM ESTUDO DA SOROPREVALÊNCIA

## *Hepatitis C Virus Infection in Patients with Diabetes Mellitus Type 2: a Seroprevalence Study*

Sabrina Gesteira de Souza<sup>1</sup> | Karina Yara Martins<sup>2</sup> | Juliano Machado de Oliveira<sup>3</sup> | Lize Vargas Ferreira<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Graduada em Medicina pela Universidade Federal de Juiz de Fora

<sup>2</sup> Residente em Clínica Médica na Universidade Federal de Viçosa

<sup>3</sup> Professora do curso de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora

Data de submissão: 27/01/2020 | Data de aprovação: 23/11/2021

### RESUMO

**Objetivos:** Avaliar a soroprevalência da infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) nos pacientes com diabetes atendidos no ambulatório de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF). **Métodos:** Trata-se de estudo transversal, no qual foi avaliada amostra por conveniência de 145 pacientes com DM2. Foram coletados também dados demográficos, clínicos e antropométricos e realizou-se a testagem dos anticorpos anti-VHC. **Resultados:** Foi identificada soropositividade para VHC em 2,76% dos pacientes estudados, com um intervalo de confiança de 95% igual a [1,07%, 6,87%]. A única outra variável que apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos com sorologia para VHC positiva ou negativa foi a medida da cintura abdominal, que foi maior no grupo VHC positivo. **Conclusão:** Considerando-se o potencial de pior evolução da hepatite C quando há DM2 associado, bem como o pior controle glicêmico nos pacientes infectados pelo VHC, sugere-se realizar rastreamento dessa infecção viral nos pacientes com DM2, por meio de sorologias de rotina, o que é factível no âmbito da Atenção Primária à Saúde.

**Palavras-chave:** Diabetes mellitus. Hepatite C. Resistência à insulina.

**DOI:** 10.5935/2763-602X.20220005

### INTRODUÇÃO

A Hepatite C é uma das causas mais comuns de doença hepática crônica em todo o mundo<sup>1</sup>. É causada pelo vírus da hepatite C (VHC), um integrante da família *Flaviviridae*, a mesma do vírus do dengue e da febre amarela. O boletim epidemiológico sobre hepatites virais, elaborado pelo Ministério da Saúde (MS)

em 2021, reportou uma taxa de detecção de casos confirmados de hepatite C de 4,4 por 100 mil habitantes no Brasil<sup>2</sup>. Modelos matemáticos, por sua vez, estimam que 0,7% da população brasileira entre 15 e 69 anos de idade tenha soropositividade para VHC<sup>3</sup>, enquanto a soroprevalência mundial é estimada em 1.4%<sup>4</sup>.

As manifestações clínicas da hepatite

C apresentam grande variação individual, podendo evoluir, em muitos casos, para cirrose e câncer hepático. Como habitualmente a doença apresenta longo período assintomático, em muitas ocasiões, o diagnóstico é realizado somente em estágios avançados da doença. Justamente por isso, estima-se que 80% dos indivíduos no mundo infectados com o

VHC desconheçam seu status sorológico<sup>5</sup>. Essa taxa depende da testagem pois, nos países com mais recursos e, portanto, em que mais pessoas são testadas, esse número cai para 54%. Em contrapartida, chega a 92% nos países mais pobres<sup>6</sup>.

O advento de tratamentos que permitem a cura da hepatite C fez com que a Organização Mundial da Saúde (OMS) estipulasse a meta de erradicar a doença até o ano de 2030<sup>7</sup>. No entanto, um dos obstáculos ao tratamento é justamente a identificação e diagnóstico dos casos assintomáticos, o que reforça a necessidade de melhores programas de rastreamento<sup>6</sup>. No Brasil, o MS atualmente recomenda que sejam testadas todas as pessoas com mais do que 40 anos ao menos uma vez na vida. Alguns grupos com maior risco para a doença, por sua vez, devem ser testados independentemente da idade e mais frequentemente. É o caso, por exemplo, de pessoas em situação de rua, profissionais do sexo, profissionais da saúde e homens que fazem sexo com homens, entre outros<sup>8</sup>.

Estudos prévios vêm apontando que o risco de infecção pelo VHC em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é maior. Uma meta-análise que incluiu 78.051 indivíduos reportou uma razão de chances estatisticamente significativa de 3,5 para a infecção pelo VHC em pacientes com DM2 quando comparados a pacientes não-diabéticos<sup>9</sup>. Outros estudos também têm demonstrado a via contrária de associação. Uma meta-análise que incluiu 34 estudos identificou que pacientes com infecção pelo VHC apresentam uma razão de chances estatisticamente significativa de 1,68 para também terem o diagnóstico de DM2, quando comparados a pacientes sem a infecção pelo vírus. Estudos prospectivos também vão na mesma linha, indicando um risco 67% maior de pacientes com VHC desenvolverem DM2<sup>10</sup>. Diante desses achados, portanto, muitos autores consideram que a associação entre as duas doenças seja bidirecional<sup>11</sup>.

Os mecanismos fisiopatológicos pelos quais muitos pacientes com VHC desenvolvem DM2 não estão totalmente estabelecidos<sup>12</sup>. Hipóteses sugerem que o VHC seja capaz de alterar a sinalização celular da insulina, levando à resistência ao hormônio e impedindo que regule o metabolismo da glicose<sup>13-15</sup>. Outros

possíveis mecanismos seriam menor secreção de insulina e desregulação da produção hepática de glicose<sup>12</sup>. Não obstante se desconheça o mecanismo, sabe-se que pacientes com VHC e resistência à insulina (RI) tendem a evoluir mais rapidamente para o quadro de cirrose hepática e para o carcinoma hepatocelular (CHC)<sup>16</sup>. Além disso, nos pacientes com cirrose avançada, o DM2 aumenta de quatro a cinco vezes o risco de câncer hepático, levando a piores desfechos<sup>17</sup>.

Diante de tais evidências, é possível concluir que pacientes com DM2 devem ser considerados um grupo com características clínicas e epidemiológicas específicas quanto à infecção pelo VHC tanto pelo risco maior da infecção quanto pelos desfechos piores mais frequentemente observados nesse grupo. Assim, estratégias de testagem e rastreamento devem considerar essas questões, ainda mais levando-se em conta o alto número de pacientes que desconhecem seu status, mas que correm o risco de um eventual diagnóstico tardio levando a desfechos piores. O presente estudo busca, assim, estudar a soroprevalência da infecção pelo VHC nos pacientes diabéticos atendidos no ambulatório de DM2 do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF). Com isso, busca-se realizar um diagnóstico epidemiológico que possa contribuir para futuras políticas públicas de saúde que busquem aprimorar o diagnóstico do VHC, de forma a identificar casos não diagnosticados e ampliar a oferta de tratamento.

## MÉTODOS

Trata-se de estudo transversal, no qual foi avaliada amostra por conveniência de 145 pacientes com DM2, após parecer favorável do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HU-UFJF, sob Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) nº 76969417.3.0000.5133.

Todos os pacientes com DM2 atendidos de setembro de 2017 a março de 2018 no ambulatório de Endocrinologia do HU-UFJF – Centro de Atenção em Saúde (HU/CAS), no município de Juiz de Fora – MG, foram convidados a realizar teste rápido de rastreamento para VHC, após a consulta.

O prontuário médico foi revisado para a coleta de dados demográficos (sexo e idade), clínicos (tempo desde o diagnóstico do DM2, níveis de hemoglobina gli-

cada (HbA1c), colesterol total, HDL, LDL, triglicerídeos, aspartato aminotransferase/AST e alanina aminotransferase/ALT) e antropométricos (peso, altura, índice de massa corporal - IMC - e circunferência da cintura). A circunferência da cintura foi medida na linha média entre o rebordo costal e a borda superior da crista ilíaca, no momento da testagem para VHC.

A testagem dos anticorpos anti-VHC foi por meio do kit Alere VHC (produzido por SD-65, República da Coreia e importado por Alere SA), com sensibilidade diagnóstica de 99,4% e especificidade de 99,7%<sup>18,19</sup>. Trata-se de um teste qualitativo, imunocromatográfico, de uso único e descartável, que fornece resultados visuais em 20 minutos para detecção do anticorpo anti-VHC.

O software Microsoft Excel 2016 foi usado para tabular os dados e para obter estatísticas descritivas e a soroprevalência da infecção pelo VHC na amostra. O teste t de Student unicaudal com dois grupos independentes foi usado para comparar os pacientes que tiveram sorologia positiva àqueles com sorologia negativa quanto às variáveis clínicas, demográficas e antropométricas, com a hipótese de que pacientes soropositivos apresentam piores parâmetros metabólicos.

A taxa de soroprevalência obtida foi então utilizada para calcular o intervalo de confiança (IC) a 95% para a taxa de soroprevalência estimada na população com características semelhantes (pacientes com DM2 em tratados em ambulatório). Para isso foi utilizado o método do score de Wilson, uma vez que este é mais apropriado para amostras cujas proporções observadas são pequenas<sup>20</sup>.

## RESULTADOS

Foram incluídos 145 pacientes que realizaram o teste rápido para pesquisa de anticorpos anti-VHC. Nenhum paciente recusou a realização do teste ou a assinatura do TCLE e, portanto, não houve pacientes excluídos. A maioria da amostra era do sexo feminino (66,2%), com idade média de 61 anos, variando de 49 a 73 anos. Foi identificada soropositividade para VHC em 2,76% dos pacientes estudados, com um IC de 95% igual a [1,07%, 6,87%]. O tempo médio desde o diagnóstico do DM2 foi de 10,9 anos  $\pm$  8,44.

A média dos níveis de HbA1c na amostra total foi de 7,6%  $\pm$  1,88%. Quanto ao

perfil lipídico, foram encontrados níveis médios de colesterol total equivalentes a 174,2 mg/dL; de HDL iguais a 45,2 mg/dL e de LDL de 95,9 mg/dL. A média dos níveis de triglicerídeos foi de 170,5 mg/dL. Em relação às enzimas hepáticas, foram obtidos níveis médios de AST de 26,5 mg/

dL e de ALT de 29,5 mg/dL. O IMC médio encontrado foi  $31,7 \text{ Kg/m}^2 \pm 7,00$ .

A única característica que apresentou diferença significativa entre os pacientes soropositivos para anti-VHC comparados aos soronegativos foi a medida da circunferência abdominal, maior no grupo com

teste positivo (média = 116,5 cm, desvio-padrão = 2,12 cm) em comparação com o grupo soronegativo (média = 106,4 cm, desvio-padrão = 14,47 cm);  $t(143) = 2,405$ ,  $p = 0,009$ . A Tabela 1 resume os achados clínico-demográficos da amostra inteira, bem como os de cada grupo.

**TABELA 1** - Características clínico-demográficas da amostra total de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 avaliados e daqueles soropositivos e soronegativos para o vírus da hepatite C

CARACTERÍSTICA	TOTAL (N=145)		VHC POSITIVO (N=3)		HCV NEGATIVO (N=142)	
SEXO (M:F)	49 (33,8%):96 (66,2%)		1 (33,3%):2 (66,7%)		48 (33,8%):94 (66,2%)	
CARACTERÍSTICA	TOTAL (N=145)		VHC POSITIVO (N=3)		HCV NEGATIVO (N=142)	
	Média	Desvio-padrão	Média	Desvio-padrão	Média	Desvio-padrão
Idade (anos)	61,4	12,07	74,7	22,03	61,1	11,75
Tempo de diagnóstico de DM (anos)	10,9	8,44	5,0	4,24	11,0	8,46
Hemoglobina glicada % (HbA1c)	7,6	1,88	8,6	1,91	7,6	1,88
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	31,7	7,00	31,5	2,81	31,7	7,07
Circunferência abdominal (cm)	106,6	14,39	<b>116,5*</b>	2,12	<b>106,4*</b>	14,47
Colesterol total (mg/dL)	174,2	43,41	191,0	56,57	173,9	43,41
Triglicérides (mg/dL)	170,5	107,37	100,5	33,23	171,2	107,49
HDL (mg/dL)	45,2	13,22	74,0	22,63	44,7	12,63
LDL (mg/dL)	95,9	5,52	111,5	75,66	95,7	35,08
AST (mg/dL)	26,5	12,51	37,5	28,99	31,3	51,77
ALT (mg/dL)	29,5	15,55	27,0	2,83	34,6	53,77

DM: diabetes mellitus; IMC: índice de massa corporal; HDL: colesterol de alta densidade; LDL: colesterol de baixa densidade; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase.

\*  $p = 0,009$

## DISCUSSÃO

Neste estudo, encontrou-se uma taxa de soropositividade para VHC em pacientes com DM2 em acompanhamento ambulatorial de 2,76% (IC de 95%: 1,07% – 6,87%). Esse achado, obtido no serviço de Endocrinologia e Metabologia do HU-UJF, é quase numericamente o dobro da prevalência estimada pela OMS na população mundial, de 1,4%, com um IC de 95% reportado igual a [1,2%, 1,5%]<sup>4</sup>. Contudo, não é possível concluir que a taxa de soropositividade na população de pacientes com DM2 com características semelhantes seja estatisticamente maior do que a prevalência global reportada pela OMS, devido à sobreposição dos respectivos IC. Em relação à prevalência na população brasileira, por sua vez, a taxa encontrada neste estudo foi quase quatro vezes maior do que aquela encontrada em uma grande amostra de 484.300 pacientes que se submeteram ao teste rápido para o VHC, que foi de 0,76%. O mesmo estudo utilizou um modelo matemático para extrapolar o achado para uma estimativa para a população brasileira total, considerando outras variáveis. Foi obtida uma prevalência estimada de 0,7%<sup>4</sup>, valor não contido no IC encontrado para a amostra deste estudo. Embora não tenha sido reportado um IC para o estudo populacional brasileiro, esse achado indica que a soropositividade na população geral no Brasil é menor do que a observada em pacientes com DM2 em tratamento ambulatorial, considerando-se as limitações deste estudo.

Outro achado que se destacou nessa amostra foi a alta prevalência de fenótipos clínicos associados a RI. Além de terem DM2 de longa data, a maioria dos pacientes também apresentava obesidade centrípeta e dislipidemia, embora, em média, seu controle glicêmico fosse razoável (HbA1c média: 7,6%). Contudo, essas variáveis não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos com sorologia para VHC positiva ou negativa, com exceção da medida da cintura abdominal, que foi maior no grupo VHC positivo. Esse achado em particular é interessante, pois se alinha aos resultados de um estudo caso-controle realizado em Taiwan, que também encontrou maior prevalência de elevação da circunferência abdominal em pacientes soropositivos para VHC em relação aos contro-

les<sup>21</sup>. Outro estudo que avaliou o índice de adiposidade visceral – outra forma de se estimar a quantidade de gordura visceral – em pacientes com hepatite C encontrou associação dessa medida com os graus de esteatose e de necroinflamação hepáticas, assim como com maior carga viral do VHC, independentemente da RI. Os autores sugerem que o achado reflete disfunção, nos pacientes com hepatite C, do tecido adiposo, que exerceria um papel direto na fisiopatologia da infecção. Isso seria mediado por funções endócrinas e imunológicas do tecido adiposo, sobre o qual o VHC poderia agir ao favorecer a produção de citocinas pró-inflamatórias<sup>22</sup>. Além disso, achados que indicam maior adiposidade – como maior massa de gordura corporal e maiores níveis de esteatose hepática – também se associaram à presença e mais rápida progressão de fibrose hepática em pacientes infectados pelo VHC, assim como maior resistência do vírus à terapia antiviral com interferon. Acredita-se, diante desses achados, que o tecido adiposo pode propiciar a progressão da infecção pelo VHC, possivelmente por mecanismos imunológicos como a disfunção de células T decorrente de resistência à leptina<sup>23</sup>.

A alta prevalência de RI e DM2 em portadores de VHC já foi amplamente estudada, assim como a associação contrária<sup>9,10</sup>. Portanto, entende-se que a associação entre o VHC e DM2 seja bidirecional, ou seja, a infecção pelo VHC pode predispor ao quadro de DM2 e agravá-lo, mas a RI também pode por si só levar a uma piora da evolução e do prognóstico da infecção<sup>11</sup>. Essa hipótese é corroborada por estudos que demonstraram que pacientes com DM2 infectados pelo VHC apresentam maior incidência de complicações decorrentes do DM2, o que reforça a importância do rastreamento do VHC nessa população<sup>24</sup>. Nessa linha, estudos também reportaram redução dos níveis de HbA1c em pacientes que atingiram supressão viral após tratamento com antivirais de ação direta contra o VHC<sup>25</sup>.

O mecanismo fisiopatológico exato que medeia a RI associada à infecção pelo VHC, contudo, não é completamente estabelecido. Uma das hipóteses postula que o VHC tenha uma ação direta sobre os hepatócitos levando à diminuição da expressão do receptor de insulina, bem como a um aumento de sua degra-

dação e à fosforilação de seus resíduos de serina, o que teria como resultado a resistência ao hormônio. Além disso, outra hipótese sugere uma ação indireta do VHC, pela indução de citocinas inflamatórias como o Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- $\alpha$ ) e a Interleucina 6 (IL-6), que promovem a ativação de cascatas moleculares que levam à RI<sup>24,26,27</sup>. Ainda, também há indícios de que proteínas do VHC, como a NS5A (HCV *nonstructural protein 5A*) induza a expressão dos genes das enzimas fosfoenolpiruvato carboxiquinase e glicose 6-fosfatase, que compõem a via da neoglicogênese e, portanto, levam a um aumento da glicemia<sup>27-29</sup>.

Outro ponto que merece atenção é a influência da RI e do DM2 nos desfechos clínicos dos pacientes com hepatite C. Estudos apontam que pacientes com hepatite C diabéticos, com ou sem cirrose, quando comparados aos não diabéticos, apresentam piores desfechos clínicos, tais como o risco de desenvolver CHC<sup>17,30</sup>. Naqueles com cirrose, por sua vez, há um aumento do risco de desenvolver ascite, insuficiência renal e infecções bacterianas<sup>17</sup>. O uso de metformina, por sua vez, se associou a uma menor incidência de CHC, transplante hepático e morte decorrente de complicações hepáticas nos pacientes infectados pelo VHC com DM2 e cirrose<sup>31</sup>. Ademais, a presença de RI pode impactar negativamente o tratamento do VHC, uma vez que estudos demonstraram uma menor taxa de supressão viral nesses pacientes após tratamento com ribavirina e alfapeginterferona, que eram o tratamento de escolha do VHC até poucos anos atrás<sup>32</sup>. A associação de metformina a esse tratamento, no entanto, melhorou não apenas a RI como também aumentou a taxa de supressão viral sustentada<sup>33</sup>.

Mais recentemente, novas drogas que têm ação antiviral direta foram aprovadas para o tratamento do VHC. Elas são capazes de erradicar o vírus na maior parte dos casos, independentemente da presença de RI antes do tratamento<sup>34</sup>. Porém, mesmo que esses medicamentos permitam atingir a erradicação completa e sustentada do vírus, o DM2 ainda parece influenciar negativamente os desfechos clínicos. Isso é sugerido por um estudo com 33 mil pacientes infectados pelo VHC, nos quais a presença de DM2 antes do tratamento com antivirais de ação direta se associou a uma maior



mortalidade e desfechos hepáticos negativos (cirrose e descompensações) mesmo após a supressão viral sustentada. Naqueles com cirrose já antes do tratamento, a presença de DM2 se associou ao desenvolvimento de CHC, apesar da supressão viral<sup>35</sup>. Assim, apesar de estudos também demonstrarem que erradicar o vírus reduz a RI e também leva ao melhor controle do DM<sup>34</sup>, o clínico deve se manter vigilante quanto a pacientes com essa comorbidade, mesmo após a supressão viral<sup>35</sup>. Por fim, a importância de se diagnosticar e de se tratar o DM2 nesses pacientes é reforçada por achados que apontam que a metformina reduz o risco de CHC após o tratamento antiviral bem-sucedido<sup>36</sup>.

Este estudo tem limitações que devem ser discutidas. Primeiramente, a amostra é pequena, se levada em conta a prevalência esperada por VHC nessa população, com base na literatura prévia. Isso pode ter resultado em baixo poder estatístico, prejudicando a detecção de eventual diferença estatisticamente significativa entre a prevalência de VHC na amostra e sua prevalência estimada na população geral, segundo dados da OMS. No entanto, os achados deste estudo, ainda que não sejam estatisticamente significativos, são compatíveis com uma metanálise prévia que aponta uma razão de chances de 3,5 para o diagnóstico de hepatite C em pacientes diabéticos em relação a controles<sup>9</sup>. Essa limitação também comprometeu o poder para detectar eventuais diferenças em outros parâmetros laboratoriais, embora tenha sido observado um achado interessante envolvendo a adiposidade visceral nos pacientes diabéticos. A falta de outros dados na amostra também impediu a avaliação de outros parâmetros que poderiam ser abordados, como grau de fibrose hepática e carga viral. Ainda, utilizou-se um teste rápido sorológico para o diagnóstico da infecção, que, apesar da boa especificidade e sensibilidade<sup>18</sup>, foi confirmado por outro método. Há, portanto, o risco de falsos positivos e negativos. Por fim, o desenho transversal do estudo não permite tecer maiores conclusões acerca de eventuais relações de causalidade entre as variáveis avaliadas.

Em suma, este estudo reforça a importância do rastreamento da hepatite C em pacientes com DM2, visto que, em uma

amostra aleatória, 2,76% dos participantes, cujo status sorológico era até então desconhecido, testaram positivo para VHC. É fato que o objetivo primário do tratamento da hepatite C é erradicar o vírus do organismo e, com isso, reduzir a ocorrência de complicações decorrentes da doença hepática crônica, a transmissibilidade do vírus e também suas comorbidades. Atualmente, existem alternativas terapêuticas com grande eficácia e menos efeitos colaterais, que facilitam atingir tais objetivos e até mesmo permitem vislumbrar a erradicação da hepatite C até 2030<sup>3</sup>. Contudo, é necessário almejar não apenas tais desfechos, mas também maior sobrevida com melhor qualidade de vida para o paciente. Para isso, é necessário ir além da erradicação do VHC, pois, conforme discutido, outras alterações sistêmicas, em especial o DM2, se associam a complicações e menor sobrevida, mesmo diante da supressão viral total<sup>34</sup>. Dessa forma, este estudo chama a atenção para a importância do rastreamento de rotina do DM2 no portador de VHC, visando o diagnóstico e tratamento precoces, o que é factível no âmbito da atenção primária, incluindo em indivíduos com função hepática normal.

## CONFLITO DE INTERESSES

Os autores não têm nenhum conflito de interesses a declarar.

## FONTE DE FINANCIAMENTO

Esta pesquisa não recebeu financiamento externo.

## INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brasil

Endereço para correspondência:

Rua Chanceler Oswaldo Aranha, 135, 201  
CEP: 36025-007 – Juiz de Fora, MG, Brasil

Autora correspondente:

Lize Vargas Ferreira  
lize.vf@gmail.com

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[1] Castro R, Perazzo H, Grinsztajn B, Veloso VG, Hyde C. Chronic Hepatitis C: An Overview of Evidence on Epidemiology and Management from a Brazilian Perspective. *Int J Hepatol*.

2015; 2015:852968.

[2] Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico - Hepatites Virais - Número Especial [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2021 [citado em 17/12/2022]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-contenido/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2021/boletim-epidemiologico-de-hepatite-2021.pdf>.

[3] Benzaken AS, Girade R, Catapan E, Pereira GFM, Almeida ECD, Vivaldini S *et al*. Hepatitis C elimination by 2030 is feasible in Brazil: a mathematical modelling approach. *Braz J Infect Dis*. 2019; 23(3):182-190.

[4] World Health Organization. WHO estimates of the prevalence and incidence of hepatitis C virus infection by WHO region, 2015 [Internet]. Genebra, Suíça: Organização Mundial da Saúde; 2017 [citado em 17/12/2022]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277005/WHO-CDS-HIV-18.46-eng.pdf>.

[5] World Health Organization. WHO Global Hepatitis Report, 2017 [Internet]. Genebra, Suíça: Organização Mundial da Saúde; 2017 [citado em 17/12/2022]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1082595/retrieve>.

[6] Roudot-Thoraval F. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2021; 45(3):101596.

[7] World Health Organization. Global health sector strategies on, respectively, HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections for the period 2022-2030 [Internet]. Genebra, Suíça: Organização Mundial da Saúde; 2022 [citado em 17/12/2022]. Disponível em: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hq-hiv-hepatitis-and-stis-library/full-final-who-ghss-hiv-vh-sti\\_1-june2022.pdf](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hq-hiv-hepatitis-and-stis-library/full-final-who-ghss-hiv-vh-sti_1-june2022.pdf).

[8] Ministério da Saúde. Hepatites Virais - Rastreamento/diagnóstico [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2022 [citado em 17/12/2022]. Disponível em: <https://linhasdecuidado.saude.gov.br/portal/hepatites-virais/unidade-de-atencao-primaria/rastreamento-diagnostico>.

[9] Guo X, Jin M, Yang M, Liu K, Li JW. Type 2 diabetes mellitus and the risk of hepatitis C virus infection: a systematic review. *Sci Rep*. 2013; 18(3):1-8.

[10] White DL, Ratzliff V, El-Serag HB. Hepatitis C infection and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2008; 49(5):831-844.

[11] Hammerstad SS, Grock SF, Lee HJ, Hasham A, Sundaram N, Tomer Y. Diabetes and hepatitis C: a two-way association. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015; 6:134.

[12] Bahtiyar G, Shin JJ, Aytaman A, Sowers JR, McFarlane SI. Association of diabetes and he-



- patitis C infection: epidemiologic evidence and pathophysiologic insights. *Curr Diab Rep*. 2004; 4(3):194-198.
- [13] Younossi ZM, Stepanova M, Nader F, Younossi Z, Elsheikh E. Associations of chronic hepatitis C with metabolic and cardiac outcomes. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 37(6):647-652.
- [14] Negro F. Insulin resistance and HCV: will new knowledge modify clinical management? *J Hepatol*. 2006; 45(4):514-519.
- [15] Vanni E, Bugianesi E, Saracco G. Treatment of type 2 diabetes mellitus by viral eradication in chronic hepatitis C: Myth or reality? *Dig Liver Dis*. 2016; 48(2):105-111.
- [16] Huang YW, Yang SS, Fu SC, Wang TC, Hsu CK, Chen DS *et al*. Increased risk of cirrhosis and its decompensation in chronic hepatitis C patients with new-onset diabetes: a nationwide cohort study. *Hepatology*. 2014; 60(3):807-814.
- [17] Elkrief L, Chouinard P, Bendersky N, Hage D, Larroque B, Babany G *et al*. Diabetes mellitus is an independent prognostic factor for major liver-related outcomes in patients with cirrhosis and chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2014; 60(3):823-831.
- [18] Gomide GPM, Melo CB, Santos VS, Salge VD, Camargo FC, Pereira GA *et al*. Epidemiological survey of hepatitis C in a region considered to have high prevalence: the state of Minas Gerais, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2019; 52:e20190202.
- [19] Mane A, Sacks J, Sharma S, Singh H, Tejada-Strop A, Kamili S *et al*. Evaluation of five rapid diagnostic tests for detection of antibodies to hepatitis C virus (HCV): A step towards scale-up of HCV screening efforts in India. *PLoS One*. 2019; 14(1):e0210556.
- [20] Wilson EB. Probable inference, the law of succession, and statistical inference. *J Am Stat Assoc*. 1927; 22(158):209-212.
- [21] Huang JF, Chuang WL, Yu ML, Yu SH, Huang CF, Huang CI *et al*. Hepatitis C virus infection and metabolic syndrome—a community-based study in an endemic area of Taiwan. *Kaohsiung J Med Sci*. 2009; 25(6):299-305.
- [22] Petta S, Amato M, Cabibi D, Camma C, Di Marco V, Giordano C *et al*. Visceral adiposity index is associated with histological findings and high viral load in patients with chronic hepatitis C due to genotype 1. *Hepatology*. 2010; 52(5):1543-1552.
- [23] McCullough AJ. Obesity and its nurturing effect on hepatitis C. *Hepatology*. 2003; 38(3):557-559.
- [24] Kaddai V, Negro F. Current understanding of insulin resistance in hepatitis C. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011; 5(4):503-516.
- [25] Lapumnuaypol K, Pisarcik D, Putthapiban P, Sukhumthamarat W, Wijarnpreecha K, Thongprayoon C *et al*. Direct-acting antiviral agents decrease haemoglobin A1c level in patients with diabetes infected with hepatitis C virus: A systematic review & meta-analysis. *Indian J Med Res*. 2020; 152(6):562-567.
- [26] Banerjee S, Saito K, Ait-Goughoulte M, Meyer K, Ray RB, Ray R. Hepatitis C virus core protein upregulates serine phosphorylation of insulin receptor substrate-1 and impairs the downstream akt/protein kinase B signaling pathway for insulin resistance. *J Virol*. 2008; 82(6):2606-2612.
- [27] Bose SK, Ray R. Hepatitis C virus infection and insulin resistance. *World J Diabetes*. 2014; 5(1):52-58.
- [28] Kuo YC, Chen IY, Chang SC, Wu SC, Hung TM, Lee PH *et al*. Hepatitis C virus NS5A protein enhances gluconeogenesis through upregulation of Akt/JNK-PEPCK signalling pathways. *Liver Int*. 2014; 34(9):1358-1368.
- [29] Deng L, Shoji I, Ogawa W, Kaneda S, Soga T, Jiang DP *et al*. Hepatitis C virus infection promotes hepatic gluconeogenesis through an NS5A-mediated, FoxO1-dependent pathway. *J Virology*. 2011; 85(17):8556-8568.
- [30] Dyal HK, Aguilar M, Bartos G, Holt EW, Bhuket T, Liu B *et al*. Diabetes Mellitus Increases Risk of Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis C Virus Patients: A Systematic Review. *Dig Dis Sci*. 2016; 61(2):636-645.
- [31] Nkontchou G, Cosson E, Aout M, Mahmoudi A, Bourcier V, Charif I *et al*. Impact of metformin on the prognosis of cirrhosis induced by viral hepatitis C in diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(8):2601-2608.
- [32] Romero-Gómez M, Vilorio MDM, Andrade RJ, Salmerón J, Diago M, Fernández-Rodríguez CM *et al*. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology*. 2005; 128(3):636-641.
- [33] Yu JW, Sun LJ, Zhao YH, Kang P, Yan BZ. The effect of metformin on the efficacy of antiviral therapy in patients with genotype 1 chronic hepatitis C and insulin resistance. *Int J Infect Dis*. 2012; 16(6):e436-e441.
- [34] Elhelbawy M, Abdel-Razek W, Alsebaey A, Hashim M, Elshenawy H, Waked I. Insulin resistance does not impair response of chronic hepatitis C virus to direct-acting antivirals, and improves with the treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019; 31(1):16-23.
- [35] Benhammou JN, Moon AM, Pisegna JR, Su F, Vutien P, Moylan CA *et al*. Nonalcoholic fatty liver disease risk factors affect liver-related outcomes after direct-acting antiviral treatment for hepatitis C. *Dig Dis Sci*. 2021; 66(7):2394-2406.
- [36] Tsai PC, Kuo HT, Hung CH, Tseng KC, Lai HC, Peng CY *et al*. Metformin reduces hepatocellular carcinoma incidence after successful antiviral therapy in patients with diabetes and chronic hepatitis C in Taiwan. *J Hepatol*. 2022; S0168-8278(22)03129-4.

# TUMOR FIBROSO SOLITÁRIO PLEURAL: UM RELATO DE CASO

## *Pleural Solitary Fibrous Tumor: a Case Report*

Vítor Scalone Netto<sup>1</sup> | Carolina De Alcantara R.C.da Nave<sup>1</sup> | Rafaela Amatuzy<sup>2</sup> | Enrico Fortunato<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Acadêmicos de medicina do Centro Universitário São Camilo – CUSC

<sup>2</sup> Médica residente de Clínica Médica do Hospital Geral de Carapicuíba (HGC)

<sup>3</sup> Médico Pneumologista e Preceptor de Clínica Médica do Hospital Geral de Carapicuíba (HGC)

Data de submissão: 17/01/2020 | Data de aprovação: 23/11/2021

### RESUMO

**Objetivo:** Relatar um caso de tumor fibroso solitário, uma neoplasia de partes moles rara, demonstrando sua complexidade clínica e as dificuldades diagnósticas associadas, buscando aumentar a conscientização sobre a doença. **Métodos:** A paciente foi submetida à ressecção total do tumor e amostras foram obtidas para estudo anatomopatológico e de imunohistoquímica. Informações adicionais foram obtidas pela análise do prontuário disponibilizado pelo Hospital Geral de Carapicuíba após aprovação do comitê de ética da instituição e por revisão da literatura. **Resultados:** A paciente apresentou boa evolução clínica e mantém seguimento ambulatorial para rastreamento de possíveis recidivas. **Conclusão:** O conhecimento das características clínicas e anatomopatológicas do tumor fibroso solitário é essencial para o correto diagnóstico e para a obtenção de resultados favoráveis, menor risco de recidiva e maior taxa de sobrevida.

**Palavras-chave:** Tumor Fibroso Solitário, Pleural.

**DOI:** 10.5935/2763-602X.20220006

### INTRODUÇÃO

O tumor fibroso solitário (TFS) é uma neoplasia de origem mesenquimal cuja incidência é baixa, correspondendo a menos de 2% de todos os tumores de partes moles<sup>1</sup>. Não há nenhum fator de risco associado a tal patologia, por exemplo exposição ambiental à radiação, tabaco, amianto ou outras substâncias tóxicas<sup>2</sup>. Por conta de sua raridade, apesar de ter sido descrito em 1931, o TFS ainda é um tumor relativamente pouco conhecido, o que representa um desafio para seu diagnóstico e tratamento<sup>1</sup>. Ademais, contribuem para a dificuldade diagnóstica

o curso clínico indolente e os sintomas inespecíficos da maioria dos TFS. Como resultado, muitos casos são diagnosticados apenas após um achado incidental de imagem radiológica<sup>2-5</sup>.

Outra característica que contribui para a complexidade clínica do TFS é a possibilidade de acometer quase todos os sítios anatômicos do corpo, incluindo a pele, meninges e trato gastrointestinal, entre outros. Originalmente descrito como um tumor pleural, atualmente se sabe que apenas 30% dos casos têm origem pleural<sup>6</sup>. Em contrapartida, diferentes séries de casos divergem quanto aos

demais sítios mais frequentemente acometidos, com alguns trabalhos apontando as meninges em segundo lugar, com 27% dos casos<sup>6</sup>, enquanto outros apontam a cavidade peritoneal (abdominal e pélvica)<sup>7</sup>. Na cavidade torácica, além da pleura, o TFS também foi descrito no parênquima pulmonar, mediastino e pericárdio<sup>8</sup>. Outros sítios menos comuns incluem as extremidades, cavidade oral, órbitas e seios paranasais<sup>1</sup>. A idade média dos pacientes com TFS pleural é de cerca de 60 anos<sup>9</sup>, porém o tumor já foi relatado em indivíduos mais jovens, incluindo crianças<sup>4</sup>. O TFS extrapleural,

em contrapartida, tende a ocorrer em pacientes mais jovens, com uma idade média de 50.3 anos<sup>10</sup>.

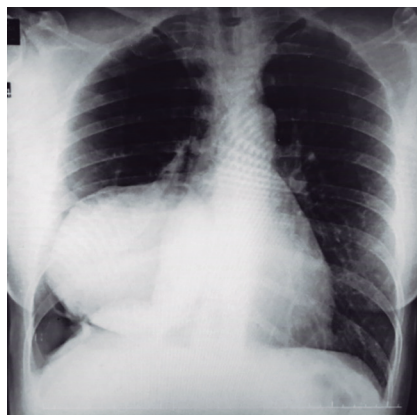
O TFS também apresenta características histológicas em comum a outros tumores de partes moles, o que levou a diversas mudanças de nomenclatura no passado, como a denominação heman-giopericitoma, antes muito utilizada<sup>1</sup>. Com o avanço de técnicas moleculares, de imunohistoquímica e de genética, o entendimento sobre o TFS vem crescendo e atualmente é possível melhor caracterizar essa neoplasia. Este relato de caso, portanto, tem o objetivo de aumentar a conscientização acerca dessa rara doença, ao discutir sua apresentação clínica e seu tratamento, à luz de sua complexidade e dos recentes avanços em seu entendimento.

## RELATO DE CASO

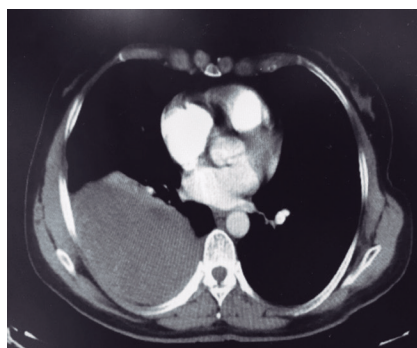
Trata-se de uma paciente do sexo feminino, 47 anos, não tabagista, sem antecedentes médicos relevantes, com relato de tosse seca e dor torácica do tipo pleurítica há nove meses, sem sintomas infecciosos associados. A paciente já havia sido submetida a tratamento com antibióticoterapia por duas ocasiões, sem melhora. Ao exame físico, encontrava-se em bom estado geral, eutrófica, com abolição do murmúrio vesicular na base do hemitórax direito à ausculta pulmonar, macicez à percussão e aumento do frêmito toracovocal no mesmo local.

A radiografia de tórax inicial (Figura 1) mostra opacidade homogênea em base pulmonar direita, que se manteve estável durante as evoluções radiográficas. Foi realizada, então, tomografia computadorizada (TC) de tórax (Figura 2), que demonstrou lesão hipoatenuante, de 11,8 x 8,3cm, ocupando o campo pulmonar direito, aparentemente de origem pleural, sem realce significativo após contraste endovenoso. A lesão comprimia o parênquima pulmonar adjacente, causando atelectasia passiva. Um derrame pleural laminar posterior basal à direita também foi observado.

A investigação etiológica foi realizada com biópsia por videotoracoscopia, que resultou inconclusiva. Em seguida, optou-se por realizar toracotomia com ressecção da massa localizada na parede torácica. Dessa vez, o estudo anatomopatológico macroscópico da peça revelou uma massa



**Figura 1.** Radiografia de tórax realizada antes da ressecção cirúrgica do tumor.



**Figura 2.** Tomografia Computadorizada de tórax com contraste endovenoso realizada antes da ressecção cirúrgica do tumor

de 710 gramas e medindo 16 x 14 x 5 cm, com a superfície externa lisa e acastanhada. Aos cortes, notou-se um tecido esbranquiçado e firme. O exame microscópico, por sua vez, revelou neoplasia de células fusiformes sem atipias com extensas áreas colagenizadas de entremeio. A margem circunferencial se mostrou coincidente.

O estudo imunohistoquímico foi positivo para actina (em vasos), BCL-2 e CD34 (forte e difuso), com Ki-67 positivo em 1% das células neoplásicas. Já o índice mitótico observado foi baixo. O diagnóstico foi consistente com tumor fibroso solitário do tórax. A figura 3 ilustra a radiografia de tórax realizada após a ressecção do tumor.

## DISCUSSÃO

Esse relato ilustra um caso de TFS que se manifestou com sintomas respiratórios inespecíficos, embora séries de casos já publicadas relataram que ape-



**Figura 3.** Radiografia de tórax realizada após a ressecção do tumor.

nas uma minoria dos pacientes (cerca de 23%) apresentam qualquer sintoma<sup>7</sup>. Contudo, os tumores que atingem grandes volumes, em especial, podem provocar sintomas decorrentes da compressão local, por exemplo tosse, dor torácica, dispnéia e hemoptise<sup>2</sup>. Também foram relatados casos de síndromes paraneoplásicas associadas ao TFS, sobretudo, a síndrome de Doege-Potter, caracterizada por hipoglicemia de origem desconhecida decorrente da produção de fator de crescimento insulina-símile 2 (IGF-2) pelas células do TFS<sup>11</sup>. Também foram descritos casos de osteoartropatia hipertrófica secundária associada ao TFS<sup>2,12</sup>.

No entanto, o TFS é muitas vezes assintomático e seu diagnóstico é feito somente de forma incidental por exames de imagem<sup>5</sup>. Assim, é fundamental conhecer essa patologia e os achados radiológicos a ela associados como o primeiro passo para o correto diagnóstico. A investigação inicial pode ser feita com uma radiografia simples de tórax, cujo achado típico é um nódulo ou massa de contornos bem definidos que se origina da pleura, com ou sem um pedículo<sup>1</sup>. O passo seguinte envolve a realização de uma TC de tórax com contraste, que também evidenciará o nódulo ou massa de contornos regulares, mas, por vezes, lobulada. O tumor é hipervascularizado e pode ter, especialmente, se de grande tamanho, áreas de necrose. Exames de ressonância magnética ponderados em T2 podem revelar focos de hipersinal associados às áreas de necrose, que conferem à lesão uma aparência não homogênea<sup>1</sup>.

A investigação com TC de tórax é útil para diferenciação de outras mas-

sas torácicas<sup>2</sup>, uma vez que o TSF corresponde a menos de 5% dos tumores pleurais<sup>2</sup>. São exemplos de diagnósticos diferenciais o mesotelioma pleural maligno, os tumores neurogênicos do mediastino, o sarcoma sinovial, o fibrossarcoma, o fibro-histiocitoma maligno e, no caso de massas de localização anterior, patologias tímica e tumores de células germinativas. O diagnóstico definitivo, contudo, é realizado por meio de exames anatomopatológico, imunohistoquímico e molecular.

A histologia do TDS apresenta áreas de celularidade variável, com áreas ricas em células tumorais com outras regiões que são hipocelulares, mas, ricas em colágeno estromal. As células tumorais variam de ovóides a fusiformes<sup>1</sup>, com núcleos arredondados a ovais e diminuto citoplasma<sup>1,5</sup>. Geralmente são neoplasias de baixo grau, com pleomorfismo nuclear mínimo e mitoses geralmente raras ou ausentes<sup>1</sup>. Os marcadores imunohistoquímicos convencionais incluem a expressão de CD34, expresso em cerca de 79% dos casos, mas que é inespecífico, podendo também ser expresso por tumores como os estromais gastrointestinais (GIST). Outros marcadores que podem ser expressos incluem o Bcl2, o CD99, a vimentina na ausência de actina e marcadores epiteliais como o antígeno de membrana epitelial<sup>1,13</sup>.

Uma barreira ao diagnóstico imunohistoquímico do TFS, contudo, decorre da expressão desses marcadores por outros tumores que apresentam histologia similar<sup>13</sup>. São exemplos de diagnósticos diferenciais o sarcoma sinovial

monofásico, os leiomiomas e tumores desmoides, que também expressam CD34<sup>14</sup>. A especificidade desses marcadores, portanto, é relativamente baixa<sup>13</sup>, o que, somado à complexidade histológica e à possibilidade de o TFS afetar diversos sítios anatômicos, contribui para o desafio diagnóstico. Outros tumores com os quais o TFS pode ser confundido incluem outras neoplasias de tecidos moles, como schwannomas, lipomas de células fusiformes, dermatofibrossarcoma protuberans, lipossarcomas, GIST, tumores malignos da bainha do nervo periférico e sarcomas sinoviais<sup>13</sup>.

Visando diminuir os desafios diagnósticos e melhor diferenciar o TFS, técnicas moleculares têm se mostrado como uma ferramenta útil<sup>13</sup>. Um marcador molecular que se mostrou altamente sensível e específico para o TFS foi a presença da fusão dos genes NAB2 e STAT6, que está presente em mais de 90% das amostras, enquanto se mostra ausente mesmo em tumores histologicamente similares. Também é possível pesquisar a expressão nuclear de STAT6, utilizando-se técnicas de imunohistoquímica. Estudos mostraram que um resultado forte e difusamente positivo para STAT6 no núcleo é altamente específico para TFS, embora resultados fracamente positivos possam ser observado em outros tumores<sup>1,13</sup>. Assim, tais ferramentas contribuem para o desafio diagnóstico do TFS, que requer, portanto, integrar características clínicas, anatomopatológicas, imunohistoquímicas e moleculares do tumor<sup>13</sup>.

A Classificação de Tumores de Partes

Moles Ossos da Organização Mundial da Saúde, quinta edição, classifica o TFS como um tumor intermediário (raramente produz metástases)<sup>13</sup>, uma vez que a maioria dos casos tem um comportamento benigno, embora possa ser localmente agressivo. As taxas de sobrevida global refletem essa classificação, sendo de 59-100%, em um ano, e de 40-89%, em dez anos, a depender da série de casos<sup>1</sup>. Contudo, uma considerável parte dos casos apresenta um comportamento maligno, número reportado entre 10% a 20%<sup>15</sup>, podendo apresentar metástases e recorrência. Ao menos três importantes estudos identificaram fatores de risco associados à malignidade e a um pior prognóstico. São eles: tamanho > 10 cm (15 cm em um dos estudos), idade > 55 anos, mais de 4 mitoses/10 campos de grande aumento, alto pleomorfismo nuclear, alta celularidade, presença de necrose, hemorragia e/ou de componente maligno à análise anatomopatológica (por exemplo, invasão estromal ou vascular)<sup>16-18</sup>. A presença de síndromes paraneoplásicas, tal qual a de Doege-Potter, também está associada a tumores de comportamento maligno (até 70%) e, consequentemente, a um pior prognóstico<sup>1,19</sup>. Marcadores moleculares também foram observados com mais frequência em tumores com comportamento maligno, como a presença de mutações na região promotora da transcriptase reversa da telomerase<sup>1</sup>. A perda da expressão de CD34 também foi associada a tumores malignos<sup>13</sup>. O Quadro 1 sumariza as características associadas a comportamento maligno do TFS.

**QUADRO 1 - Características associadas a comportamento maligno do Tumor Fibroso Solitário**

<b>Características Clínico-demográficas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Idade &gt; 55 anos;</li> <li>• Síndromes paraneoplásicas, como a de Doege-Potter.</li> </ul>
<b>Características anatomopatológicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tamanho &gt; 10 cm (15 cm em um dos estudos);</li> <li>• &gt; 4 mitoses/10 campos de grande aumento;</li> <li>• Alto pleomorfismo nuclear;</li> <li>• Alta celularidade;</li> <li>• Necrose e/ou hemorragia;</li> <li>• Componente maligno à análise anatomopatológica.</li> </ul>
<b>Características Clínico-demográficas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutações na região promotora da transcriptase reversa da telomerase.</li> </ul>
<b>Marcadores imunohistoquímicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perda da expressão de CD34.</li> </ul>

Adaptado de Davanzo et al., *Transl Gastroenterol Hepatol* 2018<sup>1</sup>; Tariq et al., *Diagn Pathol* 2021<sup>13</sup>; Demicco et al., *Mod Pathol* 2012<sup>16</sup>; England et al., *Am J Surg Pathol* 1989<sup>17</sup>; Gold et al., *Cancer* 2002<sup>18</sup>; Herrmann et al., *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000<sup>19</sup>.



O tratamento do TFS é cirúrgico, podendo ser realizado por toracotomia aberta ou videotoracoscopia (recomendado para tumores menores do que 5 cm)<sup>20</sup>. Independentemente da técnica, o objetivo da cirurgia deve ser a ressecção total do tumor e a obtenção de margens livres, o que se associa a menor taxa de recorrência local e maior sobrevida<sup>1,20</sup>. A presença de pedículo torna a ressecção mais fácil, mas tumores maiores, invasivos e sésseis podem representar um desafio cirúrgico. Alguns casos, como os grandes tumores aderidos ao pulmão ou com invasão de parênquima, podem requerer lobectomia para que se obtenham margens livres. O mesmo se aplica a tumores aderidos e/ou que invadem o diafragma, a pleura parietal e o pericárdio, que podem exigir cirurgias mais extensas<sup>20</sup>.

Recidivas podem ocorrer tardiamente no curso do seguimento, até mesmo 17 anos após a ressecção inicial, mesmo quando a ressecção completa é atingida, com margens livres, e mesmo em casos de tumores benignos<sup>1,21</sup>. A taxa de recidiva observada em grandes séries de casos varia de 10 a 18,2%<sup>21,22</sup>, mas pode variar a depender do tempo de seguimento e das características dos pacientes<sup>1</sup>. No caso de tumores com características malignas, no entanto, podem apresentar taxas de recidiva de até 63%<sup>1,22</sup>. Em uma revisão da literatura, de Perrot *et al.* descreveram um sistema de estratificação de risco de recorrência do TFS baseado em características histológicas e morfológicas do tumor. De acordo com o estudo, os tumores podem ser classificados quanto à presença de características histológicas malignas (as mesmas anteriormente descritas) e quanto à morfologia macroscópica, que pode ser pedunculada ou sésil. O risco de recidiva variou de menos de 2% nos tumores pedunculados benignos a 63% em tumores malignos sésseis<sup>22</sup>. No entanto, a obtenção de margens livres é o mais importante a se considerar após a ressecção cirúrgica para se prever o risco de recidiva<sup>2</sup>.

A radioterapia adjuvante pode ser indicada apenas em pacientes com tumores com características malignas sésseis cujo risco de recidiva é alto, conforme proposto por de Perrot *et al.*<sup>22</sup>. Contudo, nos demais pacientes, quando a ressecção completa com margens negativas for possível, o uso da radioterapia no

tratamento do TFS não é indicado, uma vez que se trata de um tumor raro e indolente, para o qual não há estudos controlados<sup>1</sup>. Já nos casos de recidiva local, pode-se tentar uma nova ressecção<sup>1,22,23</sup>. O papel da radioterapia adjuvante nesses casos, assim como quando as margens estão comprometidas, não é bem estabelecido, devido à falta de estudos controlados<sup>1</sup>. Apenas relatos de casos isolados reportaram reposta significativa do TFS recidivado à radioterapia<sup>24</sup>.

As metástases do TFS são geralmente hematogênicas e ocorrem principalmente no fígado, sistema nervoso central, baço, peritônio, adrenal, trato gastrointestinal, rins e ossos<sup>22</sup>. Contudo, o tratamento ideal para o TFS metastático, assim como para o localmente avançado irresssecável, não é estabelecido, pois faltam estudos controlados, dada a raridade do tumor<sup>1</sup>. A maior parte dos estudos realizados até o momento é retrospectiva, incluindo o uso de quimioterapia citotóxica baseada em doxorubicina, que demonstrou baixas taxas de resposta<sup>1</sup>. A eficácia da terapia-alvo no TFS também foi avaliada por alguns estudos, incluindo medicamentos como antiangiogênicos (pazopanib, sorafenib, sunitinib, regorafenib e axitinib). Os resultados foram fracos e os estudos controlados são ainda necessários para determinar se tais medicamentos são eficazes ou não<sup>1</sup>.

Após a realização da cirurgia, o paciente deve ser acompanhado periodicamente, com o objetivo de identificar precocemente recidivas e doença metastática. Contudo, não há diretrizes bem definidas sobre a forma que esse acompanhamento deveria ser feito, devido à falta de estudos e à raridade da doença. Em geral, utilizam-se os critérios de risco descritos anteriormente (Quadro 1) para identificar os pacientes com maior risco de recidiva e doença metastática<sup>1,16-18</sup>. De Perrot *et al.* propuseram que os pacientes de alto risco (tumores sésseis com características malignas) sejam acompanhados a cada seis meses nos primeiros 24 meses após a ressecção, com TC e radiografias de tórax, uma vez que na maioria desses pacientes, a recidiva ocorre nesse intervalo de tempo<sup>22</sup>. Em seguida, o seguimento pode ser feito anualmente. Também é possível seguir as diretrizes de seguimento de sarcomas de partes moles

propostas pela National Comprehensive Cancer Network (NCCN), que recomendam seguimento com exames de imagem a cada seis meses durante três anos para pacientes de baixo risco, seguido por seguimento anual até o quinto ano. Já para pacientes de risco intermediário e alto, o intervalo é menor, a cada três a quatro meses nos primeiros dois anos e, em seguida, a cada seis meses, até o quinto ano<sup>25</sup>. Contudo, é prudente continuar acompanhando esses pacientes por anos além, uma vez que já foram descritas recidivas até 17 anos após a ressecção do tumor primário<sup>1</sup>.

Em suma, o TFS pleural é uma neoplasia rara sem fatores de risco conhecidos. O curso clínico da maioria dos casos é indolente e o diagnóstico, geralmente, é feito após exames de imagem com achados incidentais. O diagnóstico pode ser difícil por características histológicas e imunohistoquímicas comuns a outros tumores de partes moles, mas avanços em técnicas moleculares vêm permitindo uma melhor caracterização do TFS. A paciente relatada foi submetida à ressecção total do tumor, apresentou boa evolução clínica e manteve o seguimento ambulatorial para rastreamento de possíveis recidivas. Esses são os tratamentos recomendados e a evolução da maioria dos casos, porém até 20% dos pacientes podem apresentar tumores com características malignas, que indicam pior prognóstico e maior risco de recidiva. Pela raridade da doença, não há estudos controlados avaliando o uso de radioterapia ou quimioterapia adjuvante. Em geral, reserva-se a radioterapia adjuvante para casos com alto risco de recidiva. Devido à raridade, complexidade clínica e dificuldade diagnóstica, o conhecimento do TFS é essencial para a obtenção de resultados favoráveis e de boas taxas de sobrevida, uma vez que a maioria dessas neoplasias apresenta comportamento benigno.

## CONFLITO DE INTERESSES

Os autores não têm nenhum conflito de interesses a declarar.

## FONTE DE FINANCIAMENTO

Esta pesquisa não recebeu nenhum tipo de financiamento.

## INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Centro Universitário São Camilo

Endereço para correspondência:

Rua Continental, 647, apto 42D, Jardim do Mar  
CEP: 09726-410 – São Bernardo do Campo, SP, Brasil

Autora correspondente:

Carolina de Alcantara Ribeiro Costa da Nave  
carolnave1@hotmail.com

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Davanzo B, Emerson RE, Lisy M, Koniaris LG, Kays JK. Solitary fibrous tumor. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2018; 3:94.
- [2] Silva FMD, Marcos TL, de Bem RB, Carmi-natti APS. Tumor fibroso solitário gigante de pleura – Tratamento cirúrgico. *Rev Brasil Oncol Clin*. 2014; 10(35):71-74.
- [3] Schöffski P, Timmermans I, Hompes D, Stas M, Sinnaeve F, De Leyn P *et al*. Clinical presentation, natural history, and therapeutic approach in patients with solitary fibrous tumor: a retrospective analysis. *Sarcoma*. 2020; 2020:1385978.
- [4] Zhang K, Liu HJ, Cheng ZB, Deng M, Luo J, Qi X. Solitary fibrous tumor: a 10-year retrospective analysis with several rare cases. *Chin Med J*. 2021; 134(08):1006-1008.
- [5] Souza Jr AS, Souza LVS, Zanetti G, Marchiori E. Tumor fibroso solitário da pleura: uma causa rara de elevação da base pulmonar direita. *J Bras Pneumol*. 2019; 45(1):e20180006.
- [6] Ronchi A, Cozzolino I, Marino FZ, Accardo M, Montella M, Panarese I *et al*. Extrapleural solitary fibrous tumor: a distinct entity from pleural solitary fibrous tumor. An update on clinical, molecular and diagnostic features. *Ann Diagn Pathol*. 2018; 34:142-150.
- [7] Gold JS, Antonescu CR, Hajdu C, Ferrone CR, Hussain M, Lewis JJ *et al*. Clinicopathologic correlates of solitary fibrous tumors. *Cancer*. 2002; 94(4):1057-1068.
- [8] Hasegawa T, Matsuno Y, Shimoda T, Hasegawa F, Sano T, Hirohashi S. Extrathoracic solitary fibrous tumors: Their histological variability and potentially aggressive behavior. *Hum Pathol*. 1999; 30(12):1464-1473.
- [9] Ghanim B, Hess S, Bertoglio P, Celik A, Bas A, Oberndorfer F *et al*. Intrathoracic solitary fibrous tumor—an international multicenter study on clinical outcome and novel circulating biomarkers. *Sci Rep*. 2017; 7(1):1-10.
- [10] Balduyck B, Lauwers P, Govaert K, Hendriks J, De Maeseneer M, Van Schil P. Solitary fibrous tumor of the pleura with associated hypoglycemia: Doege-Potter syndrome: a case report. *J Thorac Oncol*. 2006; 1(6):588-590.
- [11] Kim JM, Choi YL, Kim YJ, Park HK. Comparison and evaluation of risk factors for meningeal, pleural, and extrapleural solitary fibrous tumors: a clinicopathological study of 92 cases confirmed by STAT6 immunohistochemical staining. *Pathol Res Pract*. 2017; 213(6):619-625.
- [12] Fridlington J, Weaver J, Kelly B, Kelly E. Secondary hypertrophic osteoarthropathy associated with solitary fibrous tumor of the lung. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 57(5): S106-S110.
- [13] Tariq MU, Din NU, Abdul-Ghafar J, Park YK. The many faces of solitary fibrous tumor; diversity of histological features, differential diagnosis and role of molecular studies and surrogate markers in avoiding misdiagnosis and predicting the behavior. *Diagn Pathol*. 2021; 16(1):1-14.
- [14] Miettinen M. Immunohistochemistry of soft tissue tumours—review with emphasis on 10 markers. *Histopathology*. 2014; 64(1):101-118.
- [15] Lococo F, Cesario A, Cardillo G, Filosso P, Galetta D, Carbone L *et al*. Malignant solitary fibrous tumors of the pleura: retrospective review of a multicenter series. *J Thorac Oncol*. 2012; 7(11):1698-1706.
- [16] Demicco EG, Park MS, Araujo DM, Fox PS, Bassett RL, Pollock RE *et al*. Solitary fibrous tumor: a clinicopathological study of 110 cases and proposed risk assessment model. *Mod Pathol*. 2012; 25(9):1298-1306.
- [17] England DM, Hochholzer L, McCarthy MJ. Localized benign and malignant fibrous tumors of the pleura. A clinicopathologic review of 223 cases. *Am J Surg Pathol*. 1989; 13(8):640-658.
- [18] Gold JS, Antonescu CR, Hajdu C, Ferrone CR, Hussain M, Lewis JJ, *et al*. Clinicopathologic correlates of solitary fibrous tumors. *Cancer*. 2002; 94(4):1057-1068.
- [19] Herrmann BL, Saller B, Kiess W, Morgenroth K, Drochner K, Schröder T *et al*. Primary malignant fibrous histiocytoma of the lung: IGF-II producing tumor induces fasting hypoglycemia. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2000; 108(8):515-518.
- [20] Magdeleinat P, Alifano M, Petino A, Le Rochais JP, Dulmet E, Galateau F *et al*. Solitary fibrous tumors of the pleura: clinical characteristics, surgical treatment and outcome. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002; 21(6):1087-1093.
- [21] Schirosi L, Lantuejoul S, Cavazza A, Murer B, Brichon PY, Migaldi M *et al*. Pleuro-pulmonary Solitary Fibrous Tumors: A Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Molecular Study of 88 Cases Confirming the Prognostic Value of de Perrot Staging System and p53 Expression, and Evaluating the Role of: c-kit, BRAF, PDGFRs ( $\alpha/\beta$ ), c-met, and: EGFR. *Am J Surg Pathol*. 2008; 32(11):1627-1642.
- [22] de Perrot M, Fischer S, Bründler MA, Sekine Y, Keshavjee S. Solitary fibrous tumors of the pleura. *Ann Thorac Surg*. 2002. 74(1); 285-293.
- [23] Robinson LA. Solitary fibrous tumor of the pleura. *Cancer Control*. 2006; 13(4): 264-269.
- [24] Saynak M, Bayir-Angin G, Kocak Z, Oz-Puyan F, Hayar M, Cosar-Alas R *et al*. Recurrent solitary fibrous tumor of the pleura: significant response to radiotherapy. *Med Oncol*. 2010; 27(1):45-48.
- [25] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guideline s in oncology. [Internet]. Plymouth Meeting, Pennsylvania: National Comprehensive Cancer Network; 2022 [citado em 06/03/2022]. Disponível em: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1464>.



# ATUALIZAÇÃO NEUROCIENTÍFICA DOS MECANISMOS DE AÇÃO DA ACUPUNTURA EM DOR CRÔNICA

## *Neuroscientific Update on the Mechanisms of Action of Acupuncture in Chronic Pain*

Marcus Yu Bin Pai<sup>1</sup> | Bruno Fu Lon Chen<sup>2</sup> | Hong Jin Pai<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Médicos assistentes do Grupo de Dor do Departamento de Neurologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

<sup>2</sup> Acadêmico da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

Data de submissão: 07/12/2021 | Data de aprovação: 27/01/2023

### RESUMO

A acupuntura é um método de tratamento que surgiu na China Antiga segundo conceitos filosóficos específicos da Medicina Tradicional Chinesa, que tem seus próprios sistemas de diagnóstico e tratamento de doenças. Desde que a acupuntura se disseminou pelo Ocidente, teorias e conceitos surgiram para explicar seus efeitos, incluindo o possível papel de mecanismos fisiológicos. Por exemplo, uma dessas teorias postula que a acupuntura promove o fenômeno da neuromodulação ao aplicar estímulos nos chamados acupontos, que seriam transmitidos pelos sistemas nervosos periférico e central por vastas redes neurais. Uma das aplicações clínicas da acupuntura é o tratamento da dor crônica, embora seus mecanismos de ação não sejam completamente compreendidos. Recentemente, porém, estudos têm contribuído para aprofundar o conhecimento sobre o tema, sugerindo que vias neurais centrais e mecanismos moleculares e humorais estão envolvidos na percepção da dor crônica e em seu tratamento pela acupuntura. Esses estudos sugerem, entre outros mecanismos de ação, possíveis efeitos neuroquímicos nos sistemas nervosos central e periférico, assim como alterações da atividade de áreas somatossensoriais, afetivas e cognitivas do cérebro, observadas em estudos de neuroimagem. Esta revisão tem o objetivo de fornecer uma visão geral sobre os efeitos e mecanismos de ação da acupuntura na dor crônica, com base em evidências neurocientíficas recentes.

**Palavras-chave:** acupuntura, dor crônica, analgesia.

**DOI:** 10.5935/2763-602X.20220007

### INTRODUÇÃO

A acupuntura é um método de tratamento complementar ou integrativo que surgiu na China Antiga segundo conceitos filosóficos específicos da Medicina Tradicional Chinesa (MTC), que tem seus próprios sistemas de diagnóstico e tratamento de doenças<sup>1</sup>. Conforme a acupuntura foi se disseminando pelo mundo ocidental, teorias e ideias foram

surgindo para explicar seus efeitos, com a introdução dos princípios modernos de anatomia e fisiologia e de avanços nos campos da bioquímica e biofísica<sup>1,2</sup>.

A prática envolve a introdução de agulhas finas em pontos específicos do corpo (acupuntura clássica) ou por meio da aplicação de estímulos elétricos conduzidos pelas agulhas em frequências variáveis (eletroacupuntura)<sup>2</sup>. Ambas as técnicas

têm sido utilizadas cada vez mais como terapia complementar no tratamento de dor<sup>3</sup>.

A analgesia por acupuntura – que é a principal finalidade para a qual a técnica foi amplamente estudada – representa os efeitos de processos integrativos em diferentes níveis do sistema nervoso, incluindo os sistemas nervosos periférico, central, somático e autonômico<sup>4</sup>. Diversos estudos observaram que a acupuntura exerce

resultados neurobiológicos reproduzíveis em modelos animais<sup>5-8</sup>. Nos últimos anos, a eletroencefalografia e as técnicas de neuroimagem, como a ressonância magnética funcional (fMRI), têm sido utilizadas no estudo de mecanismos neurais envolvidos nos resultados clínicos da acupuntura<sup>3,9</sup>. Em paralelo, o interesse pela pesquisa clínica tem crescido nas últimas décadas, assim como vem aumentando a força das evidências quanto à eficácia da acupuntura no tratamento da dor, como resultado de ensaios clínicos randomizados (ECR)<sup>10</sup>.

Este estudo apresenta uma revisão integrativa das evidências dos diversos mecanismos de ação da analgesia por acupuntura, incluindo efeitos neurofisiológicos e moleculares. Esta revisão também fornece um breve contexto histórico dessa técnica e apresenta as evidências clínicas da acupuntura no tratamento da dor. Finalmente, apresentamos as principais lacunas de pesquisa identificadas na literatura, visando orientar estudos posteriores, e concluímos com as considerações dos autores acerca do tema. Devido aos métodos heterogêneos empregados nos estudos revisados, esta revisão não buscou realizar uma meta-análise. Em vez disso, pretendemos descrever e discutir a evolução do conhecimento sobre os mecanismos sugeridos para a ação da acupuntura na modulação da dor e analgesia, de acordo com estudos experimentais.

## BREVE HISTÓRIA DA ACUPUNTURA

O desenvolvimento da acupuntura remonta a ao menos alguns milhares de anos atrás. A teoria e a prática da acupuntura têm origem na China Antiga e, gradualmente, a técnica se tornou um dos tratamentos padrão na MTC, assim como massagens, dietas, ervas, e moxibustão<sup>2,11,12</sup>. Acredita-se que os pontos específicos em que as agulhas são aplicadas – os chamados acupontos – estão distribuídos ao longo do corpo e podem ser perfurados por uma agulha ou aquecidos pela queima da erva *Artemisia vulgaris* (mais conhecida como moxa, erva queimada em uma técnica conhecida como moxabustão). Eles também podem ser estimulados por meio de ventosas, pressão (acupressão), estímulo elétrico (eletroacupuntura) e, mais recentemente, laser<sup>1</sup>.

A MTC entende a fisiologia humana e a saúde mental por meio dos conceitos de Qi (energia vital), correlacionando-o com

os processos físicos e mentais e também com os estados emocionais. As doenças apareceriam como consequência de uma interferência na circulação do Qi, que normalmente flui por meio de canais de energia chamados meridianos. Eles formam um sistema semelhante a uma rede que conecta diferentes partes do corpo e que garante a circulação do Qi<sup>1</sup>. A medicina chinesa relaciona cada meridiano a uma função mental, física ou emocional, e acredita-se que a acupuntura restaura a integridade desses elementos. Contudo, apesar dessas crenças terem guiado a prática da acupuntura ao longo de milhares de anos, não há, atualmente, nenhuma evidência científica que apoie a existência desses fundamentos, sendo que as pesquisas não foram capazes de encontrar nenhum embasamento nos conhecimentos médicos atuais<sup>13</sup>.

De qualquer forma, nas últimas décadas, a acupuntura se popularizou principalmente pelo seu efeito de alívio da dor aguda ou crônica de várias origens, sendo essa uma razão que despertou o atual interesse na pesquisa sobre os mecanismos por trás desse efeito analgésico<sup>14</sup>. A respeito disso, a pesquisa em acupuntura pode ser importante não só para desvendar os fenômenos associados aos seus mecanismos de ação, mas também para explorar novos rumos da fisiologia humana que podem não ter sido sistematicamente estudados ainda.

## EVOLUÇÃO DA PESQUISA BÁSICA EM ACUPUNTURA

Diversos questionamentos acerca dos mecanismos que medeiam a analgesia por acupuntura surgiram nas últimas décadas, especialmente sobre os envolvidos na dor crônica. Estudos iniciais, especialmente em modelos animais, sugeriram o envolvimento de opioides endógenos no sistema nervoso, inibição autonômica, reflexos axonais e medulares, e liberação de mediadores e neurotransmissores não-opioides, como glutamato, serotonina e adenosina<sup>4,15</sup>. Porém, posteriormente, foi reportado que outros hormônios, como a colecistocinina (CCK), e mediadores imunes, por exemplo, citocinas inflamatórias, também parecem contribuir para a mediação da analgesia por acupuntura. No caso destas últimas, provocam a ativação ou inibição de vias de transdução de sinal nas células sobre as quais agem, modulan-

do cascatas de proteínas-quinase ativadas por mitógenos (p38, ERK1/2, JNK). Mais recentemente, experimentos quanto aos efeitos anti-hiperalgesia da acupuntura têm avaliado o controle da dor inflamatória via inibição dos receptores NMDA e AMPA, ativação neuroglial e controle inibitório nocivo difuso (DNIC)<sup>4,12,15</sup>.

Nos últimos anos, com o advento da fMRI e da tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET/CT), a possível modulação da atividade cerebral e das vias da dor pela acupuntura tem atraído atenção da comunidade científica<sup>9,12,16</sup>. Esses novos estudos avaliam o estado de repouso do cérebro, comparando-o com o padrão de atividade cerebral após a realização da acupuntura e da eletroacupuntura para estímulos dolorosos. A técnica permite identificar os efeitos neuromodulatórios da acupuntura no cérebro, que incluem a desativação da chamada *default mode network* e a modulação de regiões ligadas ao processamento afetivo e de dor e à memória<sup>17</sup>.

Portanto, esta revisão divide os conhecimentos atuais levantados acerca dos principais mecanismos envolvidos na analgesia por acupuntura em dois grandes tipos: neurais (ação direta sobre o tecido nervoso) e humorais/moleculares.

## REVISÃO DAS EVIDÊNCIAS SOBRE OS MECANISMOS DA ANALGESIA ASSOCIADA À ACUPUNTURA

### Métodos

Uma revisão integrativa da literatura foi realizada por meio de buscas bibliográficas nos bancos de dados MEDLINE/PubMed, Latin American and Caribbean Health Sciences (LILACS) e EMBASE, incluindo estudos publicados no período de 2000 a 2021. As buscas foram realizadas em março e abril de 2021 e foram limitadas a artigos de texto completo publicados em inglês em periódicos revisados por pares. Os descritores de saúde e os Medical Subject Headings (MeSH) foram usados para responder à pergunta: “Quais os possíveis mecanismos da acupuntura para tratamento de dor crônica?”, utilizando as palavras-chave “analgesia”, “dor”, “mecanismos” e “acupuntura”, com a adição do operador booleano AND. Foi realizada uma análise descritiva dos artigos.

A análise dos estudos foi realizada de maneira descritiva com o objetivo de responder à pergunta de pesquisa, levando

em conta aspectos éticos, respeitando a autoria das ideias, conceitos e definições presentes nos artigos incluídos. Os títulos e resumos dos artigos foram inicialmente avaliados para refinar a amostra, destacando aqueles que abordaram a pergunta proposta por essa revisão. Posteriormente, cada publicação selecionada foi lida de forma detalhada, fornecendo elementos para discutir a neurofisiologia e os possíveis mecanismos de ação do tratamento, com enfoque na identificação de aspectos relevantes que foram replicados e/ou destacados na literatura. Em seguida, os artigos foram organizados para coletar dados para a realização da revisão integrativa.

### Mecanismos neurais em acupuntura

Os efeitos que a estimulação por acupuntura causa diretamente no sistema nervoso parecem ser variados, e diversos mecanismos neurais parecem mediar suas propriedades analgésicas. Estudos sugerem que a acupuntura age sobre diversas áreas, que incluem os sistemas nervosos autônomo, somático, periférico e central (SNC)<sup>15,17</sup>. Além disso, também há indícios de que os efeitos da acupuntura provavelmente englobam extensas redes neurais associadas ao processamento afetivo, cognitivo e somatossensorial<sup>9</sup>. Ademais, demonstrou-se que o efeito da acupuntura no sistema nervoso pode continuar mesmo depois que a agulha é removida, o que indica que o procedimento pode ter uma ação de longo prazo<sup>16</sup>.

As vias neurais relacionadas à analgesia por acupuntura parecem estar entrelaçadas com as vias envolvidas em transmitir e detectar dor<sup>4</sup>. Ademais, já foi observado que a acupuntura não age apenas em vias responsáveis pela dor somática, mas também naquelas implicadas em outros tipos de dor, como a visceral, a inflamatória, e a dor oncológica<sup>18,19</sup>. Estudos também sugerem que a acupuntura pode atenuar a sensibilização à dor central, que é frequentemente observada em estados de hiperalgesia ou alodinia<sup>20,21</sup>. Uma possível explicação para tamanha variedade de mecanismos neurais se baseia na premissa de que os efeitos da acupuntura podem variar de acordo com parâmetros da estimulação, como sua profundidade (dermatomo, miótomo, esclerótomo, neurótomo), sua intensidade (fraca, média, forte, elétrica), e a região anatômica estimulada (ponto motor, ponto-gatilho, ponto dolo-

roso, ponto pele, ponto reflexo)<sup>15</sup>.

#### *Efeitos da acupuntura clássica em vias sensoriais (aférentes)*

Apesar de estudos iniciais indicarem que a acupuntura estimula os nervos aferentes primários de forma seletiva, pesquisas recentes revelaram que ela pode estimular fibras aferentes tanto mielinizadas como não mielinizadas, que innervam a pele e músculos<sup>22,23</sup>. Além disso, foi demonstrado que a inserção da agulha de acupuntura estimula todos os quatro tipos de fibras aferentes somáticas: Grupo 1 (tipo Aα), Grupo 2 (tipo Aβ), Grupo 3 (tipo Aδ), e Grupo 4 (tipo C)<sup>24</sup>. Entretanto, os efeitos analgésicos parecem ser mediados primariamente pelas fibras pertencentes aos Grupos 2, 3 e 4 (Aβ, Aδ, e C)<sup>25</sup>.

Ademais, estudos sugerem que a estimulação da acupuntura sobre as vias aferentes somáticas produz efeitos perceptíveis em três dimensões: 1) inibição dos inputs nociceptivos resultando em analgesia, o que poderia justificar, desse modo, a utilização clínica da acupuntura em síndromes dolorosas; 2) regulação da função visceral via arco reflexo composto por vias aferentes somáticas e vias eferentes viscerais autônomas, também conhecidas como reflexos somático-autônomos, que poderiam justificar a utiliza-

ção clínica da acupuntura em distúrbios viscerais não-dolorosos; e 3) diminuição do tônus dos músculos esqueléticos, determinado pelo reflexo somático motor, justificando, portanto, a utilização clínica da acupuntura em condições em que ocorre hipertonía muscular sustentada<sup>24</sup>.

#### *Modulação do processamento dos sinais aferentes da dor na medula espinhal induzida pela acupuntura*

Estudos sugerem que os neurônios multireceptivos da medula espinhal, especialmente aqueles encontrados no corno dorsal (coluna posterior; lâminas I-VI) e no gânglio da raiz dorsal, têm papel essencial na analgesia por acupuntura<sup>18,20,26-28</sup>. Além disso, a modulação de várias vias moleculares envolvidas no processamento da dor na medula espinhal tem sido associada à analgesia por acupuntura em modelos de dor (Quadro 1). Particularmente, embora a modulação do sistema opioide continue sendo o mecanismo mais amplamente associado à ação da acupuntura no nível espinhal, o papel de diversos outros mecanismos moleculares incluindo outros neurotransmissores e proteínas-quinase tem sido reportado recentemente<sup>3,19,29</sup>. Esses mecanismos moleculares são elencados no Quadro 1 e serão discutidos a seguir.

**QUADRO 1.** Mecanismos propostos para os efeitos analgésicos da acupuntura com alvo na medula espinhal

MECANISMO	TIPO DE DOR
BDNF <sup>19</sup>	Inflamatória, neuropática
Gene C-FOS <sup>3</sup>	Visceral
CCK-8 <sup>4,15</sup>	Inflamatória
Dopamina <sup>3,4</sup>	Inflamatória
Gene EPHB3, EPHB6 e Efrina-B <sup>27</sup>	Neuropática
GABA <sup>13,18</sup>	Inflamatória, neuropática
GDNF <sup>15</sup>	Neuropática
Células gliais <sup>15</sup>	Inflamatória, neuropática
Receptores glutamatérgicos do tipo NMDA <sup>3,15,44</sup>	Visceral, inflamatória
Nociceptina / Orfanina FQ <sup>4</sup>	Inflamatória
Noradrenalina <sup>4</sup>	Inflamatória, neuropática
p38 MAPK <sup>3,15</sup>	Visceral, inflamatória, neuropática
Serotonina <sup>3,4</sup>	Visceral, inflamatória, neuropática
Substância P <sup>3,15</sup>	Inflamatória, neuropática
Receptores opióides μ, δ e κ <sup>4</sup>	Visceral, inflamatória, neuropática, oncológica

BDNF: fator neurotrófico derivado do cérebro; CCK-8: colecistoquinina octapeptídeo-8; EPHB: receptor de efrina tipo B; GABA: ácido gama-aminobutírico; GDNF: fator neurotrófico derivado da linha de células gliais; p38 MAPK: proteína quinase associada ao mitógeno p38

### *Mecanismos de analgesia por acupuntura relacionados ao tronco encefálico*

Os núcleos do tronco encefálico e suas vias ascendentes têm sido cada vez mais associados à dor crônica. Por exemplo, alterações na atividade nervosa no bulbo rostral ventromedial e no complexo trigeminocervical têm sido implicadas na enxaqueca e podem ser atenuadas pela acupuntura, um efeito que se atribui, segundo sugerido por alguns estudos, ao peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP)<sup>30</sup>. De maneira similar, o núcleo grácil da coluna dorsal no tronco encefálico tem sido implicado em estados de dor crônica, e o óxido nítrico tem sido sugerido como o mecanismo molecular-chave<sup>28</sup>. Além do mais, os neurônios na substância cinzenta periaquedutal (PAG) dorsal no mesencéfalo têm sido associados à analgesia por acupuntura e parecem ser modulados principalmente por opioides e pela CCK-8<sup>18,28</sup>. Ainda, a formação reticular e outros núcleos do tronco encefálico envolvidos nas vias da dor, descritas a seguir, têm um papel significativo em mediar a analgesia por acupuntura<sup>31</sup>.

### *Mecanismos da analgesia por acupuntura relacionados ao diencefalo*

Os alvos da analgesia por acupuntura no diencefalo incluem o hipotálamo posterior e anterior, além dos núcleos centromediano do tálamo, que se conectam às regiões corticais envolvidas na discriminação e percepção da dor, desempenhando um papel integrativo<sup>4,28,32</sup>. Além disso, o efeito sugerido da acupuntura nos núcleos talâmicos, como o núcleo parafascicular e o núcleo central lateral, já havia sido descrito há mais de 50 anos<sup>32</sup>. Esse efeito sobre o tálamo foi encontrado também em um estudo recente com fMRI, que sugeriu uma participação dos núcleos talâmicos na habituação observada após estimulação por acupuntura repetida e prolongada<sup>33</sup>. Outro estudo com uso de PET/CT apontou a participação do hipotálamo como mediador da analgesia por acupuntura<sup>34</sup>.

### *Vias descendentes de inibição da dor: reguladores centrais da Analgesia por acupuntura*

Um dos métodos utilizados para explicar os mecanismos neurais da acupuntura os classifica como locais, segmentares (distais), e gerais ou de corpo inteiro<sup>35</sup>. De acordo com esse modelo, as vias des-

cendentes de inibição da dor – localizadas predominantemente no bulbo e no mesencéfalo – parecem ser as principais reguladoras da dor crônica, da hiperexcitabilidade central à dor e da analgesia por acupuntura. Uma variedade de neurotransmissores parece estar envolvida nessas vias, incluindo acetilcolina, ácido gama-aminobutírico (GABA), serotonina, opioides, dopamina, e norepinefrina<sup>20,35-40</sup>.

Desde os anos 1970, diversos núcleos relacionados às vias da dor têm sido associados à analgesia por acupuntura<sup>20,38-40</sup>. Aqueles que compõem as vias descendentes mais fortemente associadas à analgesia por acupuntura estão elencados no Quadro 2. Mais recentemente, encontrou-se na PAG a expressão do receptor P2X3, que se acredita sofrer um efeito modulatório pela eletroacupuntura, levando aos seus efeitos analgésicos na dor neuropática<sup>36</sup>. Além disso, estudos sugeriram que o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) esteja envolvido no efeito da acupuntura sobre a PAG e sobre o bulbo rostral ventromedial, provavelmente levando ao aumento da sensibilização central à dor<sup>20</sup>.

## **QUADRO 2.** Núcleos das vias descendentes da dor implicados na analgesia de acupuntura

---

Núcleo arqueado posterior <sup>27,28</sup>
Núcleo hipotalâmico ventromedial <sup>27,28</sup>
Locus ceruleus <sup>13</sup>
Substância cinzenta periaquedutal <sup>3</sup>
Núcleo magno da rafe <sup>27,28,30</sup>
Núcleo paragigantocelular <sup>27</sup>
Núcleo reticular gigantocelular <sup>27</sup>
Bulbo rostral ventromedial <sup>3,27,28</sup>
Núcleo do trato solitário <sup>3,28</sup>
Córtex cingulado anterior <sup>3,28</sup>

---

### *Mecanismos da acupuntura relacionados ao controle inibitório nocivo difuso*

Por muitas décadas, acreditou-se que a acupuntura em si fosse um estímulo nocivo que produzisse dor, o que, por sua vez, ativaria um mecanismo denominado DNIC por meio das fibras aferentes tipo

Aδ e C4. Esses mecanismos são possivelmente regulados pelos neurônios excitatórios-inibitórios do núcleo da rafe, e podem ser afetados pelas vias descendentes da dor<sup>4,40,41</sup>. A acupuntura extrasegmentar (que consiste na inserção de agulhas em locais distantes do sítio de origem da dor) poderia ter esse tipo de efeito inibitório difuso, provocando uma analgesia à distância<sup>41</sup>. Em modelos animais, o DNIC de curta duração pode ser observado por meio da estimulação elétrica de forte intensidade dos acupontos<sup>42,43</sup>. No entanto, um estudo recente, realizado com voluntários saudáveis, não foi capaz de reproduzir esse efeito utilizando estimulação de fraca intensidade. Mesmo assim, os autores notaram que isso não descarta a possibilidade de que a acupuntura é capaz de provocar esse efeito em um cenário de dor crônica ou de estimulação de forte intensidade<sup>42</sup>. Outros autores sugeriram também que uma intensidade adequada de estimulação para cada paciente pode ser necessária para que esse efeito se manifeste completamente<sup>43</sup>.

### *Estudos de neuroimagem e os mecanismos cerebrais da analgesia por acupuntura*

Estudos com neuroimagem revelaram que o processamento e a regulação da dor são funções complexas que envolvem diversas áreas distintas do cérebro. A sensação de dor parece ser mediada por várias redes neurais integradas e difusas envolvendo áreas somatossensoriais (S1, S2 e tálamo), afetivas (hipocampo e amígdala) e cognitivas (córtex cingulado e insular)<sup>44,45</sup>. Além do mais, um alto grau de plasticidade anormal foi observado em redes neurais cerebrais, durante estados de dor<sup>45-47</sup>.

Em relação aos mecanismos cerebrais da acupuntura na dor crônica, achados interessantes foram reportados por estudos de neuroimagem<sup>9,16,48,49</sup>. Uma revisão sistemática e metanálise sobre estudos que utilizaram fMRI revelou que a acupuntura estimulou vastas redes cerebrais incluindo áreas envolvidas no processamento somatossensorial, afetivo e cognitivo<sup>9</sup>. Outra revisão sistemática a respeito de diversas técnicas de neuroimagem reportou que a acupuntura pode reverter a plasticidade neural anormal associada à dor crônica e restaurar a plasticidade normal, consequentemente melhorando os sintomas clínicos<sup>48</sup>. Ademais, a acupuntura pode



induzir diversas outras respostas neurais, tais como melhoras na eficiência e na conectividade de redes neurais, ativação de áreas específicas, assim como mudanças temporais, afetando as áreas somatossensoriais, afetivas e cognitivas do cérebro. Ainda, alterações nos níveis de oxigenação do sangue em regiões críticas do cérebro, incluindo o sistema límbico, tronco encefálico, e várias áreas do cerebelo também foram observadas com a estimulação por acupuntura<sup>49</sup>.

## MECANISMOS HUMORAIS E MOLECULARES DA ANALGESIA POR ACUPUNTURA

Recentemente, estudos sugeriram que a acupuntura com agulhas pode afetar a rede regulatória neuroendócrina-imune do corpo por via de mecanismos moleculares e humorais compartilhados entre os dois sistemas, incluindo os neuropeptídeos e neurotransmissores, e também as citocinas e hormônios<sup>4,50</sup>.

Além de evidências sugerindo que a acupuntura possa modular diretamente a secreção desses mediadores pela estimulação do sistema nervoso, estudos também sugerem que a técnica pode modular indiretamente a produção de diversas citocinas e hormônios por meio de, respectivamente, vias de inflamação relacionadas à lesão local nos acupontos e secreção de hormônios liberadores pelo hipotálamo<sup>50,51</sup>. De maneira consistente, estudos propuseram ainda que os mecanismos humorais da acupuntura podem ser responsáveis em grande parte pelos benefícios terapêuticos em casos de dor inflamatória, visceral, e oncológica, e o uso da acupuntura pode também aliviar outros sintomas associados, como ansiedade ou depressão<sup>19,52-54</sup>.

Diversas teorias também discutem os efeitos da manipulação do tecido conjuntivo pela agulha de acupuntura, sugerindo que esse seria um fator importante para a ativação dos mecanismos humorais via mecanotransdução. Isso poderia ser especialmente importante considerando que se acredita que os acupontos se localizam em áreas anatômicas ricas em tecido conjuntivo frouxo e fásia intermuscular<sup>55</sup>. Para investigar essa hipótese, um estudo analisou a ativação de mastócitos após a estimulação mecânica de nervos periféricos, revelando que essas células liberam adenosina trifosfato (ATP) após

a estimulação<sup>56</sup>. Da mesma forma, a resposta de fibroblastos estimulados mecanicamente também tem sido estudada, revelando que o citoesqueleto dessas células responde à estimulação pela agulha de acupuntura<sup>56,57</sup>.

### *Papel da atividade dos peptídeos opioides endógenos na analgesia por acupuntura*

A secreção central e periférica dos peptídeos opioides endógenos ( $\beta$ -endorfina, encefalina, e endomorfina-1 via estimulação dos receptores opioides- $\delta$  e  $\mu$ , e dinorfina via estimulação do receptor opioide- $\kappa$ ), é o mecanismo molecular mais bem estabelecido que se acredita mediar a analgesia por acupuntura<sup>4,58,59</sup>. Desde os anos 1970, tem-se demonstrado que a modulação da dor crônica induzida pela acupuntura seja mediada pela ação de neurotransmissores opioides em diversos pontos de várias vias nervosas periféricas, espinhais e supraespinhais, em modelos de dor inflamatória, oncológica, neuropática e visceral<sup>4,18,59</sup>.

De todos os opioides endógenos, acredita-se que a  $\beta$ -endorfina seja o peptídeo predominante na analgesia por acupuntura, enquanto as encefalinas parecem ser responsáveis por outros efeitos, como ansiolítico e antidepressivo<sup>31,59</sup>. A estimulação por acupuntura pode também induzir aumentos a curto e a longo prazos dos potenciais de ligação dos receptores opioide- $\mu$  nas regiões cerebrais que processam a dor, como o córtex cingulado, núcleo caudado, e tálamo<sup>60</sup>.

As características da estimulação do sistema opioide, como os perfis de liberação de peptídeos opioides endógenos e de ativação de receptor, podem depender da intensidade do estímulo provocado pela acupuntura<sup>4,61</sup>. Recentemente, o conhecimento crescente acerca dos efeitos da acupuntura sobre os opioides endógenos tem resultado em estudos sobre seus possíveis efeitos sobre o consumo de opioides exógenos, incluindo cenários clínicos como analgesia e adição a essas substâncias. Um achado interessante reportado por um desses estudos foi a redução da necessidade de utilizar opioides exógenos na síndrome da dor crônica após estimulação da liberação de opioides endógenos pela acupuntura<sup>62</sup>. Além disso, a acupuntura apresentou benefícios potenciais em alguns casos de adição a opioides<sup>63</sup>.

### *Papel das monoaminas (serotonina, dopamina e noradrenalina) na analgesia por acupuntura*

Diversos experimentos indicam que as monoaminas parecem estar envolvidas no efeito analgésico da acupuntura<sup>64,65</sup>. Por exemplo, há evidências de que a acupuntura regula a atividade dos sistemas de neurotransmissão serotoninérgica e dopaminérgica no sistema nervoso central<sup>4,59,66</sup>. Diversos receptores de serotonina, tais como 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>7</sub>, parecem estar relacionados aos efeitos analgésicos da acupuntura, agindo predominantemente por meio das vias descendentes de inibição da dor no núcleo magno da rafe e no corno dorsal da medula espinhal<sup>67-70</sup>. Da mesma forma, a atividade da acupuntura sobre estruturas periféricas e corticais também pode contribuir para os efeitos analgésicos mediados por serotonina<sup>4,58,67</sup>. Além dos efeitos sobre a transmissão serotoninérgica, observou-se que a acupuntura também parece provocar um aumento da atividade dopaminérgica via receptores D<sub>1</sub> e D<sub>2</sub> no núcleo *accumbens*, associado a seus efeitos analgésicos<sup>4,71,72</sup>.

Apesar de o papel da noradrenalina na analgesia por acupuntura já ser conhecido há muito tempo, especialmente quanto à atividade dos neurônios do *locus ceruleus* e à estimulação de vias descendentes de inibição da dor<sup>73</sup>, o mecanismo exato ainda não é totalmente compreendido. Tanto o aumento como a diminuição da atividade noradrenérgica após a acupuntura já foram relatados<sup>4,74</sup>. Estudos também mostraram que o receptor adrenérgico  $\alpha$ 2A pode mediar o efeito analgésico da acupuntura em casos de dor inflamatória<sup>75</sup>, porém seus níveis de expressão no cérebro e na medula espinhal, após a eletroacupuntura, variam<sup>76</sup>.

### *Mecanismos da acupuntura relacionados à inibição de ativação microglial*

A manutenção da homeostase neuronal é considerada um mecanismo fundamental da acupuntura<sup>4</sup>. Ademais, há evidências crescentes de que a acupuntura atenua a dor neuropática provocada por lesão de nervo periférico. No sistema nervoso central, as células da glia – microglia, astrócitos e oligodendrócitos (no sistema nervoso periférico, apenas células de Schwann) – circundam os neurônios e podem regular e manter sua homeos-

tase e função celular, além de participar das respostas após lesões agudas e crônicas<sup>25,27</sup>. Por conta disso, grande interesse tem surgido quanto ao possível papel dessas células nos efeitos analgésicos da acupuntura.

Assim, estudos mostraram que a microglia e os astrócitos no corno dorsal espinhal estão envolvidos na manutenção e surgimento da dor patológica pela liberação de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, além de outras substâncias e fatores que controlam a sinalização da dor, como glutamato e CGRP3. A inibição da microglia em ratos se associa a uma atenuação da alodinia mecânica induzida por inflamação e a um aumento dos efeitos analgésicos da eletroacupuntura<sup>77</sup>.

#### *Mecanismos humorais e moleculares da analgesia por eletroacupuntura*

A eletroacupuntura tem sido a modalidade preferida por estudos que investigam os efeitos da acupuntura sobre a dor crônica devido às suas vantagens conhecidas, que incluem a possibilidade de padronizar e controlar a frequência do estímulo, a voltagem, e a forma de onda<sup>78</sup>. Muitos desses estudos sugerem que diversos neurotransmissores e seus receptores, por exemplo opioides endógenos ( $\mu$ ,  $\delta$ , e  $\kappa$ ), noradrenalina ( $\alpha_2$ ), serotonina (5-HT<sub>1</sub> e 5-HT<sub>3</sub>), acetilcolina (M1), glutamato (NMDA) e GABA (GABA<sub>A</sub> e GABA<sub>B</sub>), têm um papel de mediadores desse efeito analgésico. Acredita-se que esses neurotransmissores ajam nos tratos anterolaterais da medula espinhal e nas vias descendentes de inibição da dor<sup>79,80</sup>. A liberação de citocinas por astrócitos em ratos, assim como de outras moléculas tal qual a adenosina, foi sugerida como mais um mecanismo envolvido na analgesia por eletroacupuntura<sup>81,82</sup>.

Além disso, foi observado que diferenças na frequência do estímulo elétrico afetam os efeitos analgésicos da eletroacupuntura e seus mecanismos, como o perfil de ativação do sistema opioide. Por exemplo, foi sugerido que a eletroacupuntura de baixa frequência estimula tanto os receptores opioides- $\mu$  e - $\delta$ , como as vias serotoninérgicas, enquanto a acupuntura de alta frequência estimula os receptores opioides- $\kappa$ <sup>78</sup>.

Estudos recentes mostraram, ainda, que a eletroacupuntura pode ter um papel na modulação da rede de sinalização do

sistema endocanabinóide, regulando inúmeros processos fisiológicos e cognitivos. Um dos achados foi a ativação dos receptores canabinóides 1 (CB1) na área ventrolateral da PAG, o que parece ser essencial para o efeito antinociceptivo central da eletroacupuntura. A ativação dos receptores canabinóides 2 (CB2) na periferia, por sua vez, parece se relacionar a seus efeitos antiinflamatórios. A ativação de ambos CB1 e CB2, portanto, aliviaria as respostas comportamentais às dores inflamatória e neuropática<sup>83</sup>. Ainda, outros estudos em ratos demonstraram um aumento nos níveis de endocanabinóides AEA e 2-AG no cérebro após a eletroacupuntura<sup>84</sup>.

#### **LACUNAS DE PESQUISA**

Nos últimos anos, as novas evidências têm sido reportadas por grandes ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas demonstrando bons resultados qualitativos e quantitativos em pacientes que recebem acupuntura<sup>85</sup>. Por outro lado, alguns estudos recentes de alta qualidade comparando a acupuntura com a acupuntura simulada (sham) encontraram pequenas diferenças nos desfechos clínicos<sup>86,87</sup>.

Apesar dos avanços recentes, ainda existe uma lacuna significativa na pesquisa em acupuntura, especialmente quanto à tradução de evidências experimentais para a prática clínica<sup>3</sup>. Da mesma forma, existem vários desafios metodológicos e grandes inconsistências na pesquisa clínica em acupuntura para a dor, a começar pela própria condição clínica estudada, que é ampla e complexa. Outros desafios metodológicos incluem dificuldades para garantir um cegamento adequado e para definir o melhor desenho de ensaios clínicos. Por exemplo, ainda não há consenso quanto ao melhor comparador para a acupuntura, por exemplo, nenhum tratamento, atribuição de lista de espera, tratamento farmacológico e acupuntura simulada, ao tempo ideal de seguimento, e aos desfechos clinicamente mais relevantes<sup>86</sup>. A isso, soma-se a falta de padronização dos protocolos de tratamento, que diferem tanto em ensaios clínicos randomizados quanto na prática clínica, pois o método diagnóstico da MTC é complexo e individualizado<sup>88,89</sup>. Isso pode incluir variabilidade nos locais dos pontos de acupuntura, bem como diferenças na seleção de pontos (abordagem de ponto fixo ou variável) e na duração, frequência

e intensidade da acupuntura ou da eletroacupuntura. Como resultado, a técnica varia entre os profissionais, o que torna a replicação mais difícil e desafiadora<sup>90</sup>.

Ademais, apesar dos possíveis mecanismos analgésicos que têm sido atribuídos à acupuntura, ainda não foi esclarecido qual seria o principal alvo da técnica: transmissão, percepção ou modulação da dor. Múltiplos mecanismos provavelmente ocorrem, com vários efeitos sobrepostos, resultando em uma complexidade que traz desafios adicionais à pesquisa em acupuntura. Isolar diferentes mecanismos também é desafiador, especialmente levando-se em conta que o uso de agulhamento simulado ou mínimo na pesquisa clínica é controverso, pois mesmo um estímulo sensorial superficial e mínimo pode ser suficiente para ativar algumas das mesmas vias neurais que se supõem mediar o efeito analgésico da acupuntura. Como resultado, a acupuntura sham não poderia ser considerada totalmente inerte fisiologicamente, como é o caso de uma pílula de placebo tradicional<sup>91</sup>.

Além disso, pesquisas recentes demonstraram que a analgesia da acupuntura provavelmente se deve, em parte, a processos integrativos em diferentes níveis dos sistemas nervosos periférico e central. Assim, o conceito de neuromodulação, que também se associa a uma ampla gama de vias inflamatórias celulares e moleculares, pode ter um papel central na analgesia da acupuntura e deve, por isso, ser investigado mais detalhadamente. Por fim, grande parte do conhecimento atual sobre os possíveis mecanismos da analgesia da acupuntura resulta de estudos que utilizaram modelos animais, que são de difícil tradução para o cenário clínico. Não obstante, a despeito das lacunas significativas que permanecem quanto à aplicabilidade em humanos do que é observado em experimentos pré-clínicos, a analgesia por acupuntura é uma estratégia promissora para vários distúrbios dolorosos. Portanto, o principal objetivo de pesquisas prospectivas futuras deve ser traduzir os achados de estudos mecanicistas para aplicações clínicas.

#### **CONCLUSÃO**

Apesar de a acupuntura já ser usada na MTC para o tratamento da dor por milhares de anos e, em seguida, ter obtido uma popularidade expressiva na prática



médica ao redor do mundo, nas últimas décadas tem havido um forte ímpeto em direção ao estudo dos mecanismos neurobiológicos envolvidos nos efeitos analgésicos da técnica. Entender esses mecanismos é crucial para a aceitação geral e para a consolidação da acupuntura no tratamento da dor crônica.

A despeito dos grandes progressos na metodologia utilizada na pesquisa da acupuntura, os mecanismos de seu efeito analgésico ainda não são totalmente compreendidos. Baseada nos mais recentes achados reportados na literatura, nossa revisão sugere dois tipos de mecanismos possivelmente associados a esses efeitos: neurais e humorais/moleculares. O primeiro inclui a inibição das vias sensoriais da dor (visando principalmente as fibras aferentes A $\beta$ , A $\delta$ , e C); a modulação do processamento dos sinais da dor na medula espinhal (nas colunas de substância cinzenta posteriores e tratos anterolaterais); a alteração do processamento da dor ao nível do tronco encefálico, do diencéfalo (núcleos hipotalâmicos e talâmicos) e do córtex cerebral (áreas cognitivas, afetivas e somatossensoriais); e a ativação das vias descendentes de inibição da dor e do DNIC. Alterações da conectividade e da atividade cerebral foram observadas em estudos com neuroimagem, que permitiram identificar possíveis efeitos da acupuntura sobre o cérebro. Os mecanismos humorais e moleculares, por sua vez, envolvem a modulação do sistema opioide endógeno e de vários outros neurotransmissores e seus receptores, incluindo monoaminas e neuropeptídeos envolvidos no processamento da dor. No nível celular, a ativação da microglia também parece estar envolvida. Esses mecanismos neurobiológicos provavelmente ocorrem nos efeitos da acupuntura sobre diferentes tipos de dor, como somática, visceral, oncológica e inflamatória, e muito possivelmente são concomitantes.

Assim como em outros modelos de dor, a maior parte do conhecimento em relação à analgesia por acupuntura vem de experimentos em modelos animais, nos quais os efeitos e mecanismos descritos podem não ser aplicáveis a humanos. Lacunas de pesquisa importantes, incluindo diferenças nas técnicas de acupuntura e no desenho dos estudos, assim como outras questões referentes à metodologia de pesquisa na área, que ainda

não são consensuais, devem ser discutidas e abordadas. Futuros estudos sobre os mecanismos da acupuntura devem considerar essas questões para que seja possível traduzir a maior parte desses achados de pesquisa básica e pré-clínica em aplicações clínicas relevantes.

## CONFLITO DE INTERESSES

Os autores não têm nenhum conflito de interesses a declarar.

## FONTE DE FINANCIAMENTO

Esta pesquisa não recebeu financiamento externo.

## INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Grupo de Dor - Departamento de Neurologia - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Endereço para correspondência:  
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 255  
CEP: 05403-000 – São Paulo, SP.

Autor correspondente:  
Dr. Marcus Yu Bin Pai  
marcuspai@usp.br

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] White A, Editorial Board of Acupuncture in Medicine. Western medical acupuncture: a definition. *Acupunct Med*. 2009; 27(1):33-35.
- [2] White A, Ernst E. A brief history of acupuncture. *Rheumatology (Oxford)*. 2004; 43(5):662-663.
- [3] Cheng KJ. Neurobiological mechanisms of acupuncture for some common illnesses: a clinician's perspective. *J Acupunct Meridian Stud*. 2014; 7(3):105-114.
- [4] Chen T, Zhang WW, Chu YX, Wang YQ. Acupuncture for pain management: molecular mechanisms of action. *Am J Chin Med*. 2020; 48(4):793-811.
- [5] Moré AO, Harris RE, Napadow V, Taylor-Swanson L, Wayne PM, Witt CM *et al*. Acupuncture Research in Animal Models: Rationale, Needling Methods and the Urgent Need for a Standards for Reporting Interventions in Clinical Trials of Acupuncture—Standards for Reporting Interventions in Acupuncture Using Animal Models Adaptation. *J Altern Complement Med*. 2021; 27(3):193-197.
- [6] Yu ML, Qian JJ, Fu SP, Chen JY, Zheng YW, Lu ZG *et al*. Acupuncture for Cancer-Induced Bone Pain in Animal Models: A Systemic Review and

Meta-Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020; 2020:5606823.

[7] Park S, Lee JH, Yang EJ. Effects of acupuncture on Alzheimer's disease in animal-based research. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2017; 2017:6512520.

[8] Fan XL, Yu ML, Fu SP, Zhuang Y, Lu SF. Effectiveness of acupuncture in treatment of simple obesity in animal models: a systematic review and meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2019; 2019:5459326.

[9] Huang W, Pach D, Napadow V, Park K, Long X, Neumann J *et al*. Characterizing acupuncture stimuli using brain imaging with fMRI—a systematic review and meta-analysis of the literature. *PLoS One*. 2012; 7(4):e32960.

[10] Hammerschlag R, Milley R, Colbert A, Weih J, Yohalem-Ilisley B, Mist S *et al*. Randomized controlled trials of acupuncture (1997–2007): an assessment of reporting quality with a CONSORT-and STRICTA-based instrument. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011; 2011:183910.

[11] Wu JN. A short history of acupuncture. *J Altern Complement Med*. 1996; 2(1):19-21.

[12] Zhuang Y, Xing JJ, Li J, Zeng BY, Liang FR. History of acupuncture research. *Int Rev Neurobiol*. 2013; 111:1-23.

[13] Sierpina VS, Frenkel MA. Acupuncture: a clinical review. *South Med J*. 2005; 98(3):330-337.

[14] Vickers AJ, Vertosick EA, Lewith G, MacPherson H, Foster NE, Sherman KJ *et al*. Acupuncture for chronic pain: update of an individual patient data meta-analysis. *J Pain*. 2018; 19(5):455-474.

[15] Leung L. Neurophysiological basis of acupuncture-induced analgesia—an updated review. *J Acupunct Meridian Stud*. 2012; 5(6):261-270.

[16] Bai L, Tian J, Zhong C, Xue T, You Y, Liu Z. Acupuncture modulates temporal neural responses in wide brain networks: evidence from fMRI study. *Mol Pain*. 2010; 6:73.

[17] Napadow V, Ahn A, Longhurst J, Lao L, Stener-Victorin E, Harris R *et al*. The status and future of acupuncture mechanism research. *J Altern Complement Med*. 2008; 14(7):861-869.

[18] Zhang R, Lao L, Ren K, Berman BM. Mechanisms of acupuncture-electroacupuncture on persistent pain. *Anesthesiology*. 2014; 120(2):482-503.

[19] Lee IS, Cheon S, Park JY. Central and Peripheral Mechanism of Acupuncture Analgesia on Visceral Pain: A Systematic Review. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2019; 2019:1304152.

[20] Lai HC, Lin YW, Hsieh CL. Acupuncture-Analgesia-Mediated Alleviation of Central Sensitization. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2019; 2019:6173412.

[21] Zhao L, Liu L, Xu X, Qu Z, Zhu Y, Li Z *et*

- al. Electroacupuncture Inhibits Hyperalgesia by Alleviating Inflammatory Factors in a Rat Model of Migraine. *J Pain Res.* 2020; 13:75-86.
- [22] Tsuruoka M, Yamakami Y. Suppression of the tail flick reflex by electroacupuncture delivered at the intra- and extrasegmental needling points. *Am J Chin Med.* 1987; 15(3-4):139-146.
- [23] Li YQ, Zhu B, Rong PJ, Ben H, Li YH. Neural mechanism of acupuncture-modulated gastric motility. *World J Gastroenterol.* 2007; 13(5):709-716.
- [24] Kagitani F, Uchida S, Hotta H. Afferent nerve fibers and acupuncture. *Auton Neurosci.* 2010; 157(1-2):2-8.
- [25] Zhao ZQ. Acupuncture Analgesia. In: Zhuo M (ed.). *Molecular Pain.* Nova York: Springer; 2007. p. 397-411.
- [26] Quiroz-González S, Torres-Castillo S, López-Gómez RE, Estrada IJ. Acupuncture Points and Their Relationship with Multireceptive Fields of Neurons. *J Acupunct Meridian Stud.* 2017; 10(2):81-89.
- [27] Ju Z, Cui H, Guo X, Yang H, He J, Wang K. Molecular mechanisms underlying the effects of acupuncture on neuropathic pain. *Neural Regen Res.* 2013; 8(25):2350-2359.
- [28] Ma SX. Neurobiology of Acupuncture: Toward CAM. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2004; 1(1):41-47.
- [29] Lyu Z, Guo Y, Gong Y, Fan W, Dou B, Li N et al. The role of neuroglial crosstalk and synaptic plasticity-mediated central sensitization in acupuncture analgesia. *Neural Plast.* 2021;2021:8881557.
- [30] Li Z, Zeng F, Yin T, Lan L, Makris N, Jorgenson K et al. Acupuncture modulates the abnormal brainstem activity in migraine without aura patients. *Neuroimage Clin.* 2017; 15:367-375.
- [31] Gao P, Gao XI, Fu T, Xu D, Wen Q. Acupuncture: Emerging evidence for its use as an analgesic (Review). *Exp Ther Med.* 2015; 9(5):1577-1581.
- [32] Hsiang-Tung C. Integrative action of thalamus in the process of acupuncture for analgesia. *Am J Chin Med (Gard City NY).* 1974; 2(1):1-39.
- [33] Li C, Yang J, Park K, Wu H, Hu S, Zhang W et al. Prolonged repeated acupuncture stimulation induces habituation effects in pain-related brain areas: an fMRI study. *PLoS One.* 2014; 9(5):e97502.
- [34] Hsieh JC, Tu CH, Chen FP, Chen MC, Yeh TC, Cheng HC et al. Activation of the hypothalamus characterizes the acupuncture stimulation at the analgesic point in human: a positron emission tomography study. *Neurosci Lett.* 2001; 307(2):105-108.
- [35] Gong C, Liu W. Advanced research validates classical principles—the neurobiological mechanisms involved in acupuncture for pain management. *Longhua Chin Med.* 2019; 2:16.
- [36] Lin L, Skakavac N, Lin X, Lin D, Borlongan MC, Borlongan CV et al. Acupuncture-Induced Analgesia: The Role of Microglial Inhibition. *Cell Transplant.* 2016; 25(4):621-628.
- [37] Takeshige C, Sato T, Mera T, Hisamitsu T, Fang J. Descending pain inhibitory system involved in acupuncture analgesia. *Brain Res Bull.* 1992; 29(5):617-634.
- [38] Lv Q, Wu F, Gan X, Yang X, Zhou L, Chen J et al. The Involvement of Descending Pain Inhibitory System in Electroacupuncture-Induced Analgesia. *Front Integr Neurosci.* 2019; 13:38.
- [39] Kong JT, Schnyer RN, Johnson KA, Mackey S. Understanding central mechanisms of acupuncture analgesia using dynamic quantitative sensory testing: a review. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013; 2013:187182.
- [40] Liu X, Zhu B, Zhang S. Relationship between electroacupuncture analgesia and descending pain inhibitory mechanism of nucleus raphe magnus. *Pain.* 1986; 24(3):383-396.
- [41] Liu X. Inhibiting pain with pain — A basic neuromechanism of acupuncture analgesia. *Chin Sci Bull.* 2001; 46(17):1485-1494.
- [42] Schliessbach J, van der Klift E, Siegenthaler A, Arendt-Nielsen L, Curatolo M, Streitberger K. Does acupuncture needling induce analgesic effects comparable to diffuse noxious inhibitory controls? *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012; 2012:785613.
- [43] Fleckenstein J. Acupuncture in the context of diffuse noxious inhibitory control. *Eur J Pain.* 2013; 17(2):141-142.
- [44] Mano H, Seymour B. Pain: a distributed brain information network? *PLoS Biol.* 2015; 13(1):e1002037.
- [45] Kaplan CM, Schrepf A, Vatansever D, Larkin TE, Mawla I, Ichesco E et al. Functional and neurochemical disruptions of brain hub topology in chronic pain. *Pain.* 2019; 160(4):973-983.
- [46] Zheng W, Woo CW, Yao Z, Goldstein P, Atlas LY, Roy M et al. Pain-Evoked Reorganization in Functional Brain Networks. *Cereb Cortex.* 2020; 30(5):2804-2822.
- [47] Zhao Z, Huang T, Tang C, Ni K, Pan X, Yan C et al. Altered resting-state intra- and inter-network functional connectivity in patients with persistent somatoform pain disorder. *PLoS One.* 2017; 12(4):e0176494.
- [48] Santiago MV, Tumilty S, Mącznik A, Mani R. Does Acupuncture Alter Pain-related Functional Connectivity of the Central Nervous System? A Systematic Review. *J Acupunct Meridian Stud.* 2016; 9(4):167-177.
- [49] Scheffold BE, Hsieh CL, Litscher G. Neuroimaging and Neuromonitoring Effects of Electro and Manual Acupuncture on the Central Nervous System: A Literature Review and Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015; 2015:641742.
- [50] Ding SS, Hong SH, Wang C, Guo Y, Wang ZK, Xu Y. Acupuncture modulates the neuro-endocrine-immune network. *QJM.* 2014; 107(5):341-345.
- [51] Pyne D, Shenker NG. Demystifying acupuncture. *Rheumatology (Oxford).* 2008; 47(8):1132-1136.
- [52] Chien TJ, Liu CY, Hsu CH. Integrating acupuncture into cancer care. *J Tradit Complement Med.* 2013; 3(4):234-239.
- [53] Zia FZ, Olaku O, Bao T, Berger A, Deng G, Yin Fan A et al. The National Cancer Institute's Conference on Acupuncture for Symptom Management in Oncology: State of the Science, Evidence, and Research Gaps. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2017; 2017(52):lgx005.
- [54] Zijlstra FJ, van den Berg-de Lange I, Huygen FJ, Klein J. Anti-inflammatory actions of acupuncture. *Mediators Inflamm.* 2003; 12(2):59-69.
- [55] Langevin HM, Churchill DL, Cipolla MJ. Mechanical signaling through connective tissue: a mechanism for the therapeutic effect of acupuncture. *FASEB J.* 2001; 15(12):2275-2282.
- [56] Yao W, Yang H, Yin N, Ding G. Mast cell-nerve cell interaction at acupoint: modeling mechanotransduction pathway induced by acupuncture. *Int J Biol Sci.* 2014; 10(5):511-519.
- [57] Langevin HM, Bouffard NA, Badger GJ, Churchill DL, Howe AK. Subcutaneous tissue fibroblast cytoskeletal remodeling induced by acupuncture: evidence for a mechanotransduction-based mechanism. *J Cell Physiol.* 2006; 207(3):767-774.
- [58] Lin JG, Chen WL. Acupuncture analgesia: a review of its mechanisms of actions. *Am J Chin Med.* 2008; 36(4):635-645.
- [59] Cabýoglu MT, Ergene N, Tan U. The mechanism of acupuncture and clinical applications. *Int J Neurosci.* 2006; 116(2):115-125.
- [60] Harris RE, Zubieta JK, Scott DJ, Napadow V, Gracely RH, Clauw DJ. Traditional Chinese acupuncture and placebo (sham) acupuncture are differentiated by their effects on mu-opioid receptors (MORs). *Neuroimage.* 2009; 47(3):1077-1085.
- [61] Cheng LL, Ding MX, Xiong C, Zhou MY, Qiu ZY, Wang Q. Effects of electroacupuncture of different frequencies on the release profile of endogenous opioid peptides in the central nerve system of goats. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012; 2012:476457.
- [62] Lee S, Jo DH. Acupuncture for reduction of opioid consumption in chronic pain: A systematic review and meta-analysis protocol. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(51):e18237.
- [63] Wu SL, Leung AW, Yew DT. Acupuncture for Detoxification in Treatment of Opioid Addiction. *East Asian Arch Psychiatry.* 2016; 26(2):70-76.

- [64] Luo T, Guo Y. Specificity study on concentration of monoamine transmitters at acupoint and effect of acupuncture on its distribution. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2014; 2014:704507.
- [65] Wei Q, Liu Z. Effects of acupuncture on monoamine neurotransmitters in raphe nuclei in obese rats. *J Tradit Chin Med*. 2003; 23(2):147-150.
- [66] Wen G, He X, Lu Y, Xia Y. Effect of Acupuncture on Neurotransmitters/Modulators. In: Xia Y, Cao X, Wu G, Cheng J (eds.). *Acupuncture Therapy for Neurological Diseases*. Berlin, Alemanha: Springer, Berlin, Heidelberg; 2010.
- [67] Lee EJ, Warden S. The effects of acupuncture on serotonin metabolism. *Eur J Integr Med*. 2016; 8(4):355-367.
- [68] Pei P, Liu L, Zhao LP, Qu ZY, Tang CY, Wang LP et al. Electroacupuncture exerts an anti-migraine effect via modulation of the 5-HT7 receptor in the conscious rat. *Acupunct Med*. 2019; 37(1):47-54.
- [69] Li A, Zhang Y, Lao L, Xin J, Ren K, Berman BM et al. Serotonin receptor 2A/C is involved in electroacupuncture inhibition of pain in an osteoarthritis rat model. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011; 2011:619650.
- [70] Zhang Y, Li A, Lao L, Xin J, Ren K, Berman BM et al. Rostral ventromedial medulla  $\mu$ , but not  $\kappa$ , opioid receptors are involved in electroacupuncture anti-hyperalgesia in an inflammatory pain rat model. *Brain Res*. 2011; 1395:38-45.
- [71] Wang YQ, Cao XD, Li KY, Wu GC. Relationship between electroacupuncture analgesia and dopamine receptors in nucleus accumbens. *Zhongguo Yao Li Xue Bao*. 1997; 18(6):494-496.
- [72] Shou Y, Yang Y, Xu MS, Zhao YQ, Ge LB, Zhang BM. Electroacupuncture inhibition of hyperalgesia in rats with adjuvant arthritis: involvement of cannabinoid receptor 1 and dopamine receptor subtypes in striatum. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013; 2013:393460.
- [73] Silva JRT, Silva ML, Prado WA. Analgesia induced by 2-or 100-Hz electroacupuncture in the rat tail-flick test depends on the activation of different descending pain inhibitory mechanisms. *J Pain*. 2011; 12(1):51-60.
- [74] Lee G, Kim W. The Modulatory Effect of Acupuncture on the Activity of Locus Coeruleus Neuronal Cells: A Review. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2017; 2017:9785345.
- [75] Zhang Y, Zhang RX, Zhang M, Shen XY, Li A, Xin J et al. Electroacupuncture inhibition of hyperalgesia in an inflammatory pain rat model: involvement of distinct spinal serotonin and norepinephrine receptor subtypes. *Br J Anaesth*. 2012; 109(2):245-252.
- [76] Tang Q, Jiang Q, Sooranna SR, Lin S, Feng Y, Zhang Q et al. Effects of electroacupuncture on pain threshold of laboring rats and the expression of norepinephrine transporter and  $\alpha 2$  adrenergic receptor in the central nervous system. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2016; 2016:9068257.
- [77] Zhu MM, Lin JH, Qing P, Pu L, Chen SL, Lin SJ et al. Manual acupuncture relieves microglia-mediated neuroinflammation in a rat model of traumatic brain injury by inhibiting the RhoA/ROCK2 pathway. *Acupunct Med*. 2020; 38(6):426-434.
- [78] Shin JE. Electroacupuncture on visceral hyperalgesia - what is its mechanism? *J Neurogastroenterol Motil*. 2010; 16(3):230-231.
- [79] Kim W, Kim SK, Min BI. Mechanisms of electroacupuncture-induced analgesia on neuropathic pain in animal model. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013; 2013:436913.
- [80] Wang L, Zhang Y, Dai J, Yang J, Gang S. Electroacupuncture (EA) modulates the expression of NMDA receptors in primary sensory neurons in relation to hyperalgesia in rats. *Brain Res*. 2006; 1120(1):46-53.
- [81] Wang J, Gao Y, Chen S, Duanmu C, Zhang J, Feng X et al. The Effect of Repeated Electroacupuncture Analgesia on Neurotrophic and Cytokine Factors in Neuropathic Pain Rats. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2016; 2016:8403064.
- [82] Liu QY, Xu LC, Yi M. Anti-nociceptive mechanisms of electroacupuncture in inflammatory pain. *AME Med J*. 2017; 2:82.
- [83] MacDonald IJ, Chen YH. The Endocannabinoid System Contributes to Electroacupuncture Analgesia. *Front Neurosci*. 2021; 14:5942191453.
- [84] Wang Q, Peng Y, Chen S, Gou X, Hu B, Du J, Lu Y, Xiong L. Pretreatment with electroacupuncture induces rapid tolerance to focal cerebral ischemia through regulation of endocannabinoid system. *Stroke*. 2009; 40(6):2157-2164.
- [85] Vickers AJ, Cronin AM, Maschino AC, Lewith G, MacPherson H, Foster NE et al. Acupuncture for chronic pain: individual patient data meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2012; 172(19):1444-1453.
- [86] Hinman RS, McCrory P, Pirotta M, Relf I, Forbes A, Crossley KM et al. Acupuncture for chronic knee pain: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014; 312(13):1313-1322.
- [87] Vas J, Aranda JM, Modesto M, Benítez-Parejo N, Herrera A, Martínez-Barquín DM et al. Acupuncture in patients with acute low back pain: a multicentre randomised controlled clinical trial. *Pain*. 2012; 153(9):1883-1889.
- [88] Meng X, Xu S, Lao L. Clinical acupuncture research in the West. *Front Med*. 2011; 5(2):134-140.
- [89] Han JS. Acupuncture analgesia: areas of consensus and controversy. *Pain*. 2011; 152(3):S41-S48.
- [90] Liu W, Cohen L. Overcoming barriers for clinical research of acupuncture. *Med Acupunct*. 2020; 32(6):348-351.
- [91] Zia FZ, Olaku O, Bao T, Berger A, Deng G, Yin Fan A et al. The National Cancer Institute's conference on acupuncture for symptom management in oncology: state of the science, evidence, and research gaps. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2017; 2017(52):68-73.

# IDENTIFICAÇÃO DE DIMENSÕES-CHAVE PARA A MELHORIA DO CUIDADO AO PACIENTE COM CÂNCER NA ATENÇÃO PRIMÁRIA EM SAÚDE PELO QUESTIONÁRIO ACIC

*Identification of Key Elements for Improving Primary Care for Cancer Patients Using the ACIC Questionnaire*

Adrielle Fernandes Miranda<sup>1</sup> | Karen Fernanda Silva Bortoleto Garcia<sup>2</sup> | Gracielly de Souza Pantano<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Graduanda de Medicina do Curso de Medicina no Centro Universitário de Votuporanga (UNIFEV).

<sup>2</sup> Mestre em Bioengenharia, Enfermeira especialista em Saúde da Família e gerenciamento de unidade básica e Docente do Curso de Medicina do Centro Universitário de Votuporanga (UNIFEV).

<sup>3</sup> Orientadora. Mestre em Educação para as Profissões de Saúde, Médica Endocrinologista e Docente do Curso de Medicina do Centro Universitário de Votuporanga (UNIFEV).

Data de submissão: 01/09/2019 | Data de aprovação: 15/09/2022

## RESUMO

**Objetivos:** Identificar dimensões-chave para a melhoria do cuidado ao paciente com câncer na atenção primária à saúde. **Métodos:** Trata-se de pesquisa analítica, transversal e quantitativa. Profissionais de saúde de todas as equipes de atenção primária do município de Votuporanga responderam ao questionário de Avaliação da Capacidade Institucional para a Atenção às Condições Crônicas – ACIC (sigla em inglês para Assessment of Chronic Illness Care), utilizado pela Organização Pan-Americana de Saúde/Organização Mundial da Saúde para avaliar a assistência a doenças crônicas. **Resultados:** A média das pontuações obtidas nas sete dimensões avaliadas foi de  $5,4 \pm 2,0$  em escala de zero a 11. A integração dos componentes do sistema de atenção à saúde, com média de  $3,9 \pm 2,3$ , e o suporte clínico para o cuidado, com média de  $3,5 \pm 2,4$ , tiveram as menores pontuações. **Conclusão:** A pontuação média obtida na ferramenta ACIC, segundo as respostas dos profissionais de saúde da atenção primária de Votuporanga, indica uma capacidade razoável do município para o cuidado com o câncer. Em contrapartida, os itens integração dos componentes do sistema de atenção e suporte clínico para o cuidado receberam as menores pontuações, o que indica que devem ser priorizados na implantação de melhorias.

**Palavras-chave:** continuidade da assistência ao paciente, oncologia, atenção primária à saúde.

**DOI:** 10.5935/2763-602X.20220008

## INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença prevalente e com elevada taxa de mortalidade. Seu cuidado apresenta preocupantes deficiências, especialmente, em países menos desenvolvidos. No entanto, o número de

pacientes vivendo com câncer tem aumentado em decorrência da maior sobrevida propiciada pela ampliação da rede de assistência e pelo avanço tecnológico na oncologia<sup>1</sup>. Avanços como testes genéticos e moleculares, a descoberta de novas

drogas e novos procedimentos já incorporados a protocolos clínicos permitem, em muitos casos, um controle adequado da doença e uma menor mortalidade<sup>2,3</sup>. Graças a isso, muitos pacientes têm passado a conviver com a doença por longos períodos.



dos, fato que tem levado muitos autores a considerar o câncer uma doença crônica<sup>4</sup>.

O Sistema Único de Saúde (SUS) já reconhece o câncer como uma doença crônica não transmissível (DCNT). Em 2013, a portaria número 874 do Ministério da Saúde estabeleceu a Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer (PNPCC), reconhecendo o câncer como uma doença crônica prevenível que necessita de cuidado integral<sup>5</sup>. A PNPCC também definiu que o acompanhamento do paciente com diagnóstico de câncer seja feito em unidades e centros de assistência de alta complexidade em oncologia, que devem oferecer tratamento oportuno e seguro de forma mais próxima possível ao domicílio da pessoa. Contudo, para que o cuidado ao câncer seja oferecido de forma integral, é necessário que exista um sistema de referência e contra-referência, em que a Atenção Primária à Saúde (APS) também desempenha um papel fundamental, muitas vezes acompanhando os pacientes oncológicos paralelamente aos serviços mais especializados<sup>6</sup>. Nesse sistema, a APS encaminha o paciente ao serviço de referência para iniciar seu tratamento especializado, que deve ter início em até 60 dias após o diagnóstico<sup>7</sup>. A contrarreferência, por sua vez, garante a continuidade dos cuidados necessários, com o encaminhamento de volta à unidade básica de origem, seguindo o princípio do cuidado integral.

Nessa rede de cuidado integral ao paciente oncológico, a APS é muito mais do que apenas a “porta de entrada” do sistema. Ao contrário, a APS tem um papel estratégico de suporte integral qualificado, importante para o cuidado humanizado, que inclui também ações de prevenção primária, detecção precoce e cuidados paliativos. Atua, portanto, em todos os níveis da história natural da doença. Por ser mais próxima à população, a APS também tem um alcance maior para ações de promoção da saúde, o que reforça sua importância no controle do câncer<sup>8</sup>. No entanto, um estudo realizado no Distrito Federal, indicou que 35,5% das pacientes diagnosticadas com câncer de mama iniciaram seu tratamento somente após 60 dias do diagnóstico inicial, o que revela lacunas e deficiências na integração do sistema, afastando a realidade do que é idealmente preconizado na lei<sup>9</sup>. Assim,

é fundamental que sejam feitos estudos para avaliar a qualidade do cuidado ao paciente com câncer na APS, de forma a diagnosticar os principais problemas.

Seguindo o conceito de que o câncer tem características em comum com outras doenças crônicas, estudos vêm demonstrando que algumas ferramentas de avaliação de desfechos em doenças crônicas também podem ser aplicáveis ao câncer, como o caso do instrumento EQ-5D10. O mesmo princípio poderia ser aplicado para avaliar a qualidade do cuidado ao paciente oncológico, utilizando-se instrumentos que avaliam a qualidade da assistência às DCNT, por exemplo o questionário *Assessment of Chronic Illness Care* (ACIC), utilizado pela Organização Panamericana de Saúde (OPAS) para esse fim<sup>11,12</sup>.

A partir desse racional, portanto, este estudo buscou aplicar o ACIC no contexto da APS voltada ao paciente oncológico, de forma a fazer um diagnóstico situacional da qualidade do cuidado. Assim, objetiva-se identificar as dimensões-chave do Modelo de Atenção às Condições Crônicas que necessitam de melhoramento tangível, no contexto da APS, para o paciente com câncer.

## MÉTODOS

Este estudo é transversal, quantitativo e analítico. Foi conduzido em Votuporanga, cidade do interior do estado de São Paulo, Brasil, um município com população estimada de 96.106 habitantes, em 2021<sup>13</sup>. Na ocasião do estudo, participaram as 19 equipes do Programa de Saúde da Família (PSF), responsáveis por uma cobertura de 89,3% do município, distribuídas em 12 Unidades de Saúde da Família (USF).

Foram obtidos dados descritivos sobre as características de cada USF, sendo esses: número de equipes no local, de médicos e enfermeiros, abrangência populacional e número de pacientes com câncer em cuidados na USF. Cada unidade recebeu uma identificação por letra e cada equipe, quando a USF abrigava mais de uma, foi numerada, de forma a anonimizar as pontuações finais.

Para a avaliação da unidade de saúde quanto ao cuidado aos pacientes com câncer, foi utilizada a versão do ACIC adaptada para o português em 2012<sup>12,14</sup>. O ACIC avalia os componentes do MACC15, o que permite determinar a capacidade da instituição de saúde no cuidado a uma DCNT e reali-

zar um diagnóstico situacional do ambiente operacional em que se dá essa atenção. A ferramenta divide a avaliação em sete dimensões essenciais: organização do sistema de saúde, recursos comunitários, apoio para o autocuidado, desenho da linha de cuidados, suporte para as decisões clínicas, sistema de informação clínica e integração. Cada um desses aspectos recebeu uma pontuação em uma escala de zero a 11. O valor mais alto indica que a ação descrita foi completamente colocada em prática e, o menor, que a ação ainda é necessária.

A ferramenta foi aplicada em uma USF a cada quinze dias. Os pesquisadores inicialmente apresentaram o ACIC aos profissionais de saúde da unidade, detalhando seus objetivos e sua metodologia, e, em seguida, treinou cada grupo para sua aplicação. Entre três e 11 membros de cada equipe de saúde foram então selecionados e convidados por seus pares para responder o ACIC, conforme envolvimento do profissional no cuidado ao paciente oncológico, além de seu interesse em participar do estudo. Em seguida, o questionário foi respondido na própria USF, em data agendada, em reunião presencial, da qual participavam também os pesquisadores, que atuavam como facilitadores, mas sem influenciar as respostas. O ACIC foi respondido de maneira individual após um debate inicial entre os participantes de cada grupo.

A pontuação final de cada unidade foi obtida pela média das respostas dos participantes, após avaliar os dados quanto à distribuição normal e esfericidade. Para efeitos descritivos, consideraram-se como “capacidade limitada” pontuações entre 0 e 2; “básica”, entre 3 e 5; “razoável”, entre 6 e 8; e ótima, entre 9 e 11. O teste ANOVA foi utilizado para comparar as diferenças entre a pontuação final de cada equipe e de unidade, com intervalo de confiança de 95%. As sete diferentes dimensões do MACC também foram analisadas individualmente. A pontuação final de cada dimensão foi comparada entre as diferentes unidades também se utilizando o teste ANOVA, mas, devido às múltiplas comparações realizadas, foi utilizada a correção de Bonferroni, estabelecendo-se um valor de p para significância estatística correspondente a 0,007.

Para fins de controle quanto às possíveis variáveis de confusão influenciando as pontuações finais, o estudo também ana-



lisou dados demográficos de cada um dos profissionais que participou do estudo, por exemplo sexo e idade, e de qualificação e experiência dos profissionais, como tempo trabalhado na saúde pública, tempo de atuação na mesma USF e sua formação. As seguintes variáveis também foram analisadas para esse fim: número de pacientes com câncer atendidos na unidade, abrangência populacional da equipe e número de profissionais participantes da pesquisa. Nessa etapa, foram utilizados o teste qui-quadrado de Pearson para avaliar uma possível relação entre as variáveis categóricas (sexo e formação do profissional) e as notas finais dadas por eles no questionário. O coeficiente de correlação linear de Pearson, por sua vez, avaliou as variáveis contínuas, como idade, tempo trabalhado na saúde pública e tempo trabalhado na mesma USF e sua relação com as notas finais.

## RESULTADOS

As USF do município apresentaram características descritas na tabela 1. Dos 453 profissionais das equipes estudadas, 81 (17,9%) foram convidados para participar da pesquisa, incluindo sete dos 19 médicos (36,8%), não havendo ocorrido recusas para a participação. A abrangência populacional foi em média de  $4.909 \pm 3.306$  pacientes por equipe, variando de 2.120 a 15.600. Em média, cada USF participante tinha  $10,9 \pm 8,3$  pessoas com câncer sendo atendidas no local. Das 12 unidades de saúde participantes, seis assistiam 10 ou mais usuários com câncer, englobando 107 pacientes nessas unidades (81,68% da amostra total).

Os 81 profissionais de saúde participantes de pesquisa eram, em sua maioria, do sexo feminino (76%), com média da idade de  $39,5 \pm 10$  anos, variando de 20 a 68. Os profissionais atuavam nas USF em regime de trabalho de oito horas, estão na área da saúde pública há 7 anos em média e trabalham na mesma USF há 4,5 anos em média. Ademais, 28,9% dos profissionais participantes declararam ter pós-graduação.

A tabela 2 demonstra as características dos membros de cada equipe. A análise separada dos sete médicos que responderam ao ACIC mostrou média da idade de  $31,5 \pm 5,9$  anos, variando de 26 a 42, sendo que apenas um era do sexo masculino. Esses médicos trabalham na mesma USF há 2,9 anos, o mesmo tempo de trabalho na saúde pública, em todos os casos.

**TABELA 1** - Características das Unidades de Saúde da Família (USF) de Votuporanga

USF	NÚMERO DE EQUIPES	ABRANGÊNCIA POPULACIONAL	NÚMERO DE PACIENTES COM CâNCER*	NÚMERO DE MÉDICOS	NÚMERO DE ENFERMEIROS
A	3	21.797	8	5	3
B	1	9.271	14	1	1
C	1	2.188	16	1	2
D	1	3.673	2	1	1
E	1	3.247	4	3	1
F	2	8.789	24	2	2
G	1	3.500	10	1	1
H	1	15.600	20	3	1
I	3	6.361	4	4	3
J	1	3.700	1	2	1
K	1	2.350	5	3	1
L	3	13.000	23	3	3

(\*) Número de pacientes em cuidado com câncer na USF no ano de 2018.

**TABELA 2** - Características dos profissionais das equipes que responderam ao ACIC

EQUIPE*	IDADE (MÉDIA EM ANOS)	TEMPO MÉDIO DE TRABALHO NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE (ANOS)	TEMPO MÉDIO DE TRABALHO NA USF ATUAL (ANOS)
A1	35,5	8,6	3,7
A2	37	6,5	6,5
A3	39,6	7,3	4,6
B	42,8	7,2	4,9
C	40,7	2,7	2,4
D	46,4	13,9	8,5
E	42,5	6,5	2,5
F1	43	6	6
F2	43,3	6,5	4,6
G	39,3	10,6	5,5
H	40	8,6	3
I1	33,6	4,3	3,3
I2	32,3	4,6	3,3
I3	37	5	3
J	33,8	7,6	4,7
K	36,7	7	6,8
L1	44,7	9	5,7
L2	36,3	5,3	4,6
L3	36,5	5,7	2,6

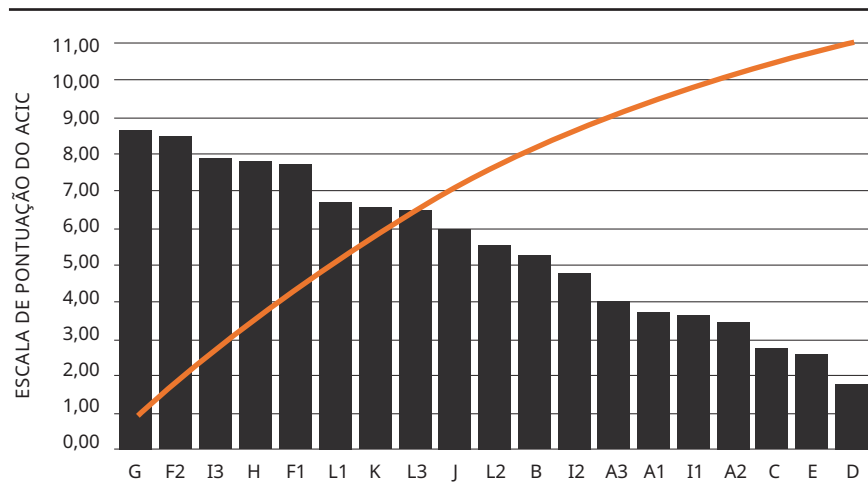
\*Letra: Unidade de Saúde da Família e Número: Equipe; \*\*Média da idade dos profissionais em anos.

A pontuação final média obtida pelas USF no ACIC em Votuporanga foi  $5,4 \pm 2,0$  (“razoável”), variando de 1,8 a 8,6, em escala de zero a 11. O teste ANOVA que comparou as médias das pontuações totais de cada uma das 12 USF avaliadas revelou uma diferença estatisticamente significativa entre as unidades [ $F(11,69) = 4,25$ ,  $p=0,03$ ]. Em relação à avaliação de cada equipe, de acordo com a classificação das pontuações descrita em “métodos”, nove delas (47,3%) avaliaram suas respectivas USF como tendo capacidade institucional considerada razoável para o cuidado ao câncer; sete equipes (36,9%), capacidade institucional considerada básica; e três equipes (15,8%), capacidade limitada. O Gráfico 1 ordena as pontuações finais das equipes da maior para a menor.

A Tabela 3 apresenta os resultados do teste ANOVA que comparou as diferentes unidades quanto à pontuação média em cada uma das sete dimensões do MACC. Foi considerado um nível de significância de 0,7%, após correção de Bonferroni para múltiplas comparações. A média das pontuações obtidas pelas seis USF que atendiam mais do que 10 pacientes com câncer foi  $6,4 \pm 2,0$ , variando de 2,71 a 8,65 (escala de zero a 11). Para as outras seis unidades, a média das pontuações foi  $4,32 \pm 1,8$ , variando de 1,78 a 6,51. No entanto, o número de usuários com câncer atendidos em cada unidade não apresentou associação significativa com a nota obtida no ACIC por aquela unidade.

É importante ressaltar que as respostas ao ACIC decorrem de uma decisão coletiva dos profissionais presentes, que pertencem às diferentes profissões da saúde. Em oito equipes, o ACIC foi aplicado na presença exclusiva de agentes comunitários de saúde (ACS), obtendo-se uma média da pontuação final de  $5,79 \pm 2,61$ . Nas onze equipes restantes, pelo menos um profissional com graduação superior (médico ou enfermeiro) estava presente, obtendo-se uma média de  $5,19 \pm 2,03$ . Em sete equipes (36,8%), o médico da USF estava presente entre os profissionais que responderam o instrumento de avaliação, obtendo-se uma média de  $5,02 \pm 2,43$ . Não houve associação entre a formação do profissional e sua pontuação do ACIC. Também não foram encontradas associações estatisticamente significativas entre a idade, sexo, tempo trabalhado na saúde pública e o tempo de atuação na mesma

**GRÁFICO 1** - Pontuações finais do ACIC para cada equipe seguindo o diagrama de Pareto



Local: Letra: unidade / número: equipe

**TABELA 3** - Pontuações das dimensões avaliadas e total no ACIC de cada Unidade de Saúde da Família

DIMENSÃO*	UNIDADE												PONTUAÇÃO MÉDIA	VALOR P **
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L		
1	1,3	8	5,1	0	2,1	8,9	10,5	9,5	4,1	5,5	5,8	6,6	5,6	0,043
2	4,9	5,5	2,7	1,7	2	7,5	7,5	7,7	5,8	6,7	6	5,4	5,3	<b>0,003</b>
3	3,9	7,5	4,5	1,7	1,5	10,3	9	8,2	5	6,2	8,5	8,5	6,2	0,12
4	2	0	0,7	1	1,5	5,6	8,2	5,5	3,8	4,2	4,7	5,4	3,5	0,073
5	4,4	9	4,5	1,3	2,5	10,8	10,5	10,8	8,5	7,1	7,5	8	7,1	<b>&lt;0,001</b>
6	6,9	4	1,3	4,6	5,3	7,2	5,8	6	7,9	7,5	8,1	6,5	5,9	0,129
7	2,2	3,1	0	2	2,5	6	9	6,5	2,7	4,8	4,8	3,1	3,9	0,043
<b>PONTUAÇÃO MÉDIA TOTAL</b>	3,7 ± 1,9	5,3 ± 3,2	2,7 ± 2	1,8 ± 1,4	2,5 ± 1,3	8 ± 2	8,6 ± 1,6	7,7 ± 1,9	5,4 ± 2,1	6 ± 1,2	6,5 ± 1,5	6,2 ± 1,7	5,4 ± 2	<b>0,03 ***</b>

\*Dimensões avaliadas: 1: Organização do sistema de atenção ao câncer; 2: Articulação com recursos da comunidade para o cuidado ao câncer; 3: Suporte para o autocuidado relacionado ao câncer; 4: Suporte para decisões clínicas relacionadas ao câncer; 5: Desenho do sistema de prestação de serviço relacionado ao câncer; 6: Sistema de informação clínica dos dados relacionados ao câncer; 7: Integração dos componentes do modelo de atenção ao câncer. As letras são a referência da USF avaliada. \*\*Valor p referente ao teste ANOVA aplicado para comparar as notas de cada unidade na dimensão indicada,  $F(11,69)$ . Houve diferença significativa para as dimensões 2 e 5 ( $p<0,007$  após correção para múltiplas comparações). \*\*\* Valor p referente ao teste ANOVA aplicado para comparar as notas finais de cada unidade no ACIC,  $F(11,69)$   $p<0,05$ .

USF. Tampouco foi encontrada associação da pontuação final da unidade no ACIC com a abrangência populacional de cada unidade ou com o número de profissionais participantes da pesquisa.

## DISCUSSÃO

Este estudo, utilizando um instrumento que avalia a qualidade do cuidado ao paciente com DCNT aplicado aos cuidados oncológicos, encontrou uma pontuação “razoável” nesse tipo de assistência desempenhada nas 12 USF do município de Votuporanga, São Paulo, Brasil. O resultado é compatível com outros estudos que buscaram avaliar a qualidade da APS em regiões do Brasil com características sociodemográficas semelhantes. Por exemplo, Castro *et al.*<sup>16</sup> utilizaram o Instrumento de Avaliação da Atenção Primária PCATool, versão para profissionais de saúde, para avaliar o serviço no município de Porto Alegre, Rio Grande do Sul. Embora tenha empregado metodologia diferente em relação a este estudo, incluindo o enfoque na assistência como um todo e não apenas às doenças crônicas, as Unidades Básicas de Saúde de Porto Alegre receberam uma avaliação média de 6,58, ou seja, no limite entre o que é considerado uma nota baixa e alta (6,6). Assim, apesar das limitações quanto a essa comparação, é possível inferir que a percepção desses profissionais quanto ao serviço também pode ser considerada intermediária, compatível com o resultado “razoável” encontrado nesta amostra.

Também é possível inferir que uma nota razoável reflete uma percepção mista quanto à qualidade da assistência prestada. Nessa linha, parte da avaliação pode ser positiva, graças aos aspectos do serviço que se aprimoraram desde a implantação do modelo atual da APS baseado na Estratégia de Saúde da Família (ESF). Estudos prévios apontaram como dimensões da APS que se fortaleceram: a cobertura do PSF, o acesso da população, a estrutura dos serviços, a provisão de médicos e a cobertura de ações de saúde. Políticas públicas voltadas à melhoria do acesso e da qualidade na APS também foram implementadas nos últimos anos<sup>16</sup>. Neste estudo, por sua vez, a dimensão analisada que apresentou o resultado mais positivo, segundo a percepção dos profissionais participantes, foi o desenho

da prestação de serviço, com pontuação média de  $7,1 \pm 3,1$ . Campanhas preventivas, programas de assistência domiciliar e disponibilidade de serviços aos pacientes oncológicos em toda a rede podem ser algumas das medidas implantadas nos últimos anos que colaboraram para uma melhor percepção quanto a essa dimensão do MACC. O desenho da prestação de serviço também foi reportado como a dimensão mais bem avaliada por outro estudo brasileiro que utilizou a ferramenta ACIC para avaliar a qualidade da APS, embora, nesse caso, o instrumento não se restringiu ao cuidado a uma doença específica. Tal estudo, realizado em Campo Grande, Mato Grosso do Sul, também identificou uma avaliação “razoável” das unidades daquela cidade<sup>17</sup>.

Contrapondo-se aos pontos fortes da APS, diversos estudos vêm apontando dimensões do sistema que ainda deixam a desejar, o que muitas vezes decorre de problemas que afetam a completude e a integralidade do cuidado<sup>18</sup>. Dificuldades no sistema de referência e contra-referência dentro da rede vêm sendo apontadas como um desses problemas. Em um estudo que avaliou a qualidade do cuidado da APS a pacientes com câncer de colo de útero, foram apontados problemas como número limitado de vagas para referenciar pacientes; comunicação deficiente do serviço especializado de referência com a unidade básica sobre o caso e, muitas vezes, até mesmo a não-realização da contra-referência<sup>19</sup>. Em outro estudo, que também utilizou a ferramenta ACIC em Votuporanga, mas que avaliou o cuidado ao diabetes mellitus tipo 2, a integração dos componentes do cuidado e o suporte clínico obtiveram pontuações baixas<sup>20</sup>. Os achados deste estudo vão na mesma direção, uma vez que as duas dimensões que apresentaram as menores pontuações foram a integração dos componentes do cuidado e o suporte clínico. A primeira dessas duas dimensões considera que um sistema de saúde de qualidade se articula de forma clara, sincronizada e efetiva. Já o suporte para decisões clínicas garante o embasamento científico atualizado das condutas, o que pode ser garantido por protocolos clínicos e fluxogramas de atendimento bem definidos.

Outro achado que merece atenção foram as diferenças de pontuação observa-

das entre as unidades, o que pode indicar uma heterogeneidade da rede. Castro *et al.*<sup>16</sup> também encontraram diferenças entre unidades de saúde na APS de Porto Alegre, que se associaram à sua estrutura e articulação com o restante do sistema. Nesse estudo, pontuaram melhor as unidades que dispunham de médicos especialistas em medicina de família e comunidade e de outros profissionais da saúde, por exemplo psicólogos, assistentes sociais, nutricionistas, entre outros. Uma maior facilidade no referenciamento a níveis de atenção de maior complexidade também foi uma das características observadas em unidades de saúde com notas maiores. Neste estudo, por sua vez, também foram verificadas diferenças entre as unidades quanto à pontuação da dimensão “integração dos componentes do modelo de atenção”, o que pode sugerir uma heterogeneidade quanto à facilidade no encaminhamento a serviços especializados. Cabe a ressalva, no entanto, que esse achado não sobreviveu à correção de Bonferroni para múltiplas comparações.

Outras duas dimensões (desenho do sistema de prestação de serviço e articulação com a comunidade) apresentaram diferença significativa entre as USF analisadas, mesmo após a correção de Bonferroni. Isso indica que há outras fontes de heterogeneidades na rede, que necessitam de estudos adicionais para identificar possíveis causas. Alguns fatores podem ter contribuído com as diferenças entre as unidades, como a variabilidade do número de habitantes atendidos, indo de 2.120 até 15.600 pessoas. Esse número, segundo a prefeitura, foi determinado por critérios socioeconômicos, o que aumenta ainda mais a heterogeneidade da população atendida pela rede. Além disso, o número de participantes de cada unidade variou, o que pode ter resultado em possíveis vieses de seleção e baixo poder estatístico em algumas das unidades, dificultando que diferenças adicionais fossem observadas.

Outra limitação deste estudo é o baixo número de médicos participantes na pesquisa e possíveis vieses de seleção como consequência. A assistência na visão do médico pode ter uma qualidade diferente do que na visão de outros membros da equipe multiprofissional devido às características inerentes ao papel de cada um. De fato, a pontuação média obtida em equipes em que apenas ACS participaram

foi maior (5,79) do que nas sete equipes com participação de ao menos um médico (5,02). Apesar de não ter sido encontrada associação estatisticamente significativa entre a formação profissional do participante e a pontuação final da ACIC, tal diferença na participação dos profissionais entre as unidades pode ter resultado em viés de seleção nas notas atribuídas. Também é possível que diferenças resultantes da formação do profissional não tenham sido detectadas devido ao baixo poder estatístico da amostra. Dessa forma, é possível que esse fator tenha sido responsável pela diferença de pontuação obtida por cada unidade. Ademais, neste estudo, muitos dos médicos participantes revelaram não ter grande experiência de trabalho na APS, sendo esse seu primeiro emprego na área em todos os casos. Embora essa variável não tenha se associado à pontuação final atribuída à unidade no ACIC, ela pode ter influenciado as respostas e, portanto, o resultado final. Isso é importante, pois, no estudo de Castro *et al.*<sup>16</sup> anteriormente citado, unidades cujos médicos não eram experientes, em conjunto com outros fatores, apresentaram pontuações piores no ACIC comparadas àquelas com profissionais mais experientes e especialistas em medicina da família e comunidade. Por fim, apesar das diferenças de formação profissional entre os participantes de cada unidade, outras variáveis como sexo, idade e número de pacientes com câncer atendidos na unidade não parecem ter influenciado o resultado final.

Este estudo encontrou achados que podem colaborar com o diagnóstico da qualidade do cuidado ao câncer na APS do município de Votuporanga. Foram identificados pontos que poderão ser trabalhados junto às equipes e ao sistema de saúde para a melhoria da qualidade do atendimento ao paciente oncológico. Em especial, as piores pontuações foram observadas nas dimensões que envolvem a integração dos componentes do sistema e o suporte clínico, o que indica que o foco das ações de melhoria devem ser nessas áreas. Os achados são compatíveis com outros estudos que avaliaram a qualidade da APS no Brasil e que apontaram deficiências nessas duas mesmas dimensões.

## CONFLITOS DE INTERESSES

Os autores declaram que não têm conflitos de interesse nessa publicação.

## FONTE DE FINANCIAMENTO

A pesquisadora Adrielle Fernandes Miranda foi bolsista no programa de Bolsa de Pesquisa em Ética e Bioética do Cremesp, em 2018.

## INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Centro Universitário de Votuporanga (UNIFEV), Curso de Medicina, Votuporanga, SP, Brasil.

Endereço para correspondência:

Avenida da Saudade, 2147

CEP: 15501-405 - Votuporanga, SP, Brasil

Autor correspondente:

Gracielly de Souza Pantano

integral.pesquisa@hotmail.com

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] da Silva RCF. Guide to Cancer Early Diagnosis. *Rev Bras Cancerol.* 2019; 63(1):41-42.
- [2] Garnis C, Buys TP, Lam WL. Genetic alteration and gene expression modulation during cancer progression. *Mol Cancer.* 2004; 3(1):1-23.
- [3] Siegel RL, Jemal A, Wender RC, Gansler T, Ma J, Brawley OW. An assessment of progress in cancer control. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(5):329-339.
- [4] Phillips JL, Currow DC. Cancer as a chronic disease. *Collegian.* 2010; 17(2):47-50.
- [5] Ministério da Saúde. Portaria no 874, de 16 de maio de 2013. Institui a Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer na Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Publicada no Diário Oficial da União de 17 de maio de 2013. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/sau-delegis/gm/2013/prt0874\\_16\\_05\\_2013.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/sau-delegis/gm/2013/prt0874_16_05_2013.html).
- [6] Baron M. Inserção da Equipe de Saúde da Família na Rede de Atenção Oncológica: como a Atenção Primária se Percebe na Assistência ao Paciente com Câncer. Rio de Janeiro (Brasil): Universidade Estácio de Sá; 2012. Disponível em: <https://portal.estacio.br/media/3650/miriam-baron.pdf>.
- [7] Brasil. Lei No 12.732, de 22 de novembro de 2012. Dispõe sobre o primeiro tratamento de paciente com neoplasia maligna comprovada e estabelece prazo para seu início. Publicada no Diário Oficial da União de 23 de novembro de 2012. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_Ato2011-2014/2012/Lei/L12732.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2012/Lei/L12732.htm).
- [8] Parada R, de Assis M, Corrêa R, Abreu MF. A Política Nacional de Atenção Oncológica e o papel da Atenção Básica. *Rev APS.* 2008; 11(2):199-206.
- [9] Constâncio TB, Gottens LBD, Araújo SL, Barros AF. Tempo entre diagnóstico e tratamento do câncer de mama no Distrito Federal e fatores associa-

dos. *Comun Ciênc Saúde.* 2020; 31(1):179-187.

- [10] Kim SH, Hwang JS, Kim TW, Hong YS, Jo MW. Validity and reliability of the EQ-5D for cancer patients in Korea. *Support Care Cancer.* 2012; 20(12):3155-3160.
- [11] Bonomi AE, Wagner EH, Glasgow RE, VonKorff M. Assessment of chronic illness care (ACIC): a practical tool to measure quality improvement. *Health Serv Res.* 2002; 37(3):791-820.
- [12] Moysés ST, Silveira Filho AD, Moysés S. Laboratório de inovações no cuidado das condições crônicas na APS: a implantação do modelo de atenção às condições crônicas na UBS Alvorada em Curitiba, Paraná. Brasília, DF: Organização Pan-Americana da Saúde; 2013.
- [13] Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. População do município de Votuporanga. [Internet]. Rio de Janeiro, RJ: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2021 [citado em 31 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/sp/votuporanga/panorama>.
- [14] MacColl Institute for Healthcare Innovation. Questionário de Avaliação da Atenção às Doenças Crônicas (ACIC-versão 3.5) [Internet]. Washington, DC: Organização Pan-Americana da Saúde; 2000 [citado em 31 de agosto de 2022]. Disponível em: [http://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_docman&view=download&category\\_slug=curso-cuidado-doencas-nao-transmissiveis-226&alias=1239-questionario-avaliacao-a-gestao-acnt-acic-3-5-portugues-9&Itemid=965](http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=curso-cuidado-doencas-nao-transmissiveis-226&alias=1239-questionario-avaliacao-a-gestao-acnt-acic-3-5-portugues-9&Itemid=965).
- [15] Medes EV. O cuidado das condições crônicas na atenção primária à saúde: o imperativo da consolidação da estratégia da saúde da família. Brasília, DF: Organização Pan-Americana da Saúde; 2012.
- [16] de Castro RCL, Knauth DR, Harzheim E, Hauser L, Duncan BB. Avaliação da qualidade da atenção primária pelos profissionais de saúde: comparação entre diferentes tipos de serviços. *Cad Saúde Pública.* 2012; 28(9):1772-1784.
- [17] da Costa KC, Cazola LHO, Tamaki EM. Assessment of Chronic Illness Care (ACIC): avaliação da aplicabilidade e resultados. *Saúde Debate.* 2016; 40(108):106-117.
- [18] Facchini LA, Tomasi E, Dilélio AS. Qualidade da Atenção Primária à Saúde no Brasil: avanços, desafios e perspectivas. *Saúde Debate.* 2018; 42(spe1):208-223.
- [19] Bottari CMS, Vasconcellos MM, Mendonça MHMD. Câncer cérvico-uterino como condição marcadora: uma proposta de avaliação da atenção básica. *Cad Saúde Pública.* 2008; 24(Sup 1):S111-S122.
- [20] Pantano GS. O cuidado ao paciente diabético na atenção primária: o papel das práticas de colaboração interprofissional em saúde. Sorocaba (Brasil): Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde; 2018. Disponível em: [https://tede.pucsp.br/bitstream/handle/21647/2/Gracielly de Souza Pantano.pdf](https://tede.pucsp.br/bitstream/handle/21647/2/Gracielly%20de%20Souza%20Pantano.pdf)