

CLINICAL FINDINGS OF SPEECH THERAPY SWALLOWING ASSESSMENTS IN PATIENTS WITH OROPHARYNGEAL DYSPHAGIA FOLLOWING OROTRACHEAL INTUBATION

Paula Tasca Vizioli¹, Fernanda Machado Balzan², Sílvia Dornelles³, Simone Augusta Finard⁴

ABSTRACT

Clin Biomed Res. 2020;40(4):196-205

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

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

3 Critical Adult Program at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

4 Critical Adult Program at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

Corresponding author:

Paula Tasca Vizioli
paulatvizioli@gmail.com
Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Rua Cesar Lombroso, 29, apartamento 301
90430-120, Porto Alegre, RS, Brasil.

Introduction: Endotracheal intubation has been associated with oropharyngeal dysphagia. The aim of this study was to identify the prevalence of oropharyngeal dysphagia among patients in an intensive care unit (ICU) by comparing patients requiring orotracheal intubation with those who did not undergo this procedure.

Methods: This is a cross-sectional study that analyzed the medical records of 681 patients admitted to the ICU of Hospital de Clínicas de Porto Alegre between 2014 and 2017; inclusion criteria were patients aged 18 years and older who had been assessed by the hospital's Speech Therapy Service. Patients who had undergone tracheostomy, who had incomplete medical records or multiple speech-language assessments were excluded.

Results: A total of 380 patients were included in the statistical analysis: 97 (25.5%) had not undergone orotracheal intubation (Group 1), 229 (60.3%) had undergone orotracheal intubation once (Group 2), and 54 (14.2%) had undergone orotracheal intubation on 2 or more occasions (Group 3). Regarding the Functional Oral Intake Scale (FOIS), 61.1% of patients in Group 3 received a FOIS I classification ($p = 0.020$), whereas 16.5% of patients from Group 1 received a FOIS V. Concerning their outcomes, 40.7% of patients in Group 3 died ($p = 0.006$), and 82.5% of patients in Group 1 were discharged from the ICU. Considering the severity of oropharyngeal dysphagia according to the Dysphagia Risk Evaluation Protocol (PARD), no statistically significant association was observed between groups ($p = 0.261$).

Conclusions: In this study, the prevalence of oropharyngeal dysphagia was higher in patients who had undergone orotracheal intubation in the ICU.

Keywords: *Dysphagia; Critical care; Artificial breathing; Intensive care unit; Intubation*

INTRODUCTION

Critically ill intensive care unit (ICU) patients present a variety of factors that increase the risk of aspiration, such as a decreased level of consciousness, excessive sedation and analgesia, a supine resting position, and the insertion of trach, nasointestinal, or endotracheal tubes¹. In the presence of one or more of these factors, oropharyngeal dysphagia is a common complication that can occur due to neurological, psychogenic, or mechanical impairment, with characteristics that vary from silent to symptomatic. In symptomatic oropharyngeal dysphagia, patients may complain of coughing, choking, or a wet-sounding voice; these signs and symptoms are also frequently perceived by assisting staff or caregivers. Silent aspiration may occur due to a lack of sensation and, thus, an absence of complaints or protective reflexes, hampering the early detection of this disorder². Studies show that, in 44%–87% of cases, patients requiring endotracheal tubes present varying degrees of dysphagia^{1,3}.

Since it is an invasive procedure, orotracheal intubation damages the mucosa of the oral cavity, pharynx, larynx, and trachea⁴. It is known that endotracheal tubes, due to their abrasion effect on the mucosa, cause dysphagia and supraglottic edema and decrease laryngeal sensitivity⁵. The swallowing reflex is also compromised when there is damage to the peripheral and bulbar innervation. Aspiration resulting from dysphagia occurs in 14–56% of patients who received mechanical ventilation for 48 hours or more⁶. Traumatic emergency intubations can cause abrasions and/or lacerations during placement of the tube. The tube caliber and high cuff pressures can also result in higher impact injuries such as paralyzes and paralyses, which can alter the motor patterns and sensitivity of affected structures⁷. These injuries can happen during the orotracheal intubation period or permanently persist after intubation⁸. Padovani and colleagues¹ report that injuries can occur due to trauma during tube placement and also by agitation of the patient while intubated. Recovery from these injuries begins shortly after extubation, that is, with the removal of the tube⁹.

Patients with dysphagia may present complications such as impaired nutritional status, dehydration, and pulmonary infections⁶. The rate of aspiration pneumonia in these patients is high and the chance of death is 3 times higher than that in patients without dysphagia¹⁰.

The need for intensive care of critically ill patients in the ICU requires joint and interprofessional work. In these cases, the speech therapist acts in the early detection of swallowing disorders in order to prevent the occurrence of aspiration. Aspiration of food or secretions into the lower airways causes breathing difficulties and increases patients' length of stay. When aspiration occurs, the patients' general conditions may deteriorate, rendering them unstable and increasing the probability of death^{11,12}.

The present study aims to identify the prevalence of oropharyngeal dysphagia in ICU patients by comparing those without endotracheal tubes to those who received treatment with endotracheal tubes and mechanical ventilation.

METHODS

This was a cross-sectional study based on the analysis of medical records of patients admitted to the ICU at Hospital de Clínicas de Porto Alegre — an excellence center for the care of critically ill adult patients — between 2014 and 2017; during their stay, patients were treated by the hospital's Speech Therapy Service. Data collection only began after approval by the Scientific Research Ethics Committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre under CAAE No. 80602917.3.0000.5327. The patients' medical

records were made available by the coordination of the hospital's Technology and Information Group. This study did not require an informed consent form, as no direct interventions were performed. Institutional terms for the use of data were signed and approved.

We included information on patients of both sexes, aged over 18 years old, who were admitted to the ICU between 2014 and 2017; these patients should have also undergone a clinical swallowing assessment by the Speech Therapy Service. Owing to the convenient sampling technique, no sample size calculations were performed. Medical records containing information on tracheostomy placement, duplicate assessment requests, and evaluations at other hospital units, as well as those lacking necessary data, were excluded from our analysis.

Data were collected considering the following variables: sex, age, weight, height, body mass index (BMI), underlying disease, ICU diagnosis, duration of endotracheal intubation, reintubation, number of extubations, ratio of reintubation, duration of second endotracheal intubation, tube size, and feeding pathway before speech therapy assessment. In addition, we collected data on the first clinical speech therapy assessment regarding the Functional Oral Intake Scale (FOIS)¹³, the degree of dysphagia according to the Dysphagia Risk Evaluation Protocol (PARD)¹⁴, and vocal performance according to the RASAT scale¹⁵. Information concerning oral preparation, elevation of the larynx, wet-sounding voice, multiple swallows, cervical auscultation, throat clearing, coughing, gagging, or changes in vital signs was also collected. Finally, we extracted data regarding the gross outcome of the patient (hospital discharge or death).

Quantitative variables were described by means and standard deviations (SDs), and categorical variables were reported by absolute and relative frequencies. We used a one-way analysis of variance (ANOVA) to compare means and a chi-squared test with analysis of adjusted residuals when comparing proportions. A non-parametric test was used due to a non-normal sample distribution (Shapiro-Wilk statistical significance). Depending on the type of variable, the one-way ANOVA test was performed. The significance level was established at 5% ($p < 0.05$). Statistical analyses were performed using the SPSS software, version 20.0.

RESULTS

We analyzed a total of 681 medical records of adult patients who were admitted to the ICU at Hospital de Clínicas de Porto Alegre from 2014 to 2017. According to the inclusion criteria, 380 patients were selected. These were separated into 3 groups: Group 1 comprised 97 (25.5%) patients who did not

require orotracheal intubation during their ICU stay; Group 2 comprised 229 (60.3%) patients who had an orotracheal tube insertion and were intubated for at least 48 hours; and Group 3 comprised 54 (14.2%) participants with 2 or more orotracheal tube insertions.

It is important to highlight that Group 3 (≥ 2 orotracheal tube insertions) included patients

on whom reintubation had to be performed at any period of the ICU stay and not only patients on whom attempts at extubation had failed.

The study flowchart is shown in Figure 1, with the sample description in Table 1. The average age of the patients was 62.1 (SD = ± 15.4) in Group 1, 61.9 (SD = ± 15.1) in Group 2, and 60.7 (SD = ± 14.9) in Group 3.

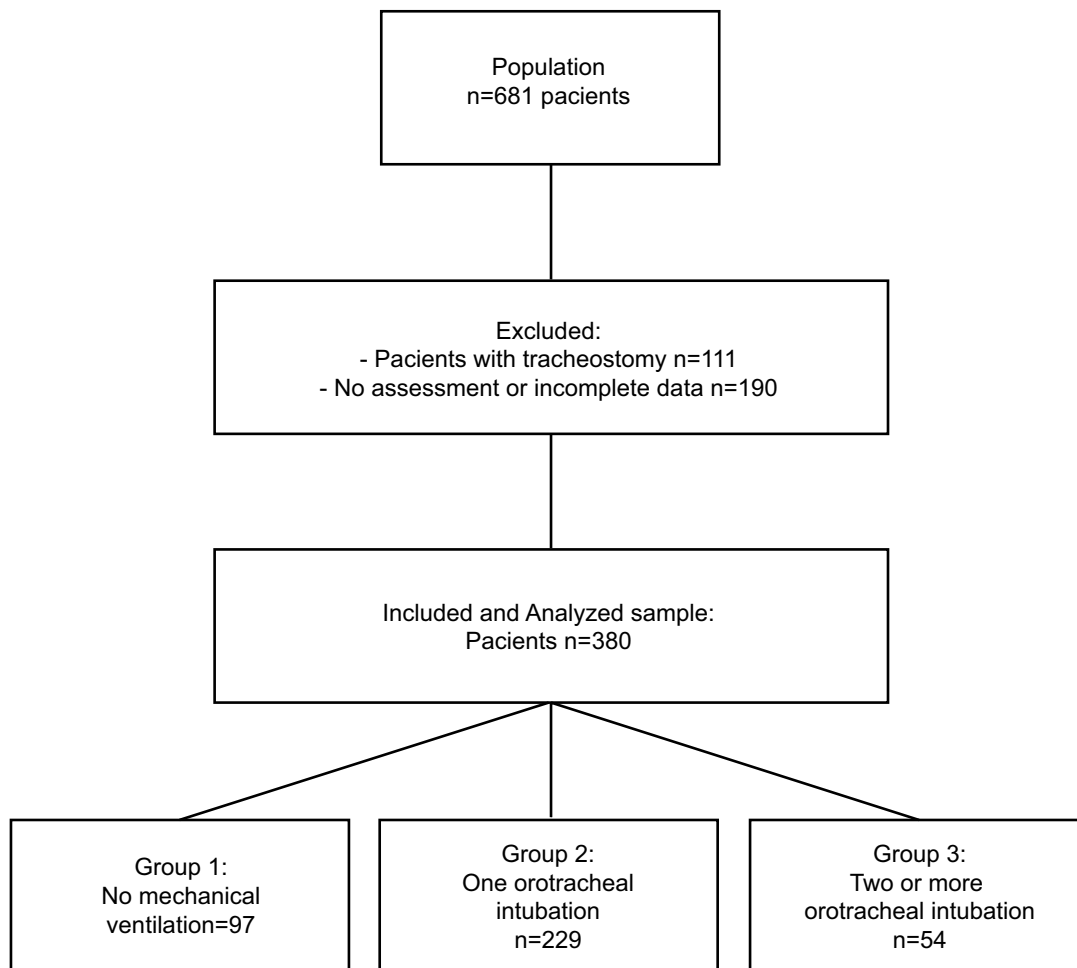


Figure 1: Study follow-up flowchart.

Table 1: Sample.

	Group 1 No mechanical ventilation n = 97	Group 2 1 intubation n = 229	Group 2 ≥ 2 intubations n = 54	p
Sex, male – n (%)	55 (56.7)	133 (58.1)	26 (48.1)	0.415
Age – mean ± SD	62.6 ± 15.4	61.9 ± 15.1	60.7 ± 14.9	0.762
BMI – mean ± SD	26.5 ± 7.0	27.4 ± 8.6	25.3 ± 7.0	0.180
Duration of mechanical ventilation – md (25–75)	-	5 (2–8)	4 (3–6)	0.669
ETT number – n (%)		n=74 (100)	n=26 (100)	
≤7		5 (6.9)	1 (3.8)	
7.5		8 (11)	1 (3.8)	
≥8		60 (82.1)	21 (84.6)	0.105
Underlying disease – n (%)				
Stroke	41 (42.3)	41 (17.9)	6 (11.1)	
Heart failure	13 (13.4)	32 (14.0)	17 (31.5)	
Neoplasms	7 (7.2)	35 (15.3)	6 (11.1)	
Chronic obstructive pulmonary disease	4 (4.1)	19 (8.3)	5 (9.3)	
HIV	2 (2.1)	9 (3.9)	6 (11.1)	
Sepsis	1 (1.0)	11 (4.8)	3 (5.6)	
Chronic kidney disease	2 (2.1)	4 (1.7)	4 (7.4)	
Other	27 (27.8)	78 (34.1)	17 (31.5)	
ICU diagnosis – n (%)				0.000
Stroke	43 (44.3)*	39 (17.0)	6 (11.1)	
Neoplasms	4 (4.1)	30 (13.1)*	6 (11.1)	
Heart failure	13 (13.4)	21 (9.2)	3 (5.6)	
Acute respiratory failure	3 (3.1)	23 (10.0)	9 (16.7)*	
Sepsis	4 (4.1)	7 (3.0)	4 (7.4)	
Chronic kidney disease	0 (0.0)	3 (1.3)	5 (9.3)*	
Guillain-Barré syndrome	4 (4.1)*	2 (0.9)	0 (0.0)	
Other	26 (26.8)	104 (45.4)*	21 (38.9)	

BMI: Body mass index; md: median; ETT: endotracheal tube; HIV: human immunodeficiency virus; ICU: intensive care unit. The one-way ANOVA compared means between groups regarding age and BMI. The other variables were analyzed using the chi-squared test with adjusted residuals at a significance level of 5%. *The statistical significance level was set at 5% after residual adjustments ($p < 0.05$).

We analyzed patient diet before the speech and swallowing assessment ($p = 0.001$) and verified that patients who did not undergo orotracheal intubation and mechanical ventilation had already been feeding orally or had not been following

a non per os (NPO) regimen before the swallowing evaluation. On the other hand, patients with a history of 2 or more orotracheal tube insertions had been feeding exclusively via an alternative feeding route (Table 2).

Table 2: Feeding profile prior to speech-language pathologist evaluation.

Feeding route n (%)	No mechanical ventilation n = 97	One orotracheal intubation n = 229	Two or more oro-tracheal intubations n = 54	p
Oral	29 (29.9)*	31 (13.5)	3 (5.6)	0.001
Oral + nasogastric tube	14 (14.4)	31 (13.5)	7 (13.0)	
Nasogastric tube	49 (50.5)	161 (63.6)	43 (79.6)*	
Gastrostomy	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	
NPO	5 (5.4)*	4 (1.7)	0 (0.0)	
Jejunostomy	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (1.9)	

NPO: non per os. Statistical analysis was performed with a non-parametric test. The chi-squared test was used to compare groups with a precise p value.

* The statistical significance level was set at 5% after residual adjustments ($p < 0.05$).

Regarding vocal impairment, 75 (69%) patients in Group 1 did not present vocal symptoms, while 18 (41.9%) patients in Group 2 presented some degree of vocal impairment ($p = 0.004$). Changes such as vocal intensity and quality, as well as any degree of hoarseness, breathiness, asthenia, roughness, tension, or instability were considered.

Patient awareness at the moment of assessment was also analyzed ($p = 0.011$), and we observed that 194 (87%) patients in Group 2 were alert while 12 (22.2%) patients in Group 3 presented decreased alertness and a degree of drowsiness that

required stimulation by the staff in order to maintain patient awareness.

Clinical evaluations by the speech-language pathologist are detailed in Table 3. Statistical significance and association were established for the wet-sounding voice variable ($p = 0.012$). This symptom was more rarely present in patients of Group 1 and was more frequent in Group 3. An association was also established for the presence of the cough reflex after swallowing in Group 3, as well as for changes in vital signs (such as decreased SpO_2) and in respiratory and/or heart rates. An absence of the cough reflex was identified in Group 2.

Table 3: Clinical findings of SLP evaluations.

Variable – n(%)	No mechanical ventilation	One orotracheal intubation	Two or more orotracheal intubations	p
Gag reflex	n = 89	n = 205	n = 43	0.408
Absent	76 (85.4)	185 (90.2)	38 (88.4)	
Present	13 (14.6)	20 (9.8)	6 (11.6)	
Preparatory oral phase	n = 89	n = 206	n = 43	0.790
Impaired	45 (50.6)	111 (53.8)	19 (44.2)	
Normal	44 (49.4)	95 (46.1)	24 (55.8)	
Larynx elevation	n = 89	n = 203	n = 43	0.551
Impaired	58 (65.2)	71 (35)	18 (41.9)	
Normal	31 (34.8)	132 (65)	25 (58.1)	
Wet voice	n = 89	n = 204	n = 43	0.012
Absent	73 (82.0)*	139 (68.1)	25 (58.1)	
Present	16 (18.0)	65 (31.9)	18 (41.9)*	
Multiple swallows	n = 89	n = 203	n = 43	0.363
Absent	59 (66.3)	120 (59.1)	23 (53.5)	
Present	30 (33.7)	83 (40.9)	20 (46.5)	
Cervical auscultation	n = 89	n = 186	n = 40	0.063
Normal	67 (75.3)	125 (67.2)	21 (52.5)	
Impaired	22 (24.7)	61 (32.8)	19 (47.5)	
Throat clearing	n = 89	n = 186	n = 40	0.742
Absent	77 (86.5)	157 (84.4)	36 (90)	
Present	12 (13.5)	29 (15.6)	4 (10)	
Cough	n = 89	n = 215	n = 43	0.013
Absent	55 (61.8)	130 (60.5)*	16 (37.2)	
Present	34 (38.2)	85 (39.5)	27 (62.8)*	
Changes in vital signs	n = 89	n = 203	n = 43	0.047
Absent	78 (87.6)	182 (89.7)	33 (76.6)	
Present	11 (12.4)	21 (10.3)	10 (23.3)*	
Choking	n = 89	n = 203	n = 43	0.424
Absent	71 (79.8)	172 (84.7)	35 (81.4)	
Present	18 (20.2)	31 (15.3)	8 (18.6)	

SLP: speech-language pathologist. The chi-squared test was used to compare groups, with analysis of adjusted residuals. An asymptotic p value was adopted for all variables.

*Statistical significance level set at 5% ($p < 0.05$).

Regarding the FOIS, after the evaluation, we observed a statistical significance ($p = 0.020$) in Group 3 since 33 (61.1%) patients received a FOIS I score, that is, they should not receive oral feeding. Sixteen (16.5%) patients in Group 1 were assessed as being apt for oral feeding with a multiple-consistency diet, albeit with special preparation or compensations (FOIS V). However, when comparing only the groups with orotracheal intubation (Groups 2 and 3) and considering Group 1 (no orotracheal intubation) as

reference, no statistical difference ($p = 0.098$) was found. The corresponding data are presented in Figure 2.

Regarding the severity of oropharyngeal dysphagia according to the PARD classification (Figure 3), no statistically significant association ($p = 0.261$) was observed between groups. Nonetheless, higher frequencies of severe oropharyngeal dysphagia were observed in Groups 3 and 2, with a total of 24 (44.4%) and 74 (32.3%) patients, respectively.

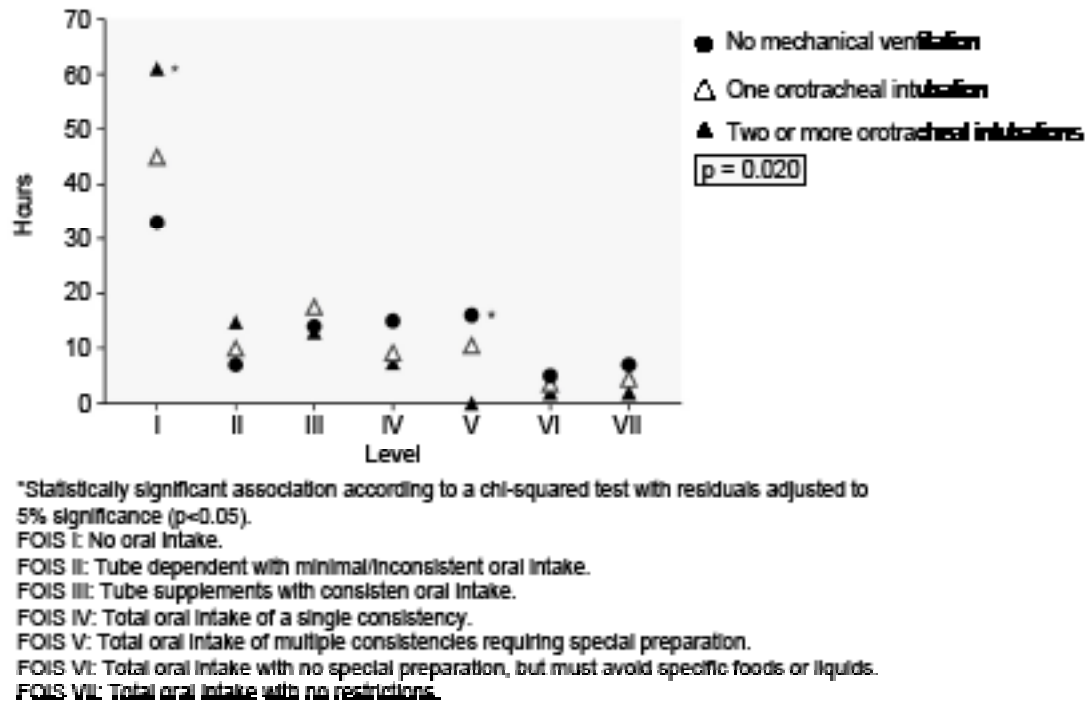


Figure 2: Functional Oral Intake Scale (Fois).

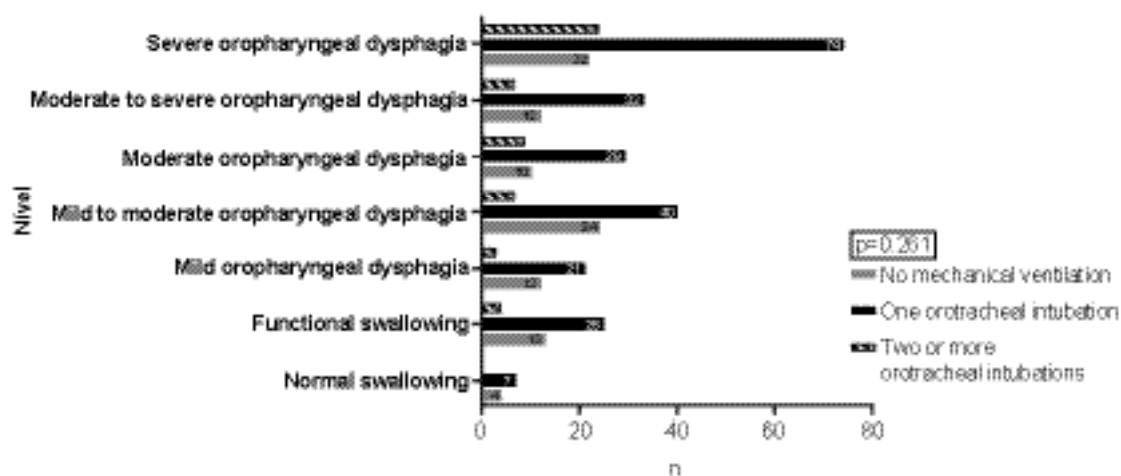


Figure 3: Dysphagia Risk Evaluation Protocol (Pard): oropharyngeal dysphagia degree classification.

The chi-squared test was used to compare groups, with analysis of adjusted residuals at a 5% statistical significance.

We observed a statistically significant difference regarding patient outcomes ($p = 0.006$) (Figure 4). Results showed that 22 (40.7%) patients with a history of 2 or more orotracheal tube insertions had died, while 80 (82.5%) patients who did not undergo

oro-tracheal intubation were discharged from the ICU. These data were not related with the independent variables present in this study and no severity scores at ICU admission were obtained due to difficulties in accessing this information.

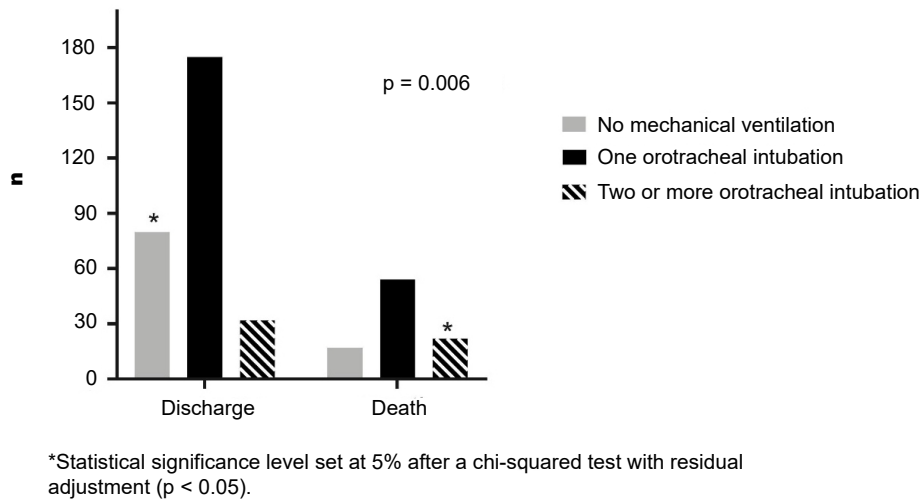


Figure 4: Outcomes.

After statistical analysis of the 3 groups, a new proportion comparison was performed — this time disregarding data from Group 1 (no oro-tracheal intubation). When comparing Groups 2 and 3, which comprised patients subjected to oro-tracheal intubation, no statistical differences were observed; thus, between these groups, the FOIS classification and dysphagia severity (PARD) scores were indistinguishable.

DISCUSSION

The epidemiological profile of ICU patients may vary according to their clinical state and the type of care provided. The ICU where this study was performed does not provide care to trauma patients, hence the most prevalent underlying diseases are neurological diseases and those of the circulatory and respiratory systems.

No statistical significance was found between groups regarding the severity of oropharyngeal dysphagia. However, it is important to emphasize that severe swallowing problems were more frequent in patients in the oro-tracheal intubation groups (Groups 2 and 3). This corroborates several studies¹⁶⁻¹⁸, since a long duration of mechanical ventilation and history of previous reintubation are associated with the development of post-extubation dysphagia⁵.

Previous research has similarly demonstrated a high incidence of oropharyngeal dysphagia in patients

subjected to oro-tracheal intubation and highlighted the relationship between a higher degree of severity and cases of prolonged tracheal intubation. However, these data are variable and consist of low-quality evidence⁷. The severity of post-extubation oropharyngeal dysphagia has been associated with the duration of oro-tracheal intubation and orofacial myofunctional deficits, which in turn cause dysfunctions in the oral preparatory phase such as longer oral transit times and decreased tongue and lip strength¹⁷.

Dysphonia has been a common finding in patients after extubation. The impact of the endotracheal tube has been studied for many years and has been related to laryngeal lesions, mainly arytenoid edema, granulomas, ulcerations, and subglottic stenosis¹⁸. Laryngeal changes may be associated with penetration and aspiration due to deficiencies in glottic closure, one of the lower airway protective mechanisms¹⁹. Notably, laryngeal lesions due to oro-tracheal intubation are related to its duration, emergency status, and tube size. These criteria should be considered upon individual assessment and rely on recommendations for sizes above 8 mm in men and above 7 mm in women^{20,21}.

Clinical signs and symptoms of oropharyngeal dysphagia (eg, coughing, choking, or a wet-sounding voice) are not always present. Here, we must note that the standard recommendation for the safe initiation of oral feeding in patients who have been intubated is 24 hours after extubation, given

spontaneous improvement in swallowing function⁵. A study that analyzed patient swallowing performance, in which the penetration and aspiration scales were used to evaluate patients at 2, 4, and 24 hours after extubation²², concluded that oral feeding after extubation could be started sooner. However, greater safety and protection of the airway were observed when oral feeding was introduced after 24 hours; moreover, this longer minimal waiting period resulted in less restricted diets. Therefore, the reintroduction of oral feeding before 24 hours post-extubation may lead to laryngeal penetration and/or aspiration, essentially increasing the risk of bronchopneumonia.

A wet-sounding voice is one of several cardinal parameters observed during clinical evaluations and is indicative of the presence of foreign content in the glottic region. The absence of vocal alterations after swallowing is considered to provide reasonable assurance that laryngeal aspiration and/or penetration is absent. Even so, this clinical sign is understood to be at best a clue, as evidence from acoustic measurement studies has demonstrated a moderate sensitivity and specificity and that the auditory perception of vocal alterations may not necessarily correlate to actual laryngeal penetration and/or aspiration^{23,24}.

Our study demonstrated vocal changes in patients who underwent orotracheal intubation. These vocal alterations can last for a few days after extubation or be permanent. Vocal complications are related to prolonged intubation (longer than 48 hours), endotracheal tube size²⁵, patient agitation, poor endotracheal tube positioning, poor humidification of the inspired air, and local infection²⁶⁻²⁹. The most prevalent changes are hoarseness and breathiness, loss of voice, throat clearing, sore throat, and vocal fatigue due to the association of injuries such as changes in the vocal fold mucosa and functional deficiencies (eg, changes in glottic coaptation during phonation)^{26,27}. Vocal changes are common in ICUs; however, they are little studied and require more attention by speech therapists and intensive care professionals.

Changes in vital signs were observed in Group 3. During the functional swallowing assessment, pulse oximetry was used as a simple monitoring measure^{1,30}. The SpO₂ analysis is based on the hypothesis that food aspiration would cause a bronchospasm reflex, thereby reducing ventilatory perfusion and resulting in oxygen desaturation^{14,31}. However, it should be emphasized that SpO₂ levels should not be used individually as predictive signs of food aspiration, but rather be evaluated together with other clinical findings.

In addition to the unfavorable outcome, the presence of oropharyngeal dysphagia has been associated with greater patient comorbidity after discharge.

Studies show that symptoms of dysphagia can last between 6 months and 5 years³² and can be predictors of death³³. Among other aspects, a 45% increase in hospital care costs was found in postoperative cardiac patients with dysphagia³⁴. In addition, the patients' ICU stay could lead to psychological changes such as post-traumatic stress, anxiety, and depression³⁵, all of which may be aggravated by the presence of dysphagia.

Studies have suggested that reintubation demands are linked to an increased likelihood of death and a worse outcome due to new complications and comorbidities^{36,37}. In our study, we observed a difference among groups regarding the discharge and death outcomes (Figure 4). However, information on the severity of patients' illnesses at the time of ICU admission was not obtained during data collection. Moreover, the death outcome was not statistically analyzed for a correlation with possible confounding and interaction variables.

Other studies^{38,39} have concluded that the presence of a full-time speech therapist at the ICU is not a reality at all hospitals and emphasized the importance of creating sensitive protocols for screening for post-extubation dysphagia. These protocols should enable any member of an interdisciplinary team to assess the risk of aspiration and the need to consult a speech therapist^{38,39}. In addition to identifying a risk of aspiration, the multidisciplinary team must be familiar with the predictive factors for oropharyngeal dysphagia⁴⁰.

The present study has several limitations and biases. Among them, we note the different types of diseases that can change the biomechanics of swallowing, thus confounding the real impact of orotracheal intubation on this function. For this purpose, a homogeneous sample would be necessary. However, we chose to maintain these participants in our research because we believe this sample composition reflects the reality of populations in clinical practice. Another aspect is that clinical evaluations were not performed by the same speech therapist, and results may present differences due to the subjective nature of the assessment. It is important to note that, as this was a retrospective study, the collected data refer to clinical examinations, without the benefit of objective swallowing examination results. Furthermore, additional studies with larger patient samples are needed to highlight the real impact of orotracheal intubation on swallowing, with a view to implementing safe practices.

We emphasize that our study was conducted within the practical realm of experience of speech therapy pathologists at a specific Brazilian ICU. It is known that, for consistent scientific evidence and generalization of results and data, the follow-

up of assumptions and bias control criteria must be satisfied.

Considering the data obtained in this study, it was not possible to reject the hypothesis that groups did not differ in the degree of oropharyngeal dysphagia. Even though no statistical significance was found between groups, it is clear that the prevalence of

oropharyngeal dysphagia is high in patients who have undergone orotracheal intubation in the ICU.

Proper diagnosis and treatment of dysphagia in this population are essential to prevent the occurrence of aspiration pneumonia, which prolongs length of stay, increases hospital costs, and can lead to comorbidities and even death.

REFERENCES

- Padovani AR, Moraes DP, Sassi FC, Andrade CRF de. Avaliação clínica da deglutição em unidade de terapia intensiva. *CoDAS*. 2013;25(1):1-7.
- Medeiros GC, Andrade CRF. *Disfagia orofaríngea em pacientes submetidos à intubação orotraqueal prolongada em UTIs* [dissertação]. São Paulo (SP): Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2012.
- Mancopes R, Gonçalves BF da T, Costa CC, Favero TC, Drozd DRC, Bilheri DFD et al. Correlation between the reason for referral, clinical, and objective assessment of the risk for dysphagia. *CoDAS*. 2014; 26(6):471-5.
- Goldsmith T. Evaluation and treatment of swallowing disorders following endotracheal intubation and tracheostomy. *Int Anesthesiol Clin*. 2000;(38):219-42.
- Macht M, Wimbish T, Clark BJ, Benson AB, Burnham EL, Williams A, et al. Postextubation dysphagia is persistent and associated with poor outcomes in survivors of critical illness. *Crit Care*. 2011;15(5):231.
- Brodsky MB, González-Fernández M, Mendez-Tellez PA, Shanholtz C, Palmer JB, Needham DM. Factors associated with swallowing assessment after oral endotracheal intubation and mechanical ventilation for acute lung injury. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(10):1545-52.
- Skoretz SA, Flowers HL, Martino R. The incidence of dysphagia following endotracheal intubation. *Chest*. 2010;137(3):665-73.
- Mota L, Cavalho GB, Brito VA. Laryngeal complications by orotracheal intubation: literature review. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2012;16(2):236-45.
- Rodrigues KA. Reabilitação da deglutição em pacientes traqueostomizados disfágicos sob ventilação mecânica em unidades de terapia intensiva: um estudo de factibilidade. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2015;27(1):64-71.
- Toufen-Junior C, Camargo FP, Carvalho CRR. Pneumonia aspirativa associada a alterações da deglutição: relato de caso. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2007;19(1):118-22.
- Medeiros GC, Sassi FC, Zambom LS, Andrade CRF de. Correlation between the severity of critically ill patients and clinical predictors of bronchial aspiration. *J Bras Pneumol*. 2016;42(2):114-20.
- Baumgartner CA, Bewyer E, Bruner D. Management of communication and swallowing in intensive care: the role of the speech pathologist. *AACN Adv Crit Care*. 2008;19(4):433-43.
- Crary MA, Mann GDC, Groher ME. Initial psychometric assessment of a functional oral intake scale for dysphagia in stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005;86(8):1516-20.
- Padovani AR, Moraes DP, Mangili LD, Andrade CRF. Protocolo fonoaudiológico de avaliação do risco para disfagia (Pard). *Rev Soc Bras Fonoaudiol*. 2007;12(3):199-205.
- Pinho SR, Pontes P. Escala de avaliação perceptiva da fonte glótica: Rasat. *Vox Brasilis*. 2002;3:11-3.
- Malandraki GA, Markaki V, Georgopoulos VC, Psychogios L, Nanas S. Postextubation Dysphagia in critical patients: a first report from the largest step-down intensive care unit in Greece. *Am J Speech Lang Pathol*. 2016;25(2):150.
- Park HS, Koo JH, Song SH. Association of post-extubation dysphagia with tongue weakness and somatosensory disturbance in non-neurologic critically ill patients. *Ann Rehabil Med*. 2017;41(6):961-8.
- Colice GL, Stukel TA, Dain B. Laryngeal complications of prolonged intubation. *Chest*. 1989;96(4):877-84.
- Scheel R, Pisegna JM, McNally E, Noordzij JP, Langmore SE. Endoscopic assessment of swallowing after prolonged intubation in the ICU setting. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2016;125(1):43-52.
- Tadié JM, Behm E, Lecuyer L. Post-intubation laryngeal injuries and extubation failure: a fiberoptic endoscopic study. *Intensive Care Med*. 2010;36:991-8.
- Stachler RJ, Francis DO, Schwartz SR, Damask CC, Digoy GP, Krouse HJ, et al. Clinical practice guideline: hoarseness (dysphonia) (update). *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;158:1-42.
- Marvin S, Thibeault S, Ehlenbach WJ. Post-extubation dysphagia: does timing of evaluation matter? *Dysphagia*. 2019;34(2):210-9.
- Waito A, Bailey GL, Molfenter SM, Zoratto DC, Steele CM. Voice-quality abnormalities as a sign of dysphagia: validation against acoustic and videofluoroscopic data. *Dysphagia*. 2010;26(2):125-34.
- Bolzan G de P, Christmann MK, Berwig LC, Costa CC, Rocha RM. Contribuição da ausculta cervical para a avaliação clínica das disfagias orofaríngeas. *Revista Cefac*. 2013;15(2):455-65.
- Jaensson M, Olowsson LL, Nilsson U. Endotracheal tube size and sore throat following surgery: a randomized-controlled study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010;54:147-53.
- Mota LAA, Cavalho GB de, Brito VA. Complicações laringeas por intubação orotraqueal: revisão da literatura. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2012;16(2):236-45.
- Brodsky MB, Levy MJ, Jedlanek E, Pandian V, Blackford B, Price C, et al. Laryngeal injury and upper airway symptoms after oral endotracheal intubation with mechanical

- ventilation during critical care: a systematic review. *Crit Care Med.* 2018;46(12):2010-7.
28. Benjamin B, Holinger LD. Laryngeal complications of endotracheal intubation. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2008;117(9):2-20.
29. Martins RHG, Braz JRC, Dias NH, Castilho EC, Braz LG, Camacho Navarro LH. Rouquidão após intubação traqueal. *Rev Bras Anesthesiol.* 2006;56(2):189-99.
30. Santos KW, Scheeren B, Maciel AC, Cassol M. Modificação da voz após deglutição: compatibilidade com achados da videofluoroscopia. *CoDAS.* 2017;29(6):e20170004.
31. Ramsey DJC, Smithard DG, Kalra L. Early assessments of dysphagia and aspiration risk in acute stroke patients. *Stroke.* 2003;34(5):1252-7.
32. Brodsky MB, Huang M, Shanholtz C, Mendez-Tellez PA, Palmer JB, Colantuoni E, et al. Recovery from dysphagia symptoms after oral endotracheal intubation in acute respiratory distress syndrome survivors: a 5-year longitudinal study. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14(3):376-83.
33. Schefold JC, Berger D, Zürcher P, Lensch M, Perren A, Jakob SM, et al. Dysphagia in mechanically ventilated ICU patients (DYnAMICS): a prospective observational trial. *Crit Care Med.* 2017;45(12):2061-9.
34. Nguyen S, Zhu A, Toppen W, Ashfaq A, Davis J, Shemim R, et al. Dysphagia after cardiac operations is associated with increased length of stay and costs. *Am Surg.* 2016;82(10):890-3.
35. Milton A, Brück E, Schandl A, Bottai M, Sackey P. Early psychological screening of intensive care unit survivors: a prospective cohort study. *Crit Care.* 2017;21(1):273.
36. Elmer J, Lee S, Rittenberger J, Dargin J, Winger DL. Reintubation in critically ill patients: procedural complications and implications for care. *Crit Care.* 2015;19:12.
37. Frutos-Vivar F, Esteban A, Apezteguia C, González M, Arabi Y, Restrepo MI, et al. Outcome of reintubated patients after scheduled extubation. *J Crit Care.* 2011;26(5):502-9.
38. Johnson KL, Speirs L, Mitchell A, Przybyl H, Anderson D, Manos B, et al. Validation of a postextubation dysphagia screening tool for patients after prolonged endotracheal intubation. *Am J Crit Care.* 2018;27(2):89-96.
39. See KC, Peng SY, Phua J, Sum CL, Concepcion J. Nurse-performed screening of postextubation dysphagia: a retrospective cohort study in critically ill medical patients. *Crit Care.* 2016;20(1):326.
40. Oliveira ACM, Friche AAL, Salomão MS, Bougo GC, Vicente, L. Predictive factors for oropharyngeal dysphagia after prolonged orotracheal intubation. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2017;84(6):722-8.

Received: May 16, 2020

Accepted: Nov 22, 2020

EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF PREGNANT WOMEN WITH SYPHILIS IN THE CITY OF MACAÉ, RIO DE JANEIRO

Adail Orrith Liborio Neto¹, Juliane de Freitas Santos²,
Carlos Alexandre Ribeiro Goulart³

ABSTRACT

Clin Biomed Res. 2020;40(4):206-212

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

2 Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro. Macaé, RJ, Brasil.

3 Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro. Macaé, RJ, Brasil.

Corresponding author:

Adail Orrith Liborio Neto
adail_orrith@hotmail.com
Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro
Rua Aloízio da Silva Gomes, 50
27930-560, Macaé, RJ, Brasil.

Introduction: Gestational and congenital syphilis are diseases that can be prevented. Practices routinely carried out in prenatal care are effective for the prevention of cases. The prevalence of syphilis in pregnant women is considered an indicator of prenatal care quality. The objective is to define the epidemiological profile of pregnant women diagnosed with syphilis in the city of Macaé – Rio de Janeiro from 2010 to 2018.

Methods: A cross-sectional retrospective study covering from 2010 to 2018 was conducted to assess the general prevalence in the period and annual incidence rates in records and database from the Care Center of Women and Children and from the Macaé Public Hospital.

Results: A total of 535 cases of syphilis were reported in pregnant women. The highest number of reported cases was observed in 2018 (n = 151), with a detection rate of 38.4% per 1000 live births, meaning an increase of 37% compared to 2010. Most cases were diagnosed in the third trimester of pregnancy (n = 194 cases). The majority of women were aged 20-29 years (n = 322) and were housewives (n = 248). The predominant skin color was brown, accounting for 32.4% (n = 180) of the cases, followed by black skin (16.9%; n = 124). The majority of patients (n = 124) had incomplete elementary school education. The annual incidence rate of congenital syphilis increased from 1.4 to 17.2 cases per 1,000 live births between 2010 and 2018.

Conclusions: There was an increased prevalence of syphilis in the city of Macaé, especially after 2015, with a peak of cases in 2018.

Keywords: Syphilis; pregnancy; women's health services; women's health, pregnant women

INTRODUCTION

Syphilis is an infectious, systemic, worldwide disease with chronic clinical course, caused by the bacterium *Treponema pallidum*, which has humans as the single host, transmitter and reservoir¹.

In Brazil, the number of reported cases of syphilis in pregnant women has increased every year. Between 2008 and 2018, particularly from 2010 onwards, there was a progressive increase in the incidence of gestational syphilis and hence congenital syphilis. In 2006, there was a rate of 2.0 cases per thousand live births; in 2016, 37,436 cases of syphilis were reported in pregnant women and 20,474 cases of congenital syphilis in Brazil, yielding a rate of 6.8 cases per thousand live births².

The rate of vertical transmission of syphilis in untreated women is 50-85% in the primary and secondary stages of the disease. This rate is reduced to 30% in latent and tertiary stages. Syphilis has great impact on public health due to the high frequency with which it produces severe outcomes for pregnant women and for children, such as premature birth, fetal and neonatal death, and congenital infection of the newborn³.

In addition to representing a major public health problem, control of syphilis is still a challenge for many countries. In 2008, the World Health

Organization (WHO) estimated that 12 million people, including about two million pregnant women, were infected with *Treponema pallidum*⁴, making congenital syphilis more common than perinatal HIV infection⁵. Overall, the Americas region has the highest incidence rate of syphilis and accounts for up to 25% of the 2 million annual cases of gestational syphilis. The prevalence of gestational syphilis in the Americas (Canada, Latin America and the Caribbean, and the United States) varies by country from 0.01% to 7.0%⁶.

Gestational and congenital syphilis are diseases that can be prevented. Practices routinely carried out in prenatal care are effective in preventing cases. These are called sentinel events, since the disease can be prevented by effective health actions that require retrospective investigation of cases for information on the assistance and that propose relevant measures.

The prevalence of syphilis in pregnant women is considered an indicator of prenatal care quality. Therefore, the increase in its prevalence over the years underscores the need for actions directed to the control of syphilis in primary care and bring knowledge to society that the increased rates of this disease has a negative impact on the lives of pregnant women and also of their children.

The objective of the present study was to define the epidemiological profile of pregnant women diagnosed with syphilis in the city of Macaé, Brazil, between 2010 and 2018, to assess the risk factors for the transmission of this disease, and to check the provision of prenatal care, treatment of pregnant women diagnosed with syphilis, and concurrent patient-partner treatment.

METHODS

A cross-sectional retrospective study covering from 2010 to 2018 was conducted to assess the general prevalence in the period and annual incidence rates. The project was approved by the Ethics Committee for Research involving human beings (Comitê de Ética em Pesquisa, CEP) of Universidade Federal do Rio de Janeiro, Campus Macaé, under Certificate Presentation Ethics for Assessment (Certificado de Apresentação de Apreciação Ética, CAAE) reference number 01896018.2.0000.5699. This study consisted of consultations with data from the Notifiable Diseases Information System (Sistema de Informação de Agravos de Notificação, SINAN), as well as of documentary research in records and database from the Care Center of Women and Children and the Macaé Public Hospital.

RESULTS

In the period 2010-2018, 535 cases of syphilis in pregnant women and 206 cases of congenital syphilis were reported in the city of Macaé. The year 2018 had the highest number of reported cases of gestational syphilis ($n = 151$), with a detection rate of 38.4% per 1,000 live births (Chart 1), meaning an increase of 0.2% over the previous year, of 37% compared to 2010, and of 28.02% compared to the average rate for the period analyzed in this study.

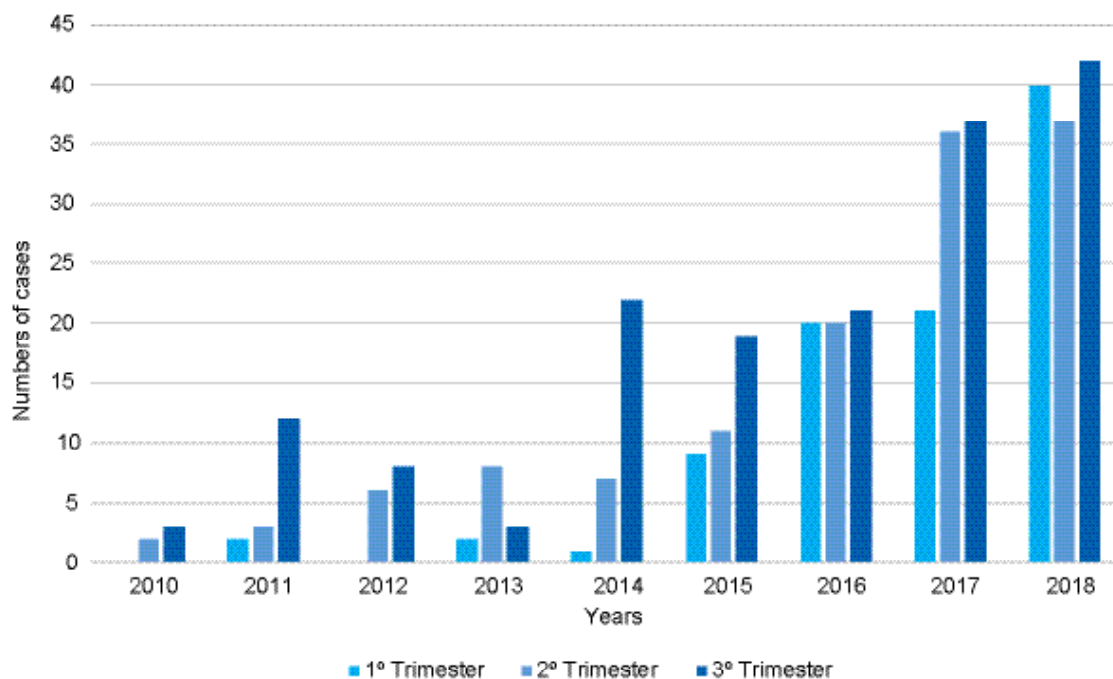


Chart 1: Cases of syphilis in pregnant women according to gestational age and year of notification in Macaé.

Figure 1 shows the map of the city of Macaé with markings of the spatial distribution of gestational syphilis in the city from the neighborhoods that have Family Health Strategy (FHS) units. In a descending order of number of cases, the majority of cases were observed in the following districts: Nova Holanda, Lagomar, Parque Aeroporto, Fronteira, Barra de Macaé, Malvinas, Ajuda, Botafogo, and Aroeira.

An analysis of the number of cases of pregnant women with syphilis according to gestational age

revealed that the majority of cases were diagnosed in the third trimester of pregnancy ($n = 194$ cases), ranging from 3 cases in 2010 up to 42 cases in 2018 (Chart 1). Most patients with syphilis ($n = 322$) were aged from 20 to 29 years old (average 25 years, range 13-40 years), with a representative percentage of 49% (Table 1). With regard to occupation, most patients affected by the disease were housewives ($n = 248$), followed by students ($n = 88$), and finally by unemployed ($n = 23$) (Chart 2).

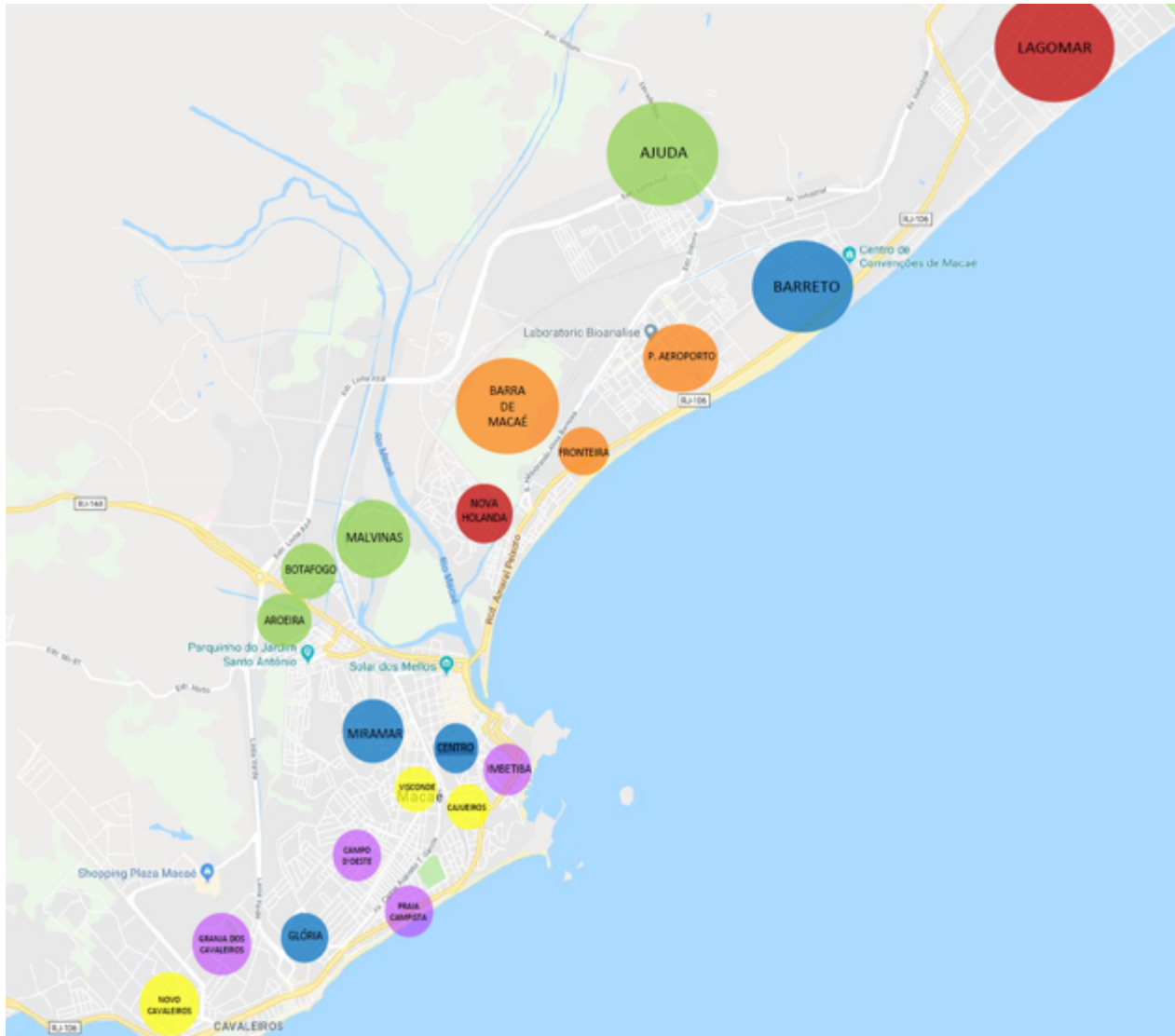
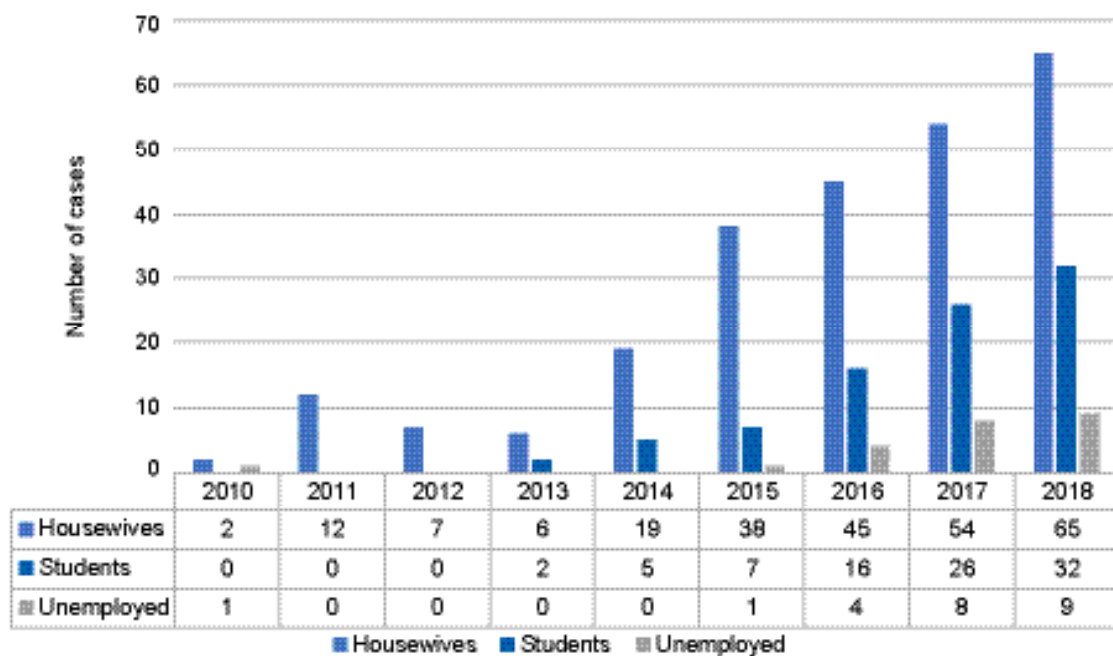


Figure 1: Map of the city of Macaé. Markings demonstrate districts with Family Health Strategy units.

Table 1: Distribution of cases according to age and concurrent patient-partner treatment.

Age	%
10-14 years	2%
15-19 years	38%
20-29 years	49%
30-39 years	10%
40-49 years	1%
Concurrent patient partner treatment	%
Yes	13%
No	45%
Unknown	42%

**Chart 2:** Number of cases of syphilis in pregnant women according to occupation.

It was found that 32.4% ($n = 180$) of patients were of mixed race, of whom the highest percentage (61.5%) was observed in 2013, followed by 16.9% ($n = 124$) of patients who were black. However, race was unknown for 28.3% ($n = 217$) of cases. The great majority of women ($n = 124$) had incomplete elementary school education; of these, 75% ($n = 93$) studied up to the 5th to the 8th grade.

As a result of these data, it was observed that the annual incidence rate of congenital syphilis in Macaé increased from 1.4 to 17.2 cases per 1,000 live births between 2010 and 2018 (Chart 3).

Of all cases of congenital syphilis, 85.9% of the mothers had prenatal care during pregnancy, and 47.7% were diagnosed prenatally. Furthermore, 45% of partners of mothers who underwent prenatal care received concurrent treatment, but this information was missing in 42% of records (Table 1). Data on the prescribed treatment plan for gestational syphilis are available only 2015 onwards. A total of 314 pregnant women were treated with penicillin (69.5%), six with another type of antibiotic (1.6 %), and there were 108 cases (23.1%) of missing information regarding treatment.

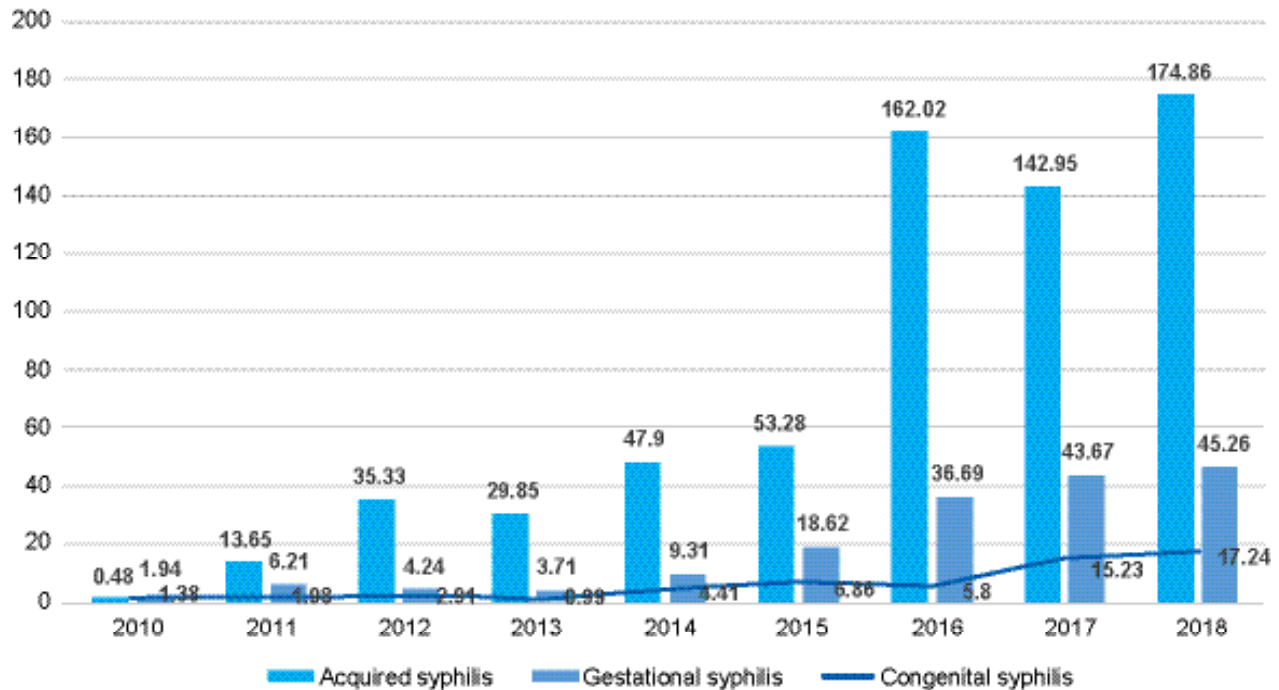


Chart 3: Incidence rates of acquired syphilis, gestational syphilis, and congenital syphilis per 1,000 live births.

DISCUSSION

There was an increase in the incidence of women with syphilis and consequently an increased incidence of congenital syphilis in Macaé (Chart 3). This increase has also been reported in other cities in Brazil and worldwide^{2,5}. With the increased coverage of primary care conducted by FHS units in Brazil and of primary health care practices such as prenatal care and child care, a better control of gestational syphilis and of vertical transmission was expected.

The results of this study show that the incidence of syphilis is higher in the third trimester of pregnancy. By correlating this data with the medical practice during medical internship performed in hospitals in the city of Macaé, we observe that this finding can be explained by late diagnosis of the disease, which often occurs only during tests for admission to the maternity unit, which is the end of the care line. This is demonstrated by the fact that the Municipal Public Hospital has notified approximately two-thirds of all cases reported in the city for years, showing that prenatal care is often performed inadequately.

Another possibility to explain the incidence of diagnosis in the third trimester of pregnancy would be the overcrowding of primary health care services, which would cause a delay in scheduling consultations and prenatal examinations, in addition to a delay in the release of results of complementary tests.

An epidemiological finding that reveals the dark side of the disease in modern society was the large number of housewives infected by syphilis (Chart 2). The authors think of two possibilities to explain these numbers: the first one considers that these women do not own and fixed income, due to their financial and psychological dependence on their partner, and thus could be more vulnerable to his desire not to use condoms during sexual intercourse, making these women more vulnerable to the disease, reinforcing the sexist nature of today's society. The second possibility considered was that couples with steady relationships usually decide to quit using condoms because of the privilege of being in a stable relationship, believing that their partner is monogamous. The main cause of infection and re-infection is known to be inadequate treatment of sexual partner⁷, an analysis that

can also be confirmed by the data in Table 1. This table points to the large number of untreated partners or with unknown treatment status the notification forms, highlighting the importance of recycling the health team regarding the incentive for partner treatment, use of condom, and proper completion of the notification form. Partner's adherence to the treatment of syphilis is an important item in the control of disease incidence, because although pregnant women receive the three doses of medication, the treatment is considered incomplete without their partner's adherence, leaving the mother and the fetus still under vulnerability.

The special distribution of cases of syphilis shown in Figure 1 reveals that the highest disease incidence is found in the most populated areas. FHS units are present in most areas of Macaé, and this study observed that the districts with the highest number of cases of gestational syphilis are Nova Holanda, Lagomar, Parque Aeroporto, Fronteira, Barra de Macaé, Malvinas, Ajuda, Botafogo, and Aroeira. By analyzing the map, it is noticed that these districts are located in the northern outskirts of the city, and most of them are located above Rio Macaé. These districts had an exponential disorganized population growth. Individuals living in districts located in the south of the city show a smaller number of cases, precisely because they have high purchasing power, easy access to health services. Moreover, these districts exhibit a slower and more organized population growth and are nearby tourist sites; moreover, and real estate located in these districts has a higher price. These variables reduce the incidence of syphilis in pregnant women, but are not a full protective factor, because there were cases of pregnant women with syphilis in the most privileged districts of the city, which shows that people cannot be stigmatized only due to the presence or absence of social and economic vulnerabilities.

Regarding age, the highest incidence was found among pregnant women aged 20-29 years, with a percentage representing 49%, followed by those aged 15-19 years. Both age groups include sexually active populations, and these findings confirm data from other studies^{7,8}. As for skin color, brown skin was the predominant one, with 2013 being the year with the highest percentage of cases with this skin color (61.5%), followed by black skin. However, it is important to mention that skin color was reported as unknown in 28.29% of

the cases. The high predominance of mixed race results from the fact that Macaé is a coastal city with an economy based on oil exploration and that attracts people from all regions of Brazil and the world. This justifies the mixed racial profile of the population and the predominance of brown skin color.

The vast majority of pregnant women had not completed elementary school education, most of which studied up to the 5th to the 8th grade, followed by complete primary education and incomplete higher education. Features such as skin color, low level of education, women at reproductive age, and lack of paid occupation were statistically associated with gestational syphilis, which is also shown in other studies^{4,7,8}. However, it is not possible to generalize the cases of syphilis to a type of exclusively of the poorest population profile. On the contrary, regardless of social or financial condition, any individual can acquire the infection, but the risk is statistically higher in vulnerable populations⁸.

The results showed the need to invest in the screening of pregnant women susceptible to infection with *T. pallidum* and explained the low level of information about the disease provided in municipal health units that perform prenatal care. The multidisciplinary team working at the FHS units is responsible to make active search of pregnant women missing prenatal consultations, to take action to raise awareness of the population assisted by the FHS units on the risks of unprotected sexual practice and on the importance of the full treatment of the couple, especially among the most vulnerable population.

There was an increased incidence of syphilis in the city of Macaé, especially after 2015, with a peak of cases in 2018. The factors that contributed to this increase were sexually active population, incomplete education, pregnant women's occupation, and lack of partner's adherence to treatment. Despite the high prenatal coverage, there is still a difficulty in implementing actions of primary care for the prevention and management of gestational syphilis. We believe that to these numbers can be reduced by performing early educational interventions in the care line. It is essential that health professionals and the community raise awareness about the importance of early diagnosis and effective treatment of women and their partners, contributing to the protection of the mother-fetus binomial.

REFERENCES

- Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64(3):1-138.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Boletim epidemiológico: sífilis. Brasília, DF; 2017 [cited 2021 Feb 20]. Available from: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/boletim-epidemiologico-de-sifilis-2017>
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids.. Diretrizes para o controle da sífilis congênita. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2006 [cited 2021 Feb 20]. Available at: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_controle_sifilis_congenita.pdf
- Araújo CL, Shimizu HE, Sousa AIA, Hamann EM. Incidence of congenital syphilis in Brazil and its relation to the Family Health Strategy. *Rev Saude Publica.* 2012;46(3):479-86.
- Pan American Health Organization. 2010 Situation analysis: elimination of mother-to-child transmission of HIV and congenital syphilis in the Americas. Washington, DC: PAHO; 2011 [cited 2021 Feb 20]. Available from: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2012/Elimination-print.pdf>
- Gomez GB, Kamb ML, Newman LM, Mark J, Broutet N, Hawkes SJ. Untreated maternal syphilis and adverse outcomes of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ.* 2013;91(3):217-26.
- Cavalcante PAM, Pereira RBL, Castro JGD. Syphilis in pregnancy and congenital syphilis in Palmas, Tocantins State, Brazil, 2007-2014. *Epidemiol Serv Saude.* 2017;26(2):255-64.
- Padovani C, Rossetto RO, Pelloso SM. Syphilis in during pregnancy: association of maternal and perinatal characteristics in a region of southern Brazil. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2018;26:e3019.

Received: Mar 14, 2020

Accepted: Nov 29, 2020

MÉTODO CONVENCIONAL PARA O DIAGNÓSTICO DE MICOSES: UM ESTUDO COMPARATIVO

CONVENTIONAL METHOD FOR THE DIAGNOSIS OF MYCOSES: A COMPARATIVE STUDY

Priscilla Maciel Quatrin¹, Ânderson Ramos Carvalho², Janaína Scarton³, Osmar Luís Magalhães de Oliveira³, Alexandre Meneghello Fuentefria^{1,2}

RESUMO

Introdução: O método clássico para o diagnóstico de micoses é realizado pelo Exame Micológico Direto (EMD) e cultural, que possibilita a visualização de estruturas fúngicas vegetativas e estruturas reprodutivas, respectivamente. Essa combinação é fundamental para reduzir possíveis erros analíticos e aumentar a precisão do diagnóstico.

Métodos: Com a finalidade de verificar a frequência do EMD e cultural, e comparar seus parâmetros de sensibilidade e especificidade, realizamos uma análise retrospectiva entre janeiro de 2018 e maio de 2020, de 1603 laudos micológicos oriundos de um laboratório de análises clínicas, localizado em Porto Alegre.

Resultados: Após a análise dos laudos observamos que a maioria dos casos apresentaram o EMD negativo com cultura positiva (36,24%). Na sequência, 30,87% dos casos foram de amostras negativas e 25,57% dos laudos foram positivos para ambos os exames. A minoria dos casos (7,29%) apresentou o EMD positivo com cultura negativa.

Conclusão: Esta análise revelou que o exame cultural é mais sensível e específico, demonstrando uma maior confiabilidade no diagnóstico. Entretanto, vale ressaltar que a realização dos exames em conjunto, além de reduzir possíveis erros analíticos, proporciona um diagnóstico melhor fundamentado.

Palavras-chave: *Exame micológico direto; cultura; diagnóstico micológico*

ABSTRACT

Introduction: The classic method for the diagnosis of mycoses is performed by both direct mycological examination (DME) and culture, which allow the visualization of vegetative and reproductive fungal structures, respectively. This combination is essential to reduce possible analytical errors and increase the accuracy of the diagnosis.

Methods: To assess the frequency of DME and culture, and compare their parameters of sensitivity and specificity, we performed a retrospective analysis of 1603 mycological reports produced between January 2018 and May 2020 in a clinical analysis laboratory in Porto Alegre, southern Brazil.

Results: After analyzing the reports, we observed that most cases presented a negative DME and a positive culture (36.24%). Subsequently, 30.87% of the cases were negative for both tests, and 25.57% were positive for both tests. The minority of cases (7.29%) presented a positive DME and a negative culture.

Conclusion: Our analysis revealed that cultural examination is more sensitive and specific, showing greater reliability in the diagnosis. However, it is noteworthy that performing the tests together, in addition to reducing possible analytical errors, provides a more consistent diagnosis.

Keywords: *Direct mycological examination; culture; mycological diagnosis*

Clin Biomed Res. 2020;40(4):213-217

1 Programa de Pós-Graduação em Microbiologia Agrícola e do Ambiente, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

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

3 Laboratório Mont'Serrat. Porto Alegre, RS, Brasil.

Autor correspondente:

Priscilla Maciel Quatrin
pri_mq@hotmail.com
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)
Avenida Ipiranga, n° 2752
90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil.

INTRODUÇÃO

A prescrição do exame micológico é fundamental para confirmar o diagnóstico de uma micose, mas também para precisamente identificar o agente patogênico, auxiliando assim na decisão de um tratamento com o antifúngico mais adequado. É consenso mundial que um exame micológico bem conduzido permite orientar a precisa conduta clínica, já que um resultado negativo o redireciona para outras patologias¹.

A combinação do exame micológico direto (EMD) com a cultura continua sendo o método tradicional de diagnóstico, pois além de possuir um baixo custo, ambos possuem particularidades que influenciam na eficácia do exame². Pelo EMD é possível observar as estruturas vegetativas dos fungos (parasitismo), em contrapartida, através da cultura, podemos analisar as estruturas reprodutivas, que são essenciais para a correta identificação³. A ausência da cultura no exame micológico não permite a identificação da espécie fúngica, e pode ocasionar erros analíticos no exame.

Para salientar a importância do exame cultural no diagnóstico micológico e verificar os possíveis impactos gerados pela não realização desse exame, foram analisados 1603 laudos provenientes do setor de micologia de um laboratório de análises clínicas, com o objetivo de comparar a concordância entre o EMD e o exame cultural, além dos parâmetros de sensibilidade e de especificidade das técnicas.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal retrospectivo num laboratório de análises clínicas localizado em Porto Alegre, através da análise de laudos dos exames micológicos realizados entre janeiro de 2018 e maio de 2020. A partir dos resultados obtidos, foi possível dividir as amostras em: EMD negativo com cultura negativa, EMD positivo com cultura positiva, EMD positivo com cultura negativa e EMD negativo com cultura positiva. Como critério de inclusão, foram selecionados os laudos que continham o EMD e a cultura na requisição do clínico. Foram excluídos

os laudos com diagnóstico de *Malassezia sp.*, já que esse fungo é identificado somente pelo EMD, pois necessita de um método de cultura específico para o seu crescimento, o que poderia influenciar nos nossos resultados.

Neste laboratório as amostras são coletadas e enviadas ao setor de micologia para a realização do EMD e cultura. Parte da amostra é clarificada com KOH 20% para posterior análise no microscópio óptico, onde é verificada a presença ou ausência de estruturas fúngicas (EMD). O exame cultural é realizado pela inoculação do restante da amostra em uma placa contendo Ágar Batata Dextrose e outra placa contendo Ágar Sabouraud Dextrose com Cloranfenicol, que vai permitir a identificação do fungo. O período de incubação das amostras é de até 21 dias à 25°C.

A análise estatística foi realizada pelo teste de McNemar, em que o valor de $p < 0.01$ foi considerado significativo. O coeficiente de *Kappa* foi aplicado para verificar o grau de concordância entre as metodologias (EMD e cultura). Os parâmetros de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo foram acessados a partir da matriz 2x2 do EMD e cultural.

RESULTADOS

No período de janeiro de 2018 a maio de 2020 foram realizados 1603 exames micológicos que apresentavam na requisição médica o pedido de EMD e cultura. Os laudos revelaram que a maioria dos casos apresentaram o EMD negativo com cultura positiva (36,24%). Na sequência, 30,87% dos casos foram de amostras negativas e 25,57% dos laudos foram positivos para ambos os exames. A minoria dos casos (7,29%) apresentou o EMD positivo com cultura negativa (Tabela 1).

A relação dos fungos que foram isolados nas amostras de unha, pele, couro cabeludo, cabelo e uretral estão descritos na Tabela 2. Os fungos foram identificados pela cultura positiva, aliada ao EMD positivo ou negativo, com exceção de *Malassezia spp.*, identificada somente pelo EMD.

Tabela 1: Descrição dos laudos dos exames micológicos realizados entre Janeiro de 2018 e Maio de 2020.

	Ano			Total N (%)
	2018	2019	2020	
EMD Negativo/ Cultura negativa	210	236	54	495 (30,87)
EMD Positivo/ Cultura Positiva	146	227	37	410 (25,57)
EMD Positivo/ Cultura Negativa	11	101	5	117 (7,29)
EMD Negativo/ Cultura Positiva	316	166	99	581 (36,24)
Amostras	473	494	141	1603

EMD: Exame micológico direto.

(%) Porcentagem referente ao número total de laudos (1603).

Tabela 2: Descrição dos fungos isolados em amostras de unha, pele, couro cabeludo, cabelo e uretral.

Isolados	Amostra				
	Unha	Pele	Couro Cabeludo	Cabelo	Uretral
<i>A. pullulans</i>	8	2			
<i>Acremonium</i> spp.	3	2			
<i>Alternaria</i> spp.	1				
<i>Bipolaris</i> spp.			1		
<i>Candida</i> spp.	164	25	1		3
<i>Cladosporium</i> spp.	1	1			
<i>Curvularia</i> spp.	28	3			
<i>E. floccosum</i>	1				
<i>Exophiala</i> spp.	3				
<i>Fusarium</i> spp.	79	5			
<i>Geotrichum candidum</i>	2	1			
<i>Hortaea werneckii</i>	1	1			
<i>Malassezia</i> spp.		15	1		
<i>M. canis</i>	1		3		
<i>Mucor</i> spp.	3				
<i>N. gypsea</i>	1				
<i>Rhizopus</i> spp.	3				
<i>Rhizomucor</i> spp.	2				
<i>Rhodotorula</i> spp.	21	14	2		
<i>Scedosporium</i> spp.	1	3			
<i>Scytalidium</i> spp.	34	11	1		
<i>Trichophyton</i> spp.	16	4			
<i>T. mentagrophytes</i>	169	44	3	1	
<i>T. rubrum</i>	148	35	2		
<i>T. schoenleinii</i>	4	1			
<i>T. verrucosum</i>	15	10			
<i>Trichosporon</i> spp.	53	11	1		
Dermatófito/ levedura*	12	3			
Dermatófito/ filamentoso*	9				
Levedura/ filamentoso*	6				
Fungo ambiental potencialmente patogênico	7	1			
Total	796	192	15	1	3

*Coinfecção; *A. pullulans* = *Aureobasidium pullulans*; *E. floccosum* = *Epidermophyton floccosum*; *M. canis* = *Microsporum canis*; *N. gypsea* = *Nannizzia gypsea*; *T. mentagrophytes* = *Trichophyton mentagrophytes*; *T. rubrum* = *Trichophyton rubrum*; *T. schoenleinii* = *Trichophyton schoenleinii*; *T. verrucosum* = *Trichophyton verrucosum*.

De acordo com os critérios apresentados por McHugh⁴, o grau de concordância entre o EMD e cultural encontrado em nosso estudo foi fraco, com valor de Kappa=0,196, o erro padrão do coeficiente Kappa foi de 0,020, perfazendo um intervalo de confiança 95% de 0,157 a 0,235. Os parâmetros de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo, para o EMD e cultural podem ser visualizados na Tabela 3. Consideramos um resultado falso positivo para o EMD, quando o mesmo foi negativo e a cultura foi positiva. Para a cultura,

um resultado falso positivo foi considerado quando foi observado crescimento de fungo ambiental contaminante e EMD negativo.

A comparação entre as duas metodologias através do teste de McNemar mostrou que o valor bicaudal foi menor que 0,0001, pelos critérios convencionais essa diferença estatística é considerada extremamente significativa. A equivalência Chi-quadrado foi de 307,119 com 1 grau de liberdade. A diferença entre as metodologias estudadas é significativa para um valor de $P < 0.01$.

Tabela 3: Determinação da sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo e positivo do EMD e cultura.

Método de diagnóstico	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN
EMD	38,78%	81,04%	77,80%	43,59%
Cultura	89,44%	94,16%	96,97%	81,04%

EMD: Exame micológico direto; VPP: Valor preditivo positivo; VPN: Valor preditivo negativo.

A sensibilidade é a probabilidade de um teste dar positivo na presença do agente etiológico, isto é, avalia a capacidade do teste detectar crescimento quando ele deve ocorrer. Já a especificidade é a probabilidade de o teste dar negativo na ausência do agente etiológico, ou seja, o teste se apresentar negativo quando ele deve o ser. A partir dessas métricas podemos identificar de melhor forma os exames realmente positivos e negativos (especificidade e sensibilidade)⁵.

O valor preditivo positivo (VPP) é a proporção de verdadeiros positivos entre todos os indivíduos com exame positivo, enquanto o valor preditivo negativo (VPN) é a proporção de verdadeiros negativos para todos os testes negativos. Dessa maneira, quanto mais sensível é um teste, maior o seu VPN, e quanto mais específico é o teste maior o VPP. As curvas ROC (receiver operator characteristic curve) são uma forma de representar a relação, normalmente antagônica, entre a sensibilidade e a especificidade de um teste diagnóstico quantitativo⁵.

DISCUSSÃO

A diferença significativa entre as metodologias estudadas demonstra que a escolha do método de diagnóstico influencia diretamente no resultado liberado pelo analista. Contrariando achados na literatura que apontam o EMD como mais relevante quando comparado aos demais meios diagnósticos, nossos resultados demonstram que há maior confiabilidade quando é utilizada a cultura do microrganismo de interesse. O exame cultural sempre deve ser realizado em conjunto com o EMD, pois além de reduzir os riscos de resultados falso negativos, apresenta maior especificidade^{6,7}. O grau de concordância fraco entre os dois exames observado na nossa investigação foi inferior ao que relatam algumas publicações^{3,8}, e está relacionado com as diferenças de sensibilidade entre as técnicas. Observamos uma grande diferença de sensibilidade entre as metodologias, de quase 90% para a cultura e 40% para o EMD, contrapondo os achados na literatura que apontam o EMD como mais sensível^{8,9}. No estudo de Zanardi et al.⁷, a sensibilidade e a especificidade da cultura, 84,6% e 100% respectivamente, foi semelhante ao encontrado em nosso estudo. Em contrapartida, o EMD apresentou sensibilidade elevada (100%), divergindo novamente dos nossos achados.

Entre os 1603 laudos analisados, 1108 apresentaram confirmação micológica, em sua maioria através do

exame cultural. Observamos que 581 amostras poderiam ter sido laudadas erroneamente como negativas, caso a cultura não fosse realizada. Weinberg et al.⁶ relata que o EMD possui uma porcentagem de falsos negativos que varia entre 5 e 15%, provavelmente pela dificuldade de visualização das células fúngicas dispersas na lâmina, sendo que nosso estudo revelou uma porcentagem superior a 50%. Além da habilidade do analista, a qualidade da amostra influencia diretamente no resultado do EMD e do exame cultural, como amostras insuficientes ou coletadas distalmente ao crescimento fúngico^{6,10}.

Um laudo micológico negativo pode ser erroneamente confundido com um falso negativo, o que gera descrédito no clínico. Para minimizar esse risco, Meireles et al.¹¹ sugerem que três amostras consecutivas sejam coletadas em intervalos de 2 a 5 dias, aumentando dessa forma a precisão do diagnóstico. A distribuição irregular dos fungos em lesões, ou amostras com extrema queratinização – como em casos de onicomicose – que dificultam a coleta, também podem gerar uma diminuição ou até mesmo ausência de esporos fúngicos na amostra¹¹, contribuindo para um resultado errôneo.

Levantamentos recentes baseados em laudos micológicos são fundamentais para evidenciar a importância do exame micológico clássico, composto pelo EMD e cultural, ambos com as suas particularidades. Exames que possuem elevada sensibilidade são bons indicadores, e funcionam bem para testes de triagem quando queremos afastar um diagnóstico, já os exames específicos são confirmatórios, e esses dois parâmetros observados em nosso estudo para o exame cultural apontam a sua relevância para um diagnóstico mais fidedigno.

Em nosso estudo o exame cultural apresentou maior sensibilidade e especificidade, e quando aliado ao EMD torna-se uma potente ferramenta de diagnóstico. A experiência do analista e a qualidade da amostra são fatores que podem influenciar no resultado dessas técnicas. Somente através da cultura é possível identificar precisamente o agente patogênico a nível de espécie. A realização destes exames em conjunto proporciona um resultado fidedigno, minimizando possíveis erros analíticos, como a ocorrência de falso negativos.

Conflitos de Interesse

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Lachaud L, Sasso M, Rispaill P, Bourgeois N. Diagnostic biologique des onychomycoses: examen direct après coloration PAS simplifiée. *J Mycol Méd.* 2014;24:279-86.
2. Chauvin MF. Examen mycologique en dermatologie. *Ann Dermatol Venereol.* 2018;145:623-32.
3. Azambuja CVA, Pimmel LA, Klafke GB, Xavier MO. Onychomycosis: clinical, mycological and *in vitro* susceptibility testing of isolates of *Trichophyton rubrum*. *An Bras Dermatol.* 2014;89:581-6.
4. McHugh ML. Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochem Med.* 2012;22:276-82.
5. Trajman A, Luiz RR. McNemar χ^2 test revisited: comparing sensitivity and specificity of diagnostic examinations. *Scand J Clin Lab Invest.* 2008;68:77-80.
6. Weinberg JM, Koestenblatt EK, Tutrone WD, Tishler HR, Najarian L. Comparison of diagnostic methods in the evaluation of onychomycosis. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:193-7.
7. Zanardi D, Nunes DH, Pacheco AS, Tubone MQ, Souza JJ Filho. Evaluation of the diagnostic methods of onychomycosis. *An Bras Dermatol.* 2008;83:119-24.
8. Souza PR, Vettorato G, Pinto GM, Duquia RP, Amaro TG, Almeida Junior HL, et al. Concordance between direct microscopy and fungical culture for the diagnostic of feet's onychomycosis. *An Bras Dermatol.* 2012;87:157-9.
9. Veasey JV, Nappi F, Zaitz C, Muramatu LH. Descriptive analysis of mycological examination of patients with onychomycosis treated in private practice. *An Bras Dermatol.* 2017;92:134-6.
10. Panasiti V, Borroni RG, Devirgiliis V, Rossi M, Fabbriozzi L, Masciangelo R, et al. Comparison of diagnostic methods in the diagnosis of dermatomycoses and onychomycoses. *Mycoses.* 2006;49:26-9.
11. Meireles TE, Rocha MF, Brilhante RS, Cordeiro RA, Sidrim JJ. Successive mycological nail tests for onychomycosis: a strategy to improve diagnosis efficiency. *Braz J Infect Dis.* 2008;12:333-7.

Recebido: 25 out, 2020

Aceito: 23 dez, 2020

ARTIFICIAL INTELLIGENCE ALGORITHM FOR THE HISTOPATHOLOGICAL DIAGNOSIS OF SKIN CANCER

Victor Antonio Kuiava¹, Eliseu Luiz Kuiava², Eduardo Ottobelli Chielle³, Francisco Madalosso De Bittencourt⁴

ABSTRACT

Clin Biomed Res. 2020;40(4):218-222

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

2 Departamento de Engenharia Elétrica, Universidade Internacional. São Miguel do Oeste, SC, Brasil

3 Departamento de Ciências da Vida, Universidade do Oeste de Santa Catarina. São Miguel do Oeste, SC, Brasil.

4 Hospital de Clínicas de Passo Fundo. Passo Fundo, RS, Brasil

Corresponding author:

Victor Antonio Kuiava
victorkuiava@gmail.com
Faculdade de Medicina, Universidade de Passo Fundo
Rua Teixeira Soares, 817
99010-080, Passo Fundo, RS, Brasil.

Introduction: Cutaneous neoplasms are the most common cancers in the world, and have high morbidity rates. A definitive diagnosis can only be obtained after histopathological evaluation of the lesions. To develop an artificial intelligence program to establish the histopathological diagnosis of cutaneous lesions.

Methods: A deep learning program was built using three neural network architectures: MobileNet, Inception and convolutional networks. A database was constructed using 2732 images of melanomas, basal and squamous cell carcinomas, and normal skin. The validation set consisted of 284 images from all 4 categories, allowing for the calculation of sensitivity and specificity. All images were provided by the Path Presenter website.

Results: The sensitivity and specificity of the MobileNet model were 92% (95%CI, 83-100%) and 97% (95%CI, 90-100%), respectively; corresponding figures for the Inception model were 98.3% (95%CI, 86-100%) and 98.8% (95%CI, 98.2-100%); lastly, the sensitivity and specificity of the convolutional network model were 91.6% (95%CI, 73.8-100%) and 95.7% (95%CI, 94.4-97.2%). The maximum sensitivity for the differentiation of malignant conditions was 91%, and specificity was 95.4%.

Conclusion: The program developed in the present study can efficiently distinguish between the main types of skin cancer with high sensitivity and specificity.

Keywords: *Skin lesions; artificial intelligence; diagnosis; neoplasms; melanoma*

INTRODUCTION

Artificial intelligence (AI) systems consist of computer programs that replicate human reasoning and its characteristic features such as learning, creativity and responsiveness. AI systems differ from human reasoning in that they are fast, autonomous and have no physiological needs. They are therefore able to outperform humans on a variety of tasks, including those in the medical domain¹⁻³.

Radiology and pathology are two areas that could benefit from the use of AI. Both specialties involve a need to recognize visual patterns in order to perform an accurate pathological diagnosis. Computers are extremely efficient at this type of task, as evidenced by findings from non-medical studies of facial and object recognition^{4,5}.

Currently, AI technologies such as IBM's Watson system are used to evaluate oncology patients and assist in the choice of chemotherapy drugs for specific cancer types and clinical conditions⁶.

Other technological systems have also been used to evaluate microscopic skin lesions and differentiate between benign and malignant disease; in these tasks, AI systems have outperformed human clinicians⁷.

The evaluation of skin lesions is a highly important procedure, as cutaneous neoplasms are the most common cancers in the world. The most prevalent histological subtypes are basal cell carcinoma (BCC), squamous cell carcinoma (SCC), and malignant melanoma (MM). However, the diagnosis of these conditions can only be confirmed by microscopic histological evaluation^{8,9}.

An AI algorithm based on deep learning was developed to diagnose the most important cutaneous pathologies, such as BCC, SCC, and MM, and distinguish these from histologically normal skin.

METHODS

Software development

An deep-learning AI system was developed with three analysis options: one did not use a neural network library, while the other two used the Inception V3 and MobileNet models. The software structure consisted of sets of overlapping algorithms divided into several processing tiers, with each round involving several linear and nonlinear transformations. A computerized communication interface was established to perform the histopathological evaluation of cutaneous images at increasing levels of magnification (40-100x).

The image processing algorithm was implemented in Python 3, a systematic, block-based programming language. It is a dynamic method that allows for the creation of a learning network to catalogue the pathologies. The programming languages PHP 7 and JavaScript were then used to create a n graphic user interface, where options and commands could be selected using tools such as buttons and scroll bars.

The software was named KAI (Kuiava Artificial Intelligence). Image resolution was 224x224 pixels for MobileNet, 299x299 for Inception and 128x128 for the convolutional network. Images were analyzed using R, G and B channels.

Database construction and selection of histopathological slides

The algorithms were trained using the open-source library TensorFlow. The pre-trained models MobileNet 1.0 and Inception 3 were used, along with an exclusive database of histopathological images. The database contained pre-analyzed images obtained from Google Inc.

Histopathological images of cutaneous tissue slides at multiple magnifications, classified as normal, BCC, SCC and melanoma, were obtained from the Path Presenter website. A total of 2,732 images were used to create the training database. All images were reevaluated by two pathologists to confirm the original classification. The images were then analyzed by an AI system to create the database.

The preliminary results yielded a reliability of 97.5% for MobileNet; 97.8% for Inception and 97% for the convolutional network.

Software validation

After the initial evaluation, an efficiency test was performed in three phases:

Stage one: Fifty-one histopathology slides with or without lesions were selected, from which 754 images were obtained and rotated at 90, 180 and 270 degrees to expand the database. This resulted in a final set of 3,016 images.

Stage two: Two image groups were created, one with 284 images to test and validate the system, and another with 2,732 images to develop the program.

Stage three: The Jpeg images were processed and analyzed by the KAI software to provide a diagnosis.

Statistical analysis

The data generated by the software was exported to a Microsoft Excel spreadsheet. Sensitivity and specificity were calculated using the following formula: sensitivity = true positives/total positives; specificity = true negatives/total negatives. Hit-rates were compared using ANOVA, and results were considered significant at a 5% level. SSPS 10.0 was used for the analyses.

Ethical considerations

This research project was submitted to the Ethics Committee of the University of Passo Fundo, and approved under number 25973719.9.0000.5342, on February 14th, 2020.

RESULTS

A computer program was developed to analyze histopathological images of skin lesions and detect the presence of cancer. The layout and functionality of the program are shown in Figure 1 A-B.

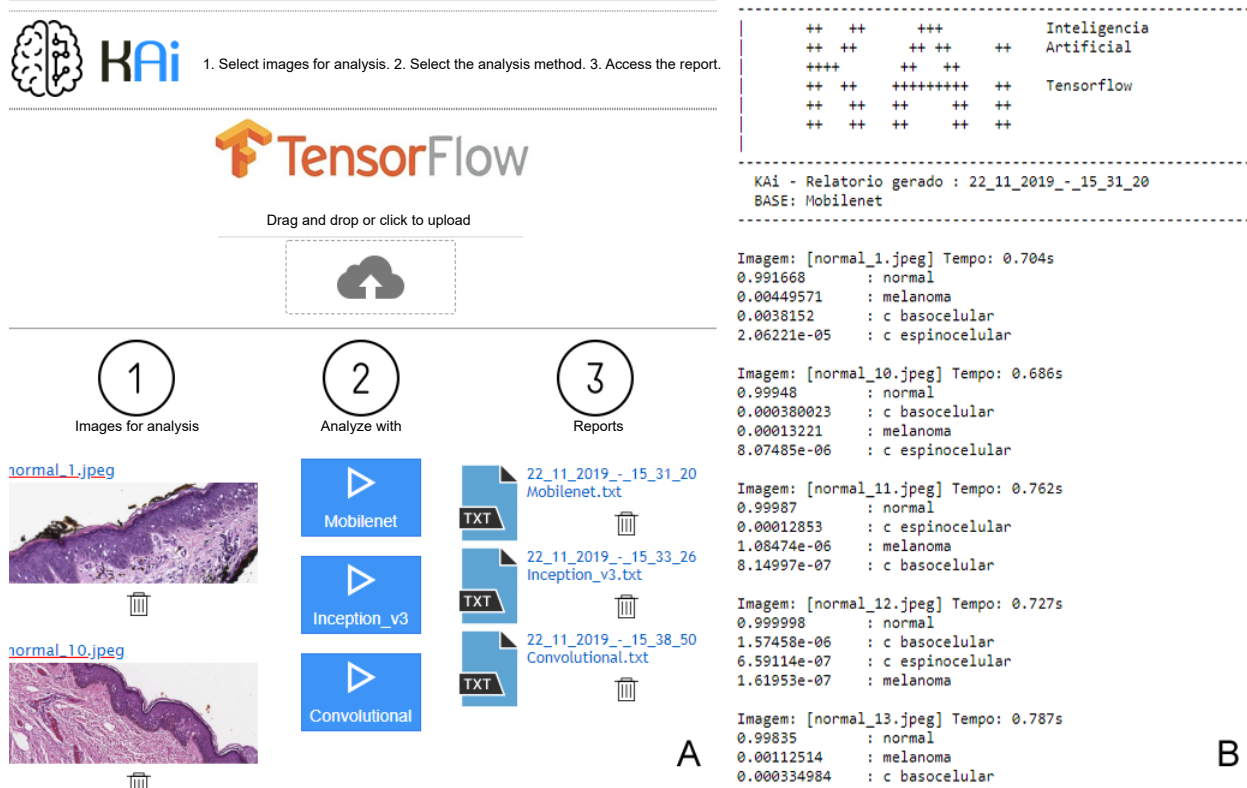


Figure 1: Initial program interface, showing the layout, function options and reports. A: Home page; B: Results.

The program database included 12 melanoma slides, 16 SCC, 13 BCC and 10 normal skin slides. The slides were used to generate 868 melanoma images, 652 SCC, 680 BCC and 532 normal skin images. The validation set consisted of 80 melanoma images, 72 each for BCC and SCC, and 60 images of normal skin – see Table 1 and Figure 2.

Sensitivity and specificity were calculated for each of the models. The sensitivity of the MobileNet model was 92% (95%CI, 83-100%), and its specificity, 97% (95%CI, 90-100%).

For the Inception model, sensitivity was 98.3% (95%CI, 86-100%) and specificity, 98.8% (95%CI, 98.2-100%). Lastly, for the convolutional network

model, sensitivity was 91.6% (95%CI, 73.8-100%) and specificity was 95.7% (95%CI, 94.4-97.2%) – Table 2.

Table 1: Variables used to construct the program database.

Histology	Slides	Database images	Test	Total
Basal cell carcinoma	13	680	72	752
Squamous cell carcinoma	16	652	72	724
Melanoma	12	868	80	948
Normal Skin	10	532	60	592
Total	51	2732	284	3016

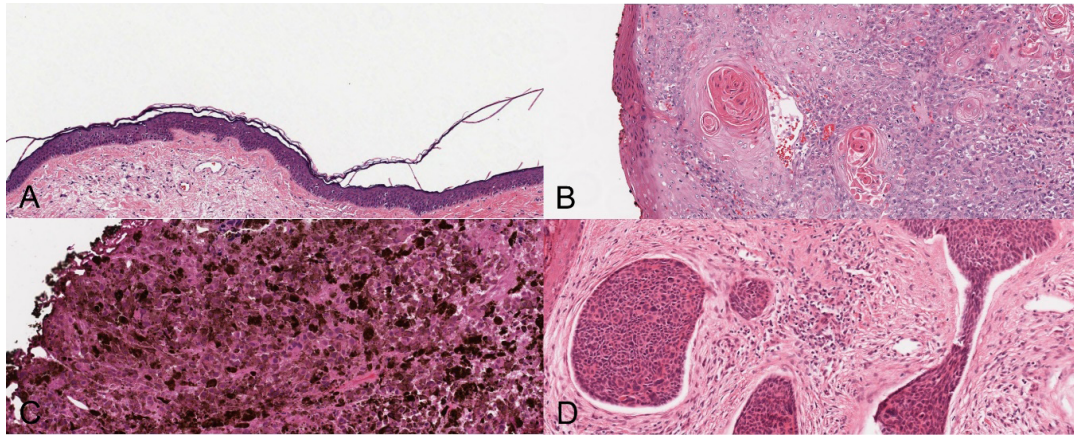


Figure 2: Examples of histopathological images used in construction. A: Normal Skin; B: In Situ Carcinoma; C: Melanoma; Basal Cell Carcinoma.

Table 2: Sensitivity and specificity for the diagnosis of different pathological alterations.

Histology		Mobile	Inception	Convolutional
Basal cell carcinoma	Sensitivity	0.8194	0.8472	0.6667
	Specificity	0.9955	0.9909	0.9409
Squamous cell carcinoma	Sensitivity	0.9861	1.0000	1.0000
	Specificity	0.9636	0.9682	0.9773
Melanoma	Sensitivity	0.8750	0.8977	1.0000
	Specificity	0.9955	0.9996	0.9545
Normal skin	Sensitivity	1.0000	0.9833	0.9167
	Specificity	0.9318	0.9961	0.9591
Total	Sensitivity	0.9201	0.9321	0.8958
	Specificity	0.9716	0.9887	0.9580

The maximum sensitivity and specificity for the differentiation of malignant lesions were 91% and 95.4%, respectively. With regards to the detection of malignant conditions, maximum sensitivity was 98.3% and specificity was 99.6%. There were no statistical differences in sensitivity and specificity between the MobileNet, Inception and Convolutional network models ($p=0.769$).

DISCUSSION

The global incidence of cancer is expected to increase in the following years, mainly as a result of population aging¹⁰. Skin cancers are the most common malignancy in the world. Skin lesions are a major cause of morbidity and, in some cases, mortality. A definitive diagnosis of these cases requires a histological analysis of the lesions^{7,9}. Fortunately, computer programs might be able to assist with histological diagnosis¹¹⁻¹³.

Computer programs based on AI have the capacity to make significant contributions to the health sector. So far, these techniques have produced encouraging results, with software programs demonstrating high

sensitivity and specificity, and emerging as a promising complement to the histopathological evaluation of cutaneous lesions¹⁴.

Medical assistance is a crucial part of patient care. The need for a careful evaluation of the clinical and individual characteristics of each patient makes it unlikely that the entire population of health care workers would be replaced by technology⁵.

Recent discussions on the future of medicine have identified areas such as radiology and pathology where technology may be an important tool to assist professionals in providing a fast and accurate diagnosis, reducing patient waiting lists and improving medical procedures^{1,15}.

This is a promising alternative for Brazil, a country with an uneven distribution of medical specialists¹⁶, and where the adoption of technological tools could contribute significantly to the quality of health care¹⁷. Additionally, technological development may stimulate the economy and improve the qualification of health care professionals¹⁷.

Limitations of the program developed in the present study include difficulties in diagnosing lesions in the early

stages of cancer or with intense inflammation. Structural difficulties may emerge due to variations in the way images are digitized in each institution, although this can be minimized by increasing the variability of images in the program database¹⁴.

Strengths of the program include its intuitive interface and the use of a database containing histologic images of cutaneous neoplasms to test and validate the program. The slides were obtained from the Path Presenter library, which receives data from

several institutions and pathologists. The resulting variability in these images contributes to a reliable diagnosis of skin lesions.

Computer programs based on AI have the capacity to improve patient care. The software developed in the present study demonstrated high sensitivity and specificity, with values of 93 and 98.8%, respectively. The application of technology in health care might contribute to the speed and efficacy of medical evaluations.

REFERENCES

- Panch T, Szolovits P, Atun R. Artificial intelligence, machine learning and health systems. *J Glob Heal*. 2018;8(2):1-8.
- Yu KH, Zhang C, Berry GJ, Altman RB, Ré C, Rubin DL, et al. Predicting non-small cell lung cancer prognosis by fully automated microscopic pathology image features. *Nat Commun*. 2016;(7):1-10.
- Sharma H, Zerbe N, Klempert I, Hellwich O, Hufnagl P. Deep convolutional neural networks for automatic classification of gastric carcinoma using whole slide images in digital histopathology. *Comput Med Imaging Graph*. 2017;(61):2-13.
- McGlynn EA, Asch SM, Adams J, Keesey J, Hicks J, DeCristofaro A, et al. The quality of health care delivered to adults in the United States. *N Engl J Med*. 2003;348(26):2635-45.
- Bees J. The Impact of artificial intelligence and machine learning on physicians. *Jama*. 2020;1(1):1-4
- Somashekhar SP et al. Watson for oncology and breast cancer treatment recommendations: agreement with an expert multidisciplinary tumor board. *Ann Oncol*. 2018;29(2):418-23.
- Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, Ko J, Swetter SM, Blau HM, et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature*. 2017;(542):115-8.
- Silva T, Junior G, Albuquerque R. Estudo retrospectivo de aspectos epidemiológicos, clínicos e histológicos na neoplasia de pele não melanoma. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço*. 2016;45(1):1-6.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(1):7-30.
- Kuiava VA, Grisolia ET, Fornari F, Reichert PR, Madalosso CA, Navari D. Reported mortality for colorectal cancer in Brazil in the first 16 years of the 21st century. *Clin Biomed Res*. 2019;39(3):186-92.
- Kocher R, Sahni NR, States U. Rethinking health care labor. *N Eng J Med*. 2011;365(15):1370-2.
- Krizhevsky A, Hinton GE. ImageNet classification with deep convolutional neural networks. *Nips*; 2012:1-9.
- Atun R. Transitioning health systems for multimorbidity. *Lancet*. 2015;6736(14):8-9.
- Kuiava VA, Kuiava EL, Rodriguez R, Beck AE, Rodriguez JPM, Chielle EO. Method of histopathological diagnosis of mammary nodules through deep learning algorithm. *J Bras Patol e Med Lab*. 2020;55(6):1.
- Stone P, Brooks R, Brynjolfsson E, et al. Artificial intelligence and life in 2030 – one hundred year study on artificial intelligence: report of the 2015-2016 study panel. 2016 [cited 2020 Aug 12]:52. Available from: https://ai100.stanford.edu/sites/default/files/ai_100_report_0901fnlc_single.pdf.
- Nogueira PTA, Bezerra AFB, Leite AFB, Carvalho IMDS, Gonçalves RF, Brito-Silva KS. Características da distribuição de profissionais do Programa Mais Médicos nos estados do nordeste, Brasil. *Cienc e Saude Coletiva*. 2016;21(9):2889-98.
- Lorenzetti J, Trindade LL, Pires DEP, Ramos FRS. Tecnologia, inovação tecnológica e saúde: uma reflexão necessária. *Texto e Context Enferm*. 2012;21(2):432-9.

Received: Oct 8, 2020

Accepted: Dec 3, 2020

MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS RELACIONADAS À COVID-19: UMA REVISÃO DA LITERATURA

CUTANEOUS MANIFESTATIONS RELATED TO COVID-19: A LITERATURE REVIEW

Ana Paula Vedana Marin¹, Arieli Acatrolli Fucks¹,
Gabriel Tarasconi Zanin¹, Laura Piovezani¹, Vanessa Guse¹,
Yasmin Dalla Vecchia de Souza¹, Gilvana Aparecida Bonella¹

RESUMO

Neste artigo identificamos as manifestações de pele mais comuns relacionadas à doença do coronavírus 19 (COVID-19), a fim de facilitar o diagnóstico realizado pelos profissionais da saúde. Foram analisados um total de 524 pacientes, por meio de 20 artigos, sobre a relação entre o vírus e as lesões de pele. Os artigos considerados elegíveis para essa revisão preencheram critérios como descrição completa das lesões cutâneas e presença de foto. A prevalência das lesões de pele aumentou com a idade, sendo maior no sexo feminino. Observou-se cinco principais tipos de manifestações, em ordem decrescente de prevalência: exantema maculopapular generalizado morbiliforme, erupção cutânea papulovesicular, urticária, livedo reticular e placas eritematosas. Esses padrões aparecem em momentos diferentes da doença e estão associados a diferentes durações, gravidade e prognóstico. Vale destacar, que grande parte das lesões foram encontradas em tronco e extremidades. Além dessas manifestações, outros sintomas foram identificados, sendo febre o sintoma mais comum. Dessa forma, compreender as diversas apresentações do coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) é de extrema importância no entendimento epidemiológico da doença. Portanto, profissionais da saúde devem atentar para as manifestações cutâneas nos pacientes pois, em conjunto com outros sinais e sintomas, ajudam a compor o quadro clínico da COVID-19, colaborando para um diagnóstico clínico e diferencial precoce.

Palavras-chave: COVID-19; dermatologia; exantema; lesão; pele; urticária

ABSTRACT

In this article, we identified the most common skin manifestations related to coronavirus disease 2019 (COVID-19) to facilitate the diagnosis made by health professionals. A total of 524 patients were included by analyzing 20 articles regarding the relation between the virus and skin lesions. The articles considered eligible for this review met criteria such as complete description of the skin lesions and presence of a photograph. The prevalence of skin lesions increased with age, being higher in women. The following five main types of manifestations were observed, in descending order of prevalence: generalized morbilliform maculopapular rash, papulovesicular rash, urticaria, livedo reticularis and erythematous plaques. These patterns appeared at different times of the disease and were associated with different durations, severity and prognosis. It is worth noting that many lesions were found on the trunk and extremities. In addition to these manifestations, other symptoms were identified, with fever being the most common. Thus, understanding the various presentations of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is extremely important in the epidemiological understanding of the disease. Therefore, health professionals should pay attention to skin manifestations in patients because, together with other signs and symptoms, they help formulate the clinical picture of COVID-19, contributing to an early clinical and differential diagnosis.

Keywords: COVID-19; dermatology; rash; lesion; skin; urticaria

Clin Biomed Res. 2020;40(4):223-234

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

Autor correspondente:

Gilvana Aparecida Bonella
bonella@upf.br
Faculdade de Medicina, Universidade de Passo Fundo
Av. Brasil Leste, 285
99052-900, Passo Fundo, RS, Brasil.

INTRODUÇÃO

A doença do coronavírus 19 (COVID-19), declarada pandêmica, acomete principalmente o sistema respiratório, produzido febre e sintomas gripais. No entanto, uma série de relatos tem documentado outras manifestações relacionadas a infecção pelo SARS-CoV-2, inclusive manifestações cutâneas. Diversas lesões de pele relacionadas à COVID-19 já foram documentadas; contudo, apesar de relatos de casos se acumularem na literatura, o conhecimento sobre o envolvimento do sistema tegumentar ainda é limitado e pouco difundido. Diante disso e do fato de que a COVID-19 requer um diagnóstico rápido e preciso, essa revisão de literatura visa estabelecer um padrão do acometimento cutâneo e listar as manifestações de pele mais comuns, a fim de facilitar o diagnóstico diferencial de pacientes que apresentem queixas dermatológicas após terem apresentado sintomas gripais.

MÉTODOS

A pesquisa de literatura foi realizada através de duas plataformas em busca de artigos originais e artigos

de revisão publicados desde o início da pandemia até maio de 2020. Na plataforma PUBMED os termos utilizados para a busca foram: “COVID-19” e “SARS-Cov-2” em combinação com os termos “dermatology”, “cutaneous”, “urticaria”, “rash” e “skin”. Já na plataforma PubCovid-19, a qual indexa diariamente artigos publicados sobre COVID-19 classificando-os nas principais áreas médicas, buscamos artigos presentes na categoria “dermatologia”.

Os artigos considerados elegíveis para essa revisão preencheram os seguintes critérios de inclusão: presença de descrição completa das lesões cutâneas relatadas e presença de foto das mesmas. Além disso, priorizamos aqueles que tiveram relato da realização de biópsia das lesões de pele suspeitas. Os artigos que não demonstrassem relatos de lesões de pele em pacientes com COVID-19 ou não apresentassem conteúdo relevante para o presente artigo foram desconsiderados. Os dados coletados nos artigos selecionados foram organizados na Tabela 1 contendo: autor, ano de publicação, local, número de pacientes, idade, sexo, suspeita ou confirmação para COVID-19, descrição das lesões cutâneas, local das lesões, tempo de aparecimento, sintomas associados, descrição da biópsia e tratamento realizado.

Tabela 1: Revisão de dados dos vinte artigos analisados nessa revisão de literatura.

Autor, ano e local de publicação	Número de pacientes, idade e sexo	COVID-19 confirmado ou suspeito	Descrição das lesões	Local das lesões	Tempo de aparecimento das lesões	Outros sintomas associados	Biópsia	Tratamento
Locatelli et al. ¹ 2020 Itália	N = 1 16 M	Confirmado	Placas eritematosas edematosas semelhantes a Eritema Pérmio	Região dorsal dos dedos de ambas as mãos e dedo do pé direito	20 dias	Disgeusia e diarreia leve	Edema da derme papilar, infiltrado linfocitário superficial e profundo em padrão perivascular e peri-écrico. Não havia sinais de dano endotelial	NR
Díaz-Guimaraens et al. ² 2020 Espanha	N = 1 48 M	Confirmado	Máculas eritematosas confluentes, além de pápulas e petéquias com distribuição perifleural simétrica	Nádegas, fossa poplíteia, coxas anteriores proximais e abdome inferior	3 dias pós febre	Febre, dor no peito e dispnéia	Infiltrado linfocitário perivascular superficial com extravasamento abundante de eritrócitos e edema papilar focal, juntamente com paraqueratose focal e células disqueratóticas isoladas. Nenhuma característica de vasculopatia trombótica estava presente	Hidroxicloroquina (200 mg 2 vezes ao dia), lopinavir/ritonavir (200mg / 50mg 2 vezes ao dia) e azitromicina (250mg/d)

Continua...

Tabela 1: Continuação

Autor, ano e local de publicação	Número de pacientes, idade e sexo	COVID-19 confirmado ou suspeito	Descrição das lesões	Local das lesões	Tempo de aparecimento das lesões	Outros sintomas associados	Biópsia	Tratamento
Sachdeva. et al. ³ 2020 Haifa, Israel	N = 3 71 / F (n = 1) 77 / F (n = 1) 72 / F (n = 1)	Confirmado	Erupções cutâneas maculopapulares (N = 1) Exantema maculopapular difuso, erupção hemorrágica macular (N = 1) Erupções cutâneas pruriginosas vesiculares (N = 1)	Tronco (N = 1) Tronco + MMII (N = 1) Dobras submamárias + tronco + quadril (N = 1)	1 dia após internação (N = 1) Internou com exantema, 1 dia após teve erupção hemorrágica (N = 1) 4 dias após internação (N = 1)	Febre, tosse produtiva e dispneia (N = 1) Linfonodomegalia, febre, tosse (N = 1) Cefaléia, artralgia, mialgia e febre (N = 1)	NR	NR (N = 2) Lopinavir/ ritonavir, hidroxicloro- quina, heparina (N = 1)
Henry et al. ⁴ 2020 Orleães, França	N = 1 27 F	Suspeito	Placas eritematosas pruriginosas e disseminadas	Face e extremidades	NR	Odinofagia, artralgia difusa, calafrios, dor no peito e febre	NR	Paracetamol, anti-histamínico
Estébanez et al. ⁵ 2020 Valência, Espanha	N = 1 28 F	Confirmado	Lesões pruriginosas com pápulas eritematosas amareladas que evoluíram para placas eritematosas endurecidas e pruriginosas	Calcanhares	10 dias após internação	Tosse seca, congestão nasal, fadiga, mialgia, artralgia, diarreia, ageusia e anosmia	NR	Corticosteroide local nos primeiros sintomas, após NR

Continua...

Tabela 1: Continuação

Autor, ano e local de publicação	Número de pacientes, idade e sexo	COVID-19 confirmado ou suspeito	Descrição das lesões	Local das lesões	Tempo de aparecimento das lesões	Outros sintomas associados	Biópsia	Tratamento
Hunt et al. ⁶ 2020 Nova Iorque, EUA	N = 1 20 M	Confirmado	Erupção cutânea continuada (morbiforme, maculopapular e não pruriginosa e parecia consistente com um exantema viral)	Tronco anterior e posterior; Face anterior das pernas e coxas	6-10 dias	Febre e erupção cutânea	NR	NR
Moreno et al. ⁷ 2020 Madri, Espanha	N = 1 32 F	Confirmado	Erupção morbiliforme generalizada e pruriginosa	Face, pescoço, tórax, abdome, nádegas, extremidades, incluindo dobras e couro cabeludo	Sexto dia	Febre, mialgia e astenia	NR	Dose intravenosa de corticosteroides e anti-histamínicos
Marzano et al. ⁸ 2020 Milão, Itália	N = 22 Idade média = 60 anos M (70%)	Confirmado	Exantema papulovesicular do tipo varicela	O tronco estava constantemente envolvido, em alguns casos associado a membros. Nenhum envolvimento facial ou da mucosa foi pontuado	2-12 dias	O sintoma sistêmico mais comum foi febre, seguido de tosse e dor de cabeça	Histologia consistente com infecção viral	NR
Piccolo et al. ⁹ 2020 Itália	N = 63 Idade média de 14 anos F (57,4%) M (47,6%)	Somente alguns foram confirmados	Lesões eritematoedematosas e lesões com bolhas	Pés e mãos	NR	Sintomas gastrointestinais foram os mais frequentemente observados, seguidos pelos sintomas respiratórios	NR	NR

Continua...

Tabela 1: Continuação

Autor, ano e local de publicação	Número de pacientes, idade e sexo	COVID-19 confirmado ou suspeito	Descrição das lesões	Local das lesões	Tempo de aparecimento das lesões	Outros sintomas associados	Biópsia	Tratamento
Rivera-Oyola et al. ¹⁰ 2020 Nova Iorque	N = 2 60 / M (N = 1) 60 / F (N = 1)	Confirmado	Máculas eritematosas dispersas coalescendo em pápulas (N = 1) Placas de urticária (N = 1)	Costas, aspecto bilateral dos flancos, virilha e extremidades inferiores proximais (N = 1) Tronco, abdômen, cabeça e membros superiores e inferiores (N = 1)	3 dias após a febre (N = 1) 9 dias após a febre (N = 1)	Febre baixa, mialgias, fadiga e um quadro leve de tosse, desconforto abdominal inferior e fezes soltas	Infiltrado perivascular leve, predominando células mononucleares ao redor do dos vasos. Epiderme mostrou focos dispersos de alterações hidrópicas, juntamente com acantose mínima, leve espongiose e focos de paraqueratose	180 mg de fexofenadina a cada 12 horas
Janah et al. ¹¹ 2020 NR	N = 2 17 / M (N = 1) 29 / M (N = 1)	Confirmado	Lesões eritematosas maculopapular atípicas (N = 1) Lesões alvoide/urticáricas eritematosas (N = 1)	Palmas das mãos	15 dias após os primeiros sintomas (N = 1) 12 dias após os primeiros sintomas (N = 1)	NR	NR	Hidroxicloroquina e azitromicina
Jimenez-Cauhe et al. ¹² 2020 Espanha	N = 4 63 / F (N = 1) 77 / F (N = 1) 58 / F (N = 1) 69 / F (N = 1)	Confirmado	Eritema multiforme (N = 4)	Tronco superior, face e membros	19 dias após início dos sintomas (N = 1) 16 dias após início dos sintomas (N = 1) 24 dias após início dos sintomas (N = 1) 19 dias após início dos sintomas (N = 1)	NR	Estrato córneo normal e espongiose leve a moderada na epiderme. A derme mostrava vasos dilatados cheios de neutrófilos, extravasamento de glóbulos vermelhos e infiltrado linfocítico perivascular e intersticial	Corticoide sistêmico

Continua...

Tabela 1: Continuação

Autor, ano e local de publicação	Número de pacientes, idade e sexo	COVID-19 confirmado ou suspeito	Descrição das lesões	Local das lesões	Tempo de aparecimento das lesões	Outros sintomas associados	Biópsia	Tratamento
Manalo et al. ¹³ 2020 Espanha	N = 2 67 / M (N = 1) 47 / F (N = 1)	Confirmado	Livedo Reticular	Membro inferior	7 dias (N = 1) 10 dias (N = 1)	Caso 1: febre baixa, congestão nasal, gota pós-nasal e tosse, sem dispneia. Caso 2: cefaleia leve, anosmia e febre aferida em 37,9° C	NR	NR
Ahouach et al. ¹⁴ 2020 França	N = 1 57 M	Confirmado	Eritema difuso, lesões maculopapulares	Tronco e membros	2 dias antes do aparecimento dos demais sintomas	Tosse seca e febre	Amostra de biópsia da pele mostrou leve espongiose, vacuolização basal de células e leve infiltrado linfocítico perivascular. PCR em amostra de pele foi inteira negativa para SARS-CoV-2	Paracetamol
Sanchez et al. ¹⁵ 2020 Paris, França	N = 1 NR M	Confirmado	Erupções papuloescamosas	Periumbilical, lateral do tronco e coxas, braços, ombros e costas	1 dia após internação	Fadiga, febre e dispneia	Focos de espongiose com paraqueratose focal na epiderme e algumas vesículas espongíóticas arredondadas contendo agregados de linfócitos e células de Langerhans. Um moderado infiltrado linfocítico estava presente na derme superficial	NR

Continua...

Tabela 1: Continuação

Autor, ano e local de publicação	Número de pacientes, idade e sexo	COVID-19 confirmado ou suspeito	Descrição das lesões	Local das lesões	Tempo de aparecimento das lesões	Outros sintomas associados	Biópsia	Tratamento
Fernandez-Nieto et al. ¹⁶ 2020 Madrid, Espanha	N = 24 NR NR	Confirmado	Erupções cutâneas vesiculares	Um padrão disseminado foi encontrado em 18 pacientes (75%) e um padrão localizado em 6 pacientes (25%), principalmente no tronco	Erupção vesicular apareceu após o diagnóstico de COVID-19 em 19 pacientes (79,2%), com um tempo médio de latência de 14 dias (variação de 4-30 dias)	NR	O exame histológico em dois pacientes foi consistente com infecção viral, mostrando vesículas intraepidérmicas com acantólise leve e queratinócitos com balão	NR
Galván Casas et al. ¹⁷ 2020 Espanha	N = 375 NR NR	Confirmados e/ou suspeitos	Lesões acrais eritematosas com vesículas ou pústulas Erupções vesiculares (algumas apresentavam-se no tronco e consistiam em pequenas vesículas monomórficas) Lesões urticárias; Erupções maculopapulares Livedo ou necrose	Em várias regiões, com destaque para região acral, palmar e tronco	Vesiculares: 10 dias Urticárfomes: 6 dias Maculopapulares: 8 dias	Lesões herpetiformes, provavelmente relacionados a co-infecção	NR	NR
Tammaro et al. ¹⁸ 2020 Itália e Espanha	N = 3 NR NR	Confirmado	Vesículas com halo eritematoso e lesões isoladas vesiculares	Costas em um paciente, demais NR	8 dias (N = 1) Demais NR	NR	NR	NR

Continua...

Tabela 1: Continuação

Autor, ano e local de publicação	Número de pacientes, idade e sexo	COVID-19 confirmado ou suspeito	Descrição das lesões	Local das lesões	Tempo de aparecimento das lesões	Outros sintomas associados	Biópsia	Tratamento
Bouaziz et al. ¹⁹	N = 14	Confirmado	Exantema (N = 4) Vesículas tipo catapora (N = 2) Urticária (N = 1)	NR	NR	NR	NR	NR
2020	NR		Maculas violáceas tipo porcelana (N = 1) Livedo (N = 1)					
França	NR		Purpura não necrótica (N = 1) Purpura necrótica (N = 1) Lesões iguais ao Fenômeno de Raynaud (N = 1) Frieira (N = 1) Angioma eruptivo tipo cereja (N = 1)					
Castelhovo et al. ²⁰	N = 2	Suspeito	Urticária generalizada (N = 1)	Região da coxa, área perimaleolar e pernas	NR	NR	NR	Esteroides
2020	NR		Púrpura vasculítica nas pernas e erupção cutânea eritematosa fugaz (N = 1)					
Leganano, Itália	NR							

Legenda: N: número de pacientes; NR: não relatado; F: feminino; M: masculino.

RESULTADOS

Nesse estudo foi analisado um total de 524 pacientes, através de 20 artigos sobre a relação entre COVID-19 e lesões de pele. A média de idade foi 30,3 anos (faixa de 14 a 77 anos). Sendo que apenas 20% (105/524) desses pacientes tiveram a idade descrita¹⁻¹⁴. A *prevalência* do desfecho aumentou com a idade, sendo maior no sexo feminino (51,8% mulheres e 48,2% homens). Somente 20,2% (106/524) dos casos foi descrito o sexo¹⁻¹⁵.

O tempo médio do início de aparecimento das lesões cutâneas foi de 8,5 dias (variação de 2 a 24 dias). Dado relatado em 84,7% (444/524) dos casos^{1-3,5-8,10-18}.

Em termos de diagnóstico COVID-19, todos os casos tiveram essa informação validada, havia suspeita em 4,96% (26/524) dos pacientes^{4,17,20} e 95,04% (498/524) foram confirmados^{1-3,5-19}.

Todos os pacientes tiveram as lesões cutâneas descritas, observando-se vários padrões. A manifestação cutânea mais comum causada pelo COVID-19 foi o exantema maculopapular generalizado morbiforme, com 40% (210/524) dos pacientes apresentando essa lesão de pele^{2,3,6,7,10,11,14,15,17,19}. Foi observada erupção cutânea papulovesicular em 30% (157/524) dos pacientes^{3,8,16-19}. Ocorreu urticária em 14,3% (75/524) dos pacientes relatados^{4,10,17,19,20}, e presença de livedo reticular foi observada em 4,6% (24/524) dos pacientes em geral^{13,17,19}. Por fim, 7% (37/524) dos pacientes apresentaram placas eritemato-edematosas semelhantes a eritema pérmio^{1,9,12,19} e 4% dos pacientes (21/524) apresentaram outros tipos diferentes de lesões cutâneas^{3,5,9,11,19,20}.

A localização das lesões cutâneas foi descrita em 97% dos casos (510/524)^{1-18,20}, com a maioria das lesões, 85,6% (437/510) sendo encontradas em tronco e nos membros^{3,6-8,10,12,14-18}. Além disso, 14,3% (73/510) dos pacientes apresentaram manifestações cutâneas em membros inferiores e extremidades^{1,2,4,5,9,11,13,20}.

Além das lesões cutâneas, 90,65% (475/524) dos pacientes apresentaram outros sintomas^{1-10,13-15,17}, sendo a febre o sintoma descrito mais comum, presente em 13,2% (63/475) dos pacientes^{2-4,6-8,10,13-15}. Seguido pelas manifestações gastrointestinais, a qual foi verificada em 7,57% (36/475) dos pacientes^{1,5,9,10}. Além disso, 2,4% (13/475) do restante dos casos sintomáticos relataram outras manifestações, como tosse seca, dispneia, anosmia e cefaleia^{3-5,8,13,14}. Já os 9,35% (49/524) dos casos restantes não descreveram a manifestação de outros sintomas^{11,12,16,18-20}. É importante ressaltar que 86,7% (412/475) desses pacientes não tiveram o sintoma de febre descrito^{1,5,9,17}.

Apenas 10,6% (56/524) dos casos obtiveram biopsia das lesões^{2-5,7,10-12,14,20}, sendo a maioria 82,1% (46/56) definida como consistente para infecção viral^{8,16}.

Ainda, 17,8% (10/56) das histologias descreveram infiltrados moderados linfocíticos na derme superficial, focos de espongiose e paraqueratose em epiderme, derme com vasos dilatados e presença de neutrófilos, extravasamento de glóbulos vermelhos e infiltrado linfocítico perivascular^{1,2,10,12,14,15}.

O tratamento foi relatado em apenas 3% dos casos (16/524), sendo observado o uso de corticoide sistêmico isolado ou associado a anti-histamínico em 43,7% (7/16) dos pacientes^{4,5,7,12}, 25% (4/16) dos pacientes fizeram o uso dos fármacos lopinavir/ritonavir associado à hidroxicloroquina^{2,3} e 12,5% (2/16) usaram a combinação de hidroxicloroquina e azitromicina¹¹. Por fim, 18,7% (3/16) relataram o uso de outros fármacos para o tratamento dos sintomas^{14,20}. Assim sendo, 96,1% (504/524) dos pacientes não tiveram a conduta do tratamento descrita^{1,3,6,8,9,13,15,16-19}.

DISCUSSÃO

Nesta revisão procuramos demonstrar, com base em dados obtidos de diversos estudos, a importância de se conhecer as manifestações cutâneas mais prevalentes que possam ser ocasionadas pelo COVID-19. Desse modo, facilitando aos médicos a abordagem de pacientes com a doença, com o intuito de melhorar o reconhecimento e diagnóstico de casos com poucos sintomas, ainda mais nesta fase inicial na qual há muitas incertezas. Uma característica importante da nossa revisão é que a maioria das descrições das lesões foram feitas por especialistas com base apenas na morfologia. Também, dado o número razoável de participantes e sua distribuição, é provável que a amostra seja representativa da distribuição geral das lesões cutâneas do COVID-19¹⁷.

Observamos cinco principais tipos de manifestações cutâneas nos estudos utilizados. Em ordem decrescente de prevalência são elas: exantema maculopapular generalizado morbiforme, erupção cutânea papulovesicular, urticária, livedo reticular e placas eritematosas. Esses padrões aparecem em momentos diferentes da doença e estão associados a diferentes durações, gravidade e provavelmente prognóstico. Vale destacar também, que grande parte das lesões foram encontradas em tronco e extremidades. Além disso, como nossa revisão incluiu lesões cutâneas inexplicáveis em pacientes com COVID-19, é possível que algumas delas tenham causas alternativas e, como essas lesões aparecem mais tarde na evolução e são menos comumente associadas à confirmação virológica, é possível que não estejam relacionadas à doença. Porém, alguns indícios falam a favor, como as lesões do tipo eritema pérmio que apresentaram elevada incidência em períodos de clima quente e

os pacientes frequentemente tiveram contato com o COVID-19. Apenas um de 71 pacientes tinham histórico anterior de frieira. Também, seguindo neste aspecto, as lesões livedóides e necróticas podem ser lesões primárias do COVID-19 ou simplesmente indicar complicações que levam à oclusão vascular, uma vez que o COVID-19 tem sido associado a alterações na coagulação e dano vascular¹⁷.

Publicações anteriores descreveram alguns desses padrões de manifestações cutâneas aqui citados, mas são baseadas em poucos casos. Segundo a literatura anterior e a própria experiência na área médica em relação a manifestações cutâneas de doenças virais, é incomum que um único vírus possa levar a vários padrões clínicos diferentes, especialmente porque diferentes padrões não coexistem no mesmo paciente. Pacientes que talvez sejam classificados como tendo mais de um padrão são muito incomuns. Uma hipótese para explicar esse polimorfismo talvez seja que alguns deles tenham causas alternativas ou que haja diferenças no vírus ou no hospedeiro¹⁷.

O presente artigo apresentou limitações durante a revisão dos casos, como o número reduzido de biópsias das lesões analisadas e escassez de fotos que as caracterizem. Ademais, os estudos descritos utilizam diversas nomenclaturas para as lesões, fato que dificulta a classificação. Além disso, uma parcela dos pacientes não apresentou exame positivo para o vírus, somente suspeita. Outrossim, o tratamento dos

casos não foi exposto na maioria dos relatos. Também é importante considerar que algumas lesões de pele podem ter causas alternativas, bem como podem ser provocadas por reações medicamentosas, visto que esses casos clínicos geralmente são graves e acabam sendo submetidos a diversos esquemas de medicamentos¹⁷.

CONCLUSÃO

As manifestações cutâneas relacionadas à COVID-19 ocorrem em uma pequena parcela dos pacientes e ainda não é possível afirmar que esses achados estejam relacionados exclusivamente com o quadro infeccioso da SARS-Cov-2. Para tanto, são necessárias mais pesquisas robustas sobre o assunto, com confirmações diagnósticas e análise histológica das lesões, a fim de excluir outras causas que possam desencadear esse mesmo quadro cutâneo. Contudo, compreender as diversas apresentações da COVID-19 é de extrema importância no entendimento epidemiológico da doença, assim como para auxiliar no diagnóstico precoce dessa infecção. Em função disso, tanto médicos como demais profissionais da saúde devem atentar para tais manifestações em seus pacientes, que em conjunto com os demais sinais e sintomas sistêmicos ajudam a compor as características clínicas da doença, corroborando para um diagnóstico clínico e diferencial precoce.

REFERÊNCIAS

- Locatelli AG, Robustelli TE, Vezzoli P, Carugno A, Moggio E, Consonni L, et al. Histologic features of long-lasting chilblain-like lesions in a pediatric COVID-19 patient. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(8):365-8.
- Díaz-Guimaraens B, Dominguez-Santas M, Suarez-Valle A, Pindado-Ortega C, Selda-Enriquez G, Bea-Ardebol S, et al. Petechial Skin Rash Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *JAMA Dermatol*. 2020;156(7):820-2.
- Sachdeva M, Gianotti R, Shah M, Bradanini L, Tosi D, Veraldi S, et al. Cutaneous manifestations of COVID-19: Report of three cases and a review of literature. *J Dermatol Sci*. 2020;98(2):75-81.
- Henry D, Ackerman M, Sancelme E, Finon A, Esteve E. Urticarial eruption in COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(6):244-5.
- Estébanez A, Pérez-Santiago L, Silva E, Guillen-Climent S, García-Vásquez A, Ramón MD. Cutaneous manifestations in COVID-19: a new contribution. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(6):250-1.
- Hunt M, Koziatke C. A Case of COVID-19 Pneumonia in a Young Male with Full Body Rash as a Presenting Symptom. *Clin Pract Cases Emerg Med*. 2020;4(2):219-21.
- Moreno RA, Villa LME, VA, Villa CE, Aparicio MAM, Fontanella JAA. Cutaneous manifestation of COVID-19 in images: a case report. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(7):307-9.
- Marzano AV, Genovese G, Fabbrocini G, Pigatto P, Monfrecola G, Piraccini BM, et al. Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: Multicenter case series of 22 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(1):280-5.
- Piccolo V, Neri I, Filippeschi C, Oranges T, Argenziano G, Battarra VC, et al. Chilblain-like lesions during COVID-19 epidemic: a preliminary study on 63 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(7):291-3.
- Rivera-Oyola R, Koschitzky M, Printy R, Liu S, Stanger R, Golant AK, et al. Dermatologic findings in 2 patients with COVID-19. *JAAD Case Rep*. 2020;6(6):537-9.
- Janah H, Zinebi A, Elbenaye J. Atypical erythema multiforme palmar plaques lesions due to Sars-Cov-2. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(8):373-5.
- Jimenez-Cauhe J, Ortega-Quijano D, Carretero-Barrio I, Suarez-Valle A, Saceda-Corralo D, Moreno-Garcia del Real C, et al. Erythema multiforme-like eruption in patients with COVID-19 infection: clinical and histological findings. *Clin Exp Dermatol*. 2020;45(7):891-921.

13. Manalo IF, Smith MK, Cheeley J, Jacobs R. A dermatologic manifestation of COVID-19: Transient livedo reticularis. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(2):700.
14. Ahouach B, Harent S, Ullmer A, Martres P, Bégon E, Blum L, et al. Cutaneous lesions in a patient with COVID-19: are they related? *Br J Dermatol*. 2020;183(2):31.
15. Sanchez A, Sohler P, Benghanem S, L'honneur A, Rozenberg F, Dupin N, et al. Digitate Papulosquamous Eruption Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *JAMA Dermatol*. 2020;156(7):819-20.
16. Fernandez-Nieto D, Ortega-Quijano D, Jimenez-Cauhe J, Burgos-Blasco P, Perosanz-Lobo D, Suarez-Valle A, et al. Clinical and histological characterization of vesicular COVID-19 rashes: A prospective study in a tertiary care hospital. *Clin Exp Dermatol*. 2020;45(7):872-5.
17. Galvan Casas C, Català A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto A, Rodríguez-Villa Lario A, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective Nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol*. 2020;183(1):71-7.
18. Tammaro A, Adebajo GAR, Parisella FR, Pezzuto A, Rello J. Cutaneous manifestations in COVID-19: the experiences of Barcelona and Rome. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(7):306-7.
19. Bouaziz JD, Duong T, Jachiet M, Velter C, Lestang P, Cassius C, et al. Vascular skin symptoms in COVID-19: a French observational study. *JEADV*. 2020;34(9):451-2.
20. Castelnovo L, Capelli F, Tamburello A, Faggioli PM, Mazzone A. Symmetric cutaneous vasculitis in COVID-19 pneumonia. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(8):362-3.

Recebido: 17 ago, 2020

Aceito: 14 dez, 2020

DETECÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS A MEDICAMENTOS POR MEIO DAS FERRAMENTAS *GLOBAL TRIGGER TOOL* E *MEDICATION SAFETY THERMOMETER*: UMA REVISÃO NARRATIVA

DETECTION OF ADVERSE DRUG EVENTS USING THE GLOBAL TRIGGER TOOL AND THE MEDICATION SAFETY THERMOMETER: A NARRATIVE REVIEW

Priscila Bernardi Garzella¹, Denise Bueno², Isabela Heineck^{1,2}

RESUMO

Eventos adversos (EA) são incidentes que resultam em dano ao paciente e representam um problema global. Estima-se que um em cada 10 pacientes sofram algum tipo de EA durante sua hospitalização. EA relacionados a medicamentos são a segunda causa mais frequente e a maior causa de danos evitáveis causados aos pacientes mundialmente. Esforços no sentido de evitá-los são de extrema importância, para tanto, é indispensável a mensuração dos eventos e danos associados. Ferramentas como *Global Trigger Tool* (GTT) e *Medication Safety Thermometer* (MedST) vêm sendo utilizadas para identificação e mensuração de EA relacionados a medicamentos, visando projeção de sistemas de saúde mais seguros. Este trabalho consiste em uma revisão narrativa da literatura, de caráter descritivo com enfoque nas vantagens e limitações das ferramentas GTT e MedST, vislumbrando contribuir com a literatura acerca da segurança no uso de medicamentos e encorajar o desenvolvimento e/ou adaptação transcultural e validação de ferramentas com esta finalidade para uso no Brasil. A ferramenta GTT possui caráter retrospectivo, o que inviabiliza ações preventivas e está limitada a apenas uma fonte de dados, o prontuário do paciente, diferente da MedST, que permite a mensuração prospectiva, possibilitando intervenções imediatas e busca das informações em diferentes fontes de dados.

Palavras-chave: Erros de medicação; segurança do paciente; Indicadores básicos de saúde

ABSTRACT

Adverse events (AE) are incidents that result in harm to the patient and represent a global problem. Estimates show that one in 10 patients experience some type of AE during hospitalization. Adverse drug events are the second most common cause and the biggest cause of preventable harm to patients worldwide. Efforts to avoid them are extremely important; therefore, measurement of events and associated harms is essential. Tools such as the *Global Trigger Tool* (GTT) and the *Medication Safety Thermometer* (MedST) have been increasingly used for the identification and measurement of adverse drug events, aiming at the design of safer health systems. This paper consists of a narrative review of the literature focusing on the description of advantages and limitations of both the GTT and the MedST. The aim is to contribute to the literature on safer use of medications and to encourage the development and/or cross-cultural adaptation and validation of adequate tools for use in Brazil. The GTT is a retrospective tool, hindering preventive actions, and is limited to only one data source, i.e., the patient's medical record. Conversely, the MedST provides prospective measurement, allowing immediate interventions, and search for information in different data sources.

Keywords: Medication errors; patient safety; health status indicators

Clin Biomed Res. 2020;40(4):235-241

1 Departamento de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

2 Departamento de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

Autor correspondente:

Priscila Bernardi Garzella
priscila.bernardi@hotmail.com
Departamento de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
Avenida Ipiranga, 2752, Sala 101
90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil.

INTRODUÇÃO

Eventos adversos (EA) são incidentes que resultam em dano ao paciente e representam um problema de saúde global¹. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, (OMS), estima-se que 1 em cada 10 pacientes hospitalizados sofram algum tipo de EA². Erros relacionados a medicamentos, definidos como: “qualquer evento evitável nos processos de prescrição, transcrição, dispensação, administração ou monitorização do medicamento, que pode causar ou conduzir à utilização inadequada do medicamento ou dano ao paciente enquanto o medicamento está sob controle do profissional de saúde, paciente ou consumidor”¹, são responsáveis por cerca de 18,3% dos EA relatados². Eventos decorrentes de erros de medicação são frequentemente evitáveis e estão associados a custos adicionais aos serviços de saúde e aumento no tempo de permanência dos pacientes internados³.

Reduzir os danos ocasionados por medicamentos tornou-se uma prioridade global através do Terceiro Desafio de Segurança do Paciente lançado pela OMS em 2017⁴. Este desafio objetiva reduzir em 50% os danos graves e evitáveis relacionados a medicamentos, até 2022, através, dentre outras ações, da avaliação da natureza e o escopo dos danos evitáveis e fortalecimento dos sistemas de monitoramento para detectar e rastrear esses danos⁴.

Alinhado ao objetivo do Terceiro Desafio, ferramentas estruturadas como *Global Trigger Tool* (GTT)^{5,6} e *Medication Safety Thermometer* (MedST)⁷ vêm sendo utilizadas para identificação e mensuração de EA relacionados a medicamentos no ambiente hospitalar, tornando possível a compreensão da magnitude do problema visando projeção de sistemas de saúde mais seguros⁸. A ferramenta GTT foi desenvolvido pelo *Institute for Healthcare Improvement* (IHI)^{5,6} em 2004 como uma ferramenta de melhoria de qualidade e, desde então, vem sendo utilizada na prática clínica para identificar, rastrear e estimar taxas de EA, incluindo os eventos relacionados a medicamentos⁹. MedST é uma ferramenta desenvolvida pelo *National Health Service* (NHS)⁷, em 2013, como parte de um programa de melhoria nacional que objetiva avaliar a segurança no uso de medicamentos em pacientes internados e vem sendo utilizada em mais de 100 instituições de saúde no Reino Unido¹⁰.

Ambas as ferramentas permitem identificar EA relacionados a medicamentos em ambiente hospitalar e foram desenvolvidas por reconhecidas agências internacionais⁵⁻⁷. Considerando que não possuímos no Brasil nenhuma ferramenta desenvolvida e validada que permita este tipo de mensuração, esta revisão visa explorar vantagens e limitações, bem como a aplicabilidade destas ferramentas de medidas,

vislumbrando contribuir com a literatura acerca da segurança no uso de medicamentos e encorajar o desenvolvimento e/ou adaptação transcultural e validação de ferramentas com esta finalidade para uso no contexto brasileiro.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura de caráter descritivo, com enfoque nas metodologias GTT e MedST. A identificação e a seleção dos artigos foram realizadas no período de fevereiro a abril de 2020 de forma independente por duas pesquisadoras capacitadas, nas seguintes bases de dados: *Nacional Library of Medicine* (PubMed), *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO), Medline e Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde (BVS) utilizando os termos: *Medication Safety Thermometer*, *Global Trigger Tool* e eventos adversos relacionados a medicamentos/*adverse drug events*. A revisão teve como abordagem os aspectos mais relevantes relacionados às metodologias em questão, com foco em suas vantagens e desvantagens.

Foram incluídos na pesquisa artigos originais e artigos de revisão que se enquadram na temática estabelecida, publicados entre 2008 e 2020, disponíveis com texto completo e publicados em periódicos nacionais e internacionais nos idiomas inglês ou português. As referências dos artigos selecionados foram verificadas a fim de identificar outros artigos que atendessem aos critérios de inclusão e que não estivessem captados ao fim da busca inicial. Os desacordos referentes a identificação e seleção de artigos entre as pesquisadoras foram resolvidos por consenso. Utilizou-se como critérios de exclusão: artigos que não estavam disponíveis eletronicamente na íntegra e artigos duplicados.

Foi realizada leitura exploratória dos artigos selecionados inicialmente seguida de leitura seletiva a fim de identificar àqueles que atendessem ao objetivo do estudo. Nos estudos incluídos nesta revisão, foi realizada leitura analítica e por fim leitura interpretativa e redação.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Através da pesquisa nas bases de dados selecionadas foram identificados 50 artigos e destes, 9 foram excluídos após a leitura do título. Foram avaliados os resumos dos 41 artigos restantes e, após esta etapa, 28 artigos foram selecionados para leitura do texto na íntegra. Quatro artigos foram incluídos a partir de análise da lista de referências dos estudos. Ao final desta etapa 18 artigos foram incluídos na revisão narrativa, conforme Figura 1.

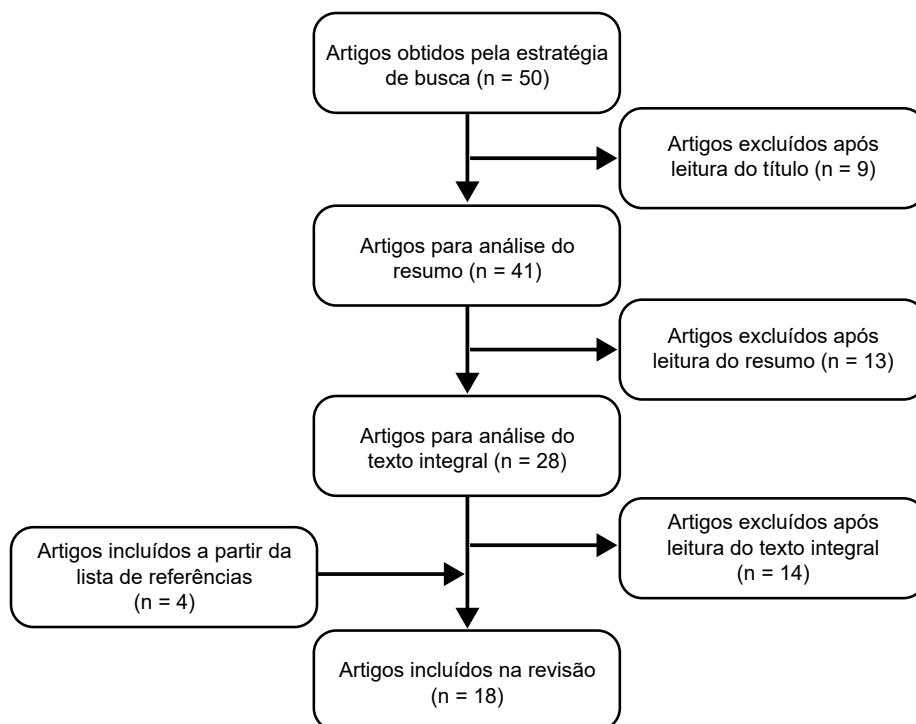


Figura 1: Diagrama de fluxo da revisão narrativa.

Global Trigger Tool

A ferramenta GTT foi desenvolvida pelo IHI como uma alternativa às tentativas convencionais de mensurar EA^{5,6}. A metodologia baseia-se na identificação de sinais de EA relacionados à prestação ativa de cuidado, ou seja, cuidados que não foram realizados (omitidos) e desencadearam dano ao paciente não são considerados^{11,12}. Por exemplo, um paciente que não foi tratado adequadamente para hipertensão e sofreu um derrame por cuidados inadequados não é considerado no GTT pois o evento foi causado por omissão de cuidado. No entanto, um paciente que recebeu anticoagulante e posteriormente sofreu um acidente vascular cerebral devido a hemorragia intracraniana, é considerado um EA analisado pelo GTT pois foi desencadeado por um cuidado ativo⁶.

O conceito de EA adotado nesta metodologia é: “danos físicos ocasionados ou agravados por cuidados da equipe interprofissional que requeiram monitoramento, tratamento ou hospitalização, ou que resulte em morte” e estes são categorizados seguindo as definições do *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* (NCC MERP)⁶. Um sinal indica a possibilidade de ocorrência de EA e a necessidade de avaliação para confirmação¹². Esta ferramenta consiste na mensuração de EA através da revisão retrospectiva de prontuários identificando os sinais divididos em

seis módulos: cuidados, medicação, cirurgia, terapia intensiva, perinatal e emergência⁶.

Em relação a medicamentos, o GTT busca a identificação de EA através de treze sinais, cada um deles identificado por meio de um código que inicia com a letra M referindo-se a medicamentos e numerados na sequência, conforme descrito na Tabela 1^{6,13}.

Tabela 1: Sinais de EA relacionados a medicamentos utilizados na ferramenta *Global Trigger Tool*.

Código	Sinal
M 01	Cultura de <i>Clostridium difficile</i> positiva
M 02	TTPa > 100 segundos
M 03	RNI>6
M 04	Glicose < 50 mg/dL
M 05	Ureia em ascensão ou creatinina sérica duas vezes (2x) o valor inicial
M 06	Administração de vitamina K
M 07	Administração de difenidramina
M 08	Administração de flumazenil
M 09	Administração de naloxona
M 10	Administração de antiemético
M 11	Sedação excessiva e hipotensão
M 12	Interrupção abrupta de medicamento
M 13	Outros

TTPa: Tempo de tromboplastina parcialmente ativada; RNI: Razão normalizada internacional; M: sinal referente a seção de medicamentos.

Os indicadores relacionados a medicamentos mensurados com o GTT são: eventos adversos por 1000 pacientes-dia; eventos adversos por 100 admissões e percentual de internações com eventos adversos. "Eventos adversos por 1000 pacientes-dia" é uma medida tradicional recomendada para monitorar a taxa de danos ao longo do tempo, além de fornecer uma representação mais fácil da taxa de danos para lideranças. Os indicadores citados são classificados como de resultado. Para subsidiar medidas de melhoria, além de indicadores de resultado é recomendada a mensuração de indicadores de processo. Estes permitem identificar processos frágeis que, se melhorados, impactarão diretamente no resultado. No conjunto de dados mensurados através do GTT, não estão descritos indicadores de processo, o que torna dificultoso os esforços de melhoria⁶.

A revisão do prontuário para a coleta de dados deve ser realizada por uma equipe multiprofissional de no mínimo 3 pessoas, incluindo um médico que irá definir quais os sinais que resultaram em dano. A equipe deve ser capacitada e possuir habilidade para identificar os sinais no tempo proposto pela metodologia⁶. Cabe citar que a substituição da equipe só deve ser realizada se for de extrema importância e, com capacitação adequada dos novos profissionais a fim de não comprometer os dados¹⁴. A aplicação da ferramenta GTT envolve diversas etapas, tornando o processo demorado: em torno de 20 minutos para cada um dos 10 prontuários, quinzenalmente¹³. Segundo estudo de Schildmeijer et al.¹² que avaliou os pontos fortes e fracos do GTT através de entrevistas estruturadas com profissionais que fazem uso da ferramenta, uma das fraquezas, de acordo com os entrevistados, é o fato da ferramenta não capturar as falhas por omissão de cuidado que também estão relacionadas a EA. Além disso, os profissionais relataram que alguns sinais utilizados são imprecisos e outros nunca foram utilizados¹³.

A medição dos resultados de segurança é retrospectiva sendo útil para a aprendizagem, mas limitada para intervenções imediatas que impeçam o erro/dano, visto que, conforme recomendação da metodologia, os pacientes avaliados na amostra já receberam alta hospitalar no momento da coleta¹⁵. Para envolver, educar e mobilizar a equipe de saúde que está na "linha de frente" para que sejam feitas alterações no local de atendimento são necessárias ação e dados "em tempo real"¹⁵. Sendo assim, um método eficaz de coletar dados de forma prospectiva sobre os danos dos EA é indispensável no atendimento^{15,16}.

Carnevali et al.¹⁴ avaliaram o desempenho do módulo de medicamentos do GTT (13 sinais) na identificação de EA relacionados a medicamentos em comparação a ferramenta de sinais de EA

relacionados a medicamentos modificada para o contexto belga (20 sinais). Para tal, uma amostra aleatória de 20 admissões de pacientes adultos foi selecionada mensalmente ao longo de um período de 12 meses e analisadas através das duas metodologias. Através do módulo de medicamentos do GTT foram encontrados 77% do total de EA relacionados a medicamentos, isto significa que em torno de 25% dos EA relacionados a medicamentos identificados pela ferramenta modificada não são detectados pelo módulo de medicamentos do GTT, indicando a necessidade de refinamento dos sinais descritos no GTT para melhorar seu desempenho.

Afim de sanar com as limitações do GTT relacionadas ao elevado consumo de recursos de tempo e material humano, que limita seu uso, Mevik et al.¹⁷ modificaram o GTT tornando a busca ativa digital para identificar automaticamente os sinais nos registros eletrônicos de saúde (prontuários dos pacientes). Através de um estudo transversal exploratório, os autores compararam o GTT modificado com o GTT original. Foram incluídos no estudo 1233 registros selecionados entre março e dezembro de 2013 em um hospital norueguês de médio porte. Ambos os métodos identificaram 35 eventos adversos por 1000 pacientes-dia, não demonstrando diferença significativa na taxa de EA identificados pelos métodos ao longo do tempo. Em relação ao tempo total de revisão, através do GTT modificado 1233 registros foram revisados em um total de 23 horas, enquanto o tempo de revisão manual usando o método GTT original foi de 411 horas. Como resultados, os autores afirmam que o método GTT modificado é válido, confiável e eficiente para monitorar a taxa de EA e cumpriu seu propósito de diminuição de tempo comparado ao GTT original¹⁷⁻¹⁹.

Devido as várias etapas necessárias para identificação de EA utilizando o GTT, são necessários 20 minutos para rastrear o registro de 1 único paciente e há a exigência de um médico e de um farmacêutico na revisão, o que onera a equipe em termos de tempo e recursos⁷. Singh et al.²⁰ avaliaram o desempenho do GTT em identificar EA relacionados a medicamentos entre idosos atendidos em ambulatórios de atenção primária. Dos 1289 registros revisados, 645 apresentaram pelo menos um sinal relacionado a evento adverso. Nove dos 39 sinais pesquisados foram responsáveis por 94,4% de todos os EA relacionados a medicamentos detectados, sugerindo um refinamento dos sinais da ferramenta. Diante do exposto, torna-se necessário o aprimoramento do GTT para melhorar seu desempenho, fornecer dados em tempo real, ser exequível no ambiente de cuidados de saúde e mais eficiente em termos de tempo e recursos humanos⁷.

Medication Safety Thermometer

O NHS criou, em 2010, como parte de um programa de melhoria da qualidade, a ferramenta *NHS Safety Thermometer*, que tem por objetivo fornecer a prevalência instantânea dos EA, através da mensuração de danos no foco do cuidado ao paciente¹⁰. Trata-se de um programa que inclui um conjunto de ferramentas de mensuração de prevalência de EA, chamadas de *Classic Safety Thermometer*, *Mental Health Safety Thermometer*, *Maternity Safety Thermometer* e *Children & Young People Safety Thermometer*, relacionadas individualmente aos mais diversos objetivos, como quedas, lesão por pressão, tromboembolismo venoso, infecção o trato urinário, maternidade, saúde mental, crianças e idosos e medicamentos^{7,10,15,21-24}.

A versão do *Safety Thermometer* destinada a mensuração da prevalência de EA relacionados a medicamentos foi desenvolvida em 2013 e chama-se *Medication Safety Thermometer*⁷. O processo de desenvolvimento desta ferramenta foi descrito por Rostami et al.⁷ e, por se tratar de uma nova ferramenta e uma nova forma de mensurar dados relacionados a medicamentos, objetivando melhorias, a versão inicial do MedST foi testada durante nove meses. O processo de teste foi aprimorado através da utilização de ciclos *Plan-Do-Study-Act* (PDSA) e desde então, a ferramenta já sofreu 16 atualizações.

O MedST foi desenvolvido para apoiar as organizações de saúde no monitoramento dos erros relacionados a medicamentos e foi projetado para mensurar a melhoria ao longo do tempo⁷. A ferramenta é dividida em três etapas e identifica danos potenciais e reais. A etapa 1 identifica erros relacionados ao processo (omissão de dose, *status* de alergia e conciliação medicamentosa) que podem indicar potencial para dano. A segunda etapa só deve ser preenchida se for identificado na etapa 1 que o paciente recebeu algum medicamento considerado potencialmente perigoso (anticoagulantes, opioides, sedativo injetáveis e/ou insulina) nas últimas 24h. Nesta etapa os profissionais identificam os sinais de dano. A terceira etapa investiga o dano real e é realizada apenas se algum sinal for encontrado durante a etapa 2. Esta fase envolve equipe interprofissional (composta por no mínimo, um médico, um farmacêutico e um enfermeiro) que irá avaliar, a partir do sinal identificado, se houve ou não um dano ao paciente⁷.

A coleta de dados deve ser realizada *in locu*, no ambiente clínico, uma vez ao mês, incluindo 100% dos pacientes internados na instituição⁷. No entanto, é possível iniciar em uma escala menor escolhendo, por exemplo, uma enfermaria como piloto e ir evoluindo aos poucos⁷. As informações devem ser coletadas através de prontuários incluindo as prescrições médicas, de entrevistas com pacientes, cuidadores e profissionais de saúde e devem ser

revisadas e utilizadas pelas organizações de saúde, de forma local ou agregando dados nacionais, para obtenção instantânea do nível de dano causado por medicamentos⁷.

Os indicadores mensurados através da aplicação da ferramenta são²⁴: proporção de pacientes com conciliação iniciada dentro das primeiras 24h da admissão; proporção de pacientes com dose omitida nas últimas 24h; proporção de pacientes com *status* de alergia medicamentosa documentado; proporção de pacientes com omissão de dose de medicamentos crítico; proporção de pacientes que receberam medicamento potencialmente perigoso nas últimas 24h e proporção de pacientes com sinal para dano. O MedST coleta dados relacionados a processos com potencial para erros e danos, sendo eles: conciliação medicamentosa, *status* de alergia, omissão de medicamentos, omissão de medicamento críticos e identificação de dano causado por medicamentos potencialmente perigosos⁷. Os dados coletados podem ser utilizados para construção de uma linha de base, direcionando os esforços de melhoria para então, mensurar as melhorias ao longo do tempo⁷.

No período de dezembro de 2015 a setembro de 2016, foi realizado um estudo no qual entrevistas semiestruturadas foram conduzidas com a linha de frente que implementou a ferramenta em unidades de atenção primária e secundária em saúde do NHS, avaliando o processo de implementação da ferramenta MedST. Foram realizadas 15 entrevistas estruturadas em três eixos: engajamento com o objetivo, coleta de dados e uso dos dados. As informações obtidas nas entrevistas foram interpretadas por meio de análise temática inicial seguida de análise pela Teoria do Processo de Normalização. De acordo com as informações coletadas nas entrevistas, os profissionais entenderam o objetivo da ferramenta e pode-se concluir que a mesma é intuitiva, acessível e capaz de ser aplicada por profissionais da saúde em menos de 10 minutos por paciente, com treino mínimo. Foi observada falta de engajamento da equipe em situações onde a liderança local não demonstrou apoio ao uso da ferramenta, sugerindo que o envolvimento do gestor é fundamental para alcançar o objetivo proposto e melhorar a segurança no uso de medicamentos. Outro achado importante deste estudo é a dificuldade de implementação da ferramenta para coleta de dados na atenção primária em comparação ao ambiente hospitalar, embasando a decisão da não aplicabilidade do MedST neste contexto²³.

Por meio de estudo qualitativo realizado em três hospitais do Reino Unido, Rostami e colaboradores (2019)²² buscaram descrever através de entrevistas semiestruturadas utilizando a Teoria do Processo de Normalização, se e como os dados coletados pelas equipes utilizando o MedST estavam sendo

utilizados nas instituições para apoiar melhorias de segurança no uso de medicamentos. Dados coletados em três hospitais do NHS, entre outubro de 2013 e julho de 2016, foram analisados através de gráficos de tendência e as mudanças identificadas foram discutidas com as equipes que estavam utilizando a ferramenta. Os entrevistados demonstraram confiar nos dados coletados e os utilizaram para direcionar os esforços de melhoria. De acordo com as informações obtidas nas entrevistas, o estudo evidenciou que, por se tratar de uma nova ferramenta, as equipes precisam de um tempo de aprendizado para a coleta e uso de dados para posteriormente, entender o que os resultados estão representando. A simples coleta de dados por si só não gera mudanças e melhorias nos sistemas, os dados coletados precisam ser revisados, analisados e monitorados ao longo do tempo em paralelo a implementação de mudanças e de processos mais seguros.

Rostami et al.²¹ determinaram a prevalência, natureza e fatores de omissão de medicamentos em pacientes através da compilação dos dados coletados em 37 hospitais que utilizaram o MedST, em janeiro de 2015. A prevalência de omissão de medicamentos encontrada na amostra foi de 30% e a recusa pelo paciente foi a causa de 50% das omissões. Dentre os fatores de risco, a polimedicação foi a principal causa: pacientes que possuíam mais de 20 medicamentos prescritos apresentaram chance 5

vezes maior de sofrerem omissão. O estudo ressalta que os hospitais utilizam os dados de omissão obtidos com o MedST juntamente com outros dados de mensuração, para iniciativas de melhoria no âmbito hospitalar. Neste estudo, os dados foram devolvidos à equipe juntamente com sugestões de estratégias de aprimoramento.

Diante do exposto, entende-se que a ferramenta MedST possui melhor desempenho, pois sua aplicação é mais rápida, o que faz com que haja mais tempo remanescente para a ação. Como supracitado, “a melhoria requer ação e dados em tempo real” para que a equipe seja mobilizada e sejam feitas mudanças no cuidado de forma eficiente. Além disso, a ferramenta MedST apresenta como vantagens o caráter prospectivo, através de identificação de danos potenciais por meio de medidas de processo, que permite intervenção de forma imediata evitando que o mesmo se torne um dano real ao paciente.

A ferramenta GTT possui caráter retrospectivo, o que inviabiliza a interferência imediata para evitar o dano. Também está limitada a apenas uma fonte de dados, o prontuário do paciente, que geralmente não reflete a prática clínica²⁵. A outra ferramenta citada neste trabalho (MedST), por outro lado, permite utilizar além do prontuário, a equipe de saúde e o paciente como fontes de dados. As principais características de cada uma das metodologias estão resumidas na Tabela 2.

Tabela 2: Principais características das ferramentas *Global trigger tool* e *Medication Safety Thermometer*.

	<i>Global Trigger Tool</i>	<i>Medication Safety Thermometer</i>
Tamanho da amostra	10 pacientes	100% dos pacientes internados na unidade/instituição
Frequência de coleta	Quinzenal	Mensal
Fonte de dados	Prontuário do paciente, incluindo prescrição médica	Prontuário do paciente, incluindo prescrição médica Entrevista com paciente Entrevista com cuidador Entrevista com equipe do cuidado
Observação	Retrospectiva	Prospectiva
Tempo destinado a coleta de dados por prontuário	20 minutos	Sem tempo estipulado (até completar o formulário)
Número de sinais a serem investigados	13	16
Número de indicadores obtidos	03	06
Validado para uso no Brasil	Não	Não

CONCLUSÃO

A forma de coleta é o diferencial entre as ferramentas. Considerando que o GTT rastreia EA de pacientes que já receberam alta hospitalar, não é possível evitar os danos, diferentemente da mensuração prospectiva da ferramenta MedST que possibilita identificar e evitar EA relacionados a medicamentos, reduzindo os danos e

aumentando a segurança dos pacientes. As vantagens apresentadas em relação a ferramenta MedST encorajam o processo de adaptação transcultural e validação desta ferramenta para utilização no contexto brasileiro.

Conflitos de Interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization. *Conceptual Framework for the International Classification for Patient Safety*. Version 1.1. Final Technical Report, January 2009 [Internet]. Geneva: WHO; 2009 [cited 2020 Apr 21]. Available from: https://www.who.int/patientsafety/taxonomy/icps_full_report.pdf
- World Health Organization. *Patient Safety*. Making health care safer [Internet]. Geneva: WHO; 2017 [cited 2020 Apr 21]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255507/WHO-HIS-SDS-2017.11-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Prevalence and cost of medication errors in England. *Drug Ther Bull* [Internet]. 2018 [cited 2020 Mar 3];56(8):89. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/dtb.2018.8.0656>
- Donaldson LJ, Kelley ET, Dhingra-Kumar N, Kieny M, Sheikh A. Medication Without Harm: WHO's Third Global Patient Safety Challenge. *Lancet* [Internet]. 2017 [cited 2020 Mar 3];389(10080):1680-1. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)31047-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31047-4)
- Griffin FA, Resar RK. *IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events*. IHI Innovation Series white paper. Cambridge, MA: Institute for Healthcare Improvement; 2007.
- Griffin FA, Resar RK. *IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events*. IHI Innovation Series white paper. 2a ed. Cambridge, MA: Institute for Healthcare Improvement; 2009.
- Rostami P, Power M, Harrison A, Bramfitt K, Williams SD, Jani Y, et al. Learning from the design, development and implementation of the Medication Safety Thermometer. *Int J Qual Health Care*. 2017;29(2):301-9.
- Makary MA, Daniel M. Medical error: the third leading cause of death in the US. *BMJ*. 2016;353:i2139.
- Hanskamp-Sebregts M, Zegers M, Vincent C, van Gurp PJ, de Vet HCW, Wollersheim H. Measurement of patient safety: a systematic review of the reliability and validity of adverse event detection with record review. *BMJ Open*. 2016;6(8):e011078.
- Power M, Stewart K, Brotherton A. What is the NHS Safety Thermometer? *Clin Risk* [Internet]. 2012 [cited 2020 Mar 3];18(5):163-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1258/cr.2012.012038>
- Farup PG. Are measurements of patient safety culture and adverse events valid and reliable? Results from a cross sectional study. *BMC Health Serv Res*. 2015;15:186.
- Schildmeijer K, Unbeck M, Muren O, Perk J, Härenstam KP, Nilsson L. Retrospective record review in proactive patient safety work: identification of no-harm incidents. *BMC Health Serv Res*. 2013;13:282.
- Schildmeijer K, Nilsson L, Perk J, Arestedt K, Nilsson G. Strengths and weaknesses of working with the Global Trigger Tool method for retrospective record review: focus group interviews with team members. *BMJ Open*. 2013;3(9):e003131.
- Carnevali L, Krug B, Amant F, Van Pee D, Gérard V, de Béthune X, et al. Performance of the adverse drug event trigger tool and the global trigger tool for identifying adverse drug events: experience in a Belgian hospital. *Ann Pharmacother*. 2013;47(11):1414-9.
- Power M, Fogarty M, Madsen J, Fenton K, Stewart K, Brotherton A, et al. Learning from the design and development of the NHS Safety Thermometer. *Int J Qual Health Care*. 2014;26(3):287-97.
- Hibbert PD, Molloy CJ, Hooper TD, Wiles LK, Runciman WB, Lachman P, et al. The application of the Global Trigger Tool: a systematic review. *Int J Qual Health Care*. 2016;28(6):640-9.
- Mevik K, Hansen TE, Deikås EC, Ringdal AM, Vonen B. Is a modified Global Trigger Tool method using automatic trigger identification valid when measuring adverse events? *Int J Qual Health Care*. 2019;31(7):535-40.
- Jick H. Drugs: Remarkably Nontoxic. *N Engl J Med* [Internet]. 1974 [cited 2020 Mar 3];291:824-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/nejm197410172911605>
- Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Burke JP. Description of a computerized adverse drug event monitor using a hospital information system. *Hosp Pharm*. 1992;27(9):774, 776-9, 783.
- Singh R, McLean-Plunkett EA, Kee R, Wisniewski A, Cadzow R, Okazaki S, et al. Experience with a trigger tool for identifying adverse drug events among older adults in ambulatory primary care. *Qual Saf Health Care*. 2009;18(3):199-204.
- Rostami P, Heal C, Harrison A, Parry G, Ashcroft DM, Tully MP. Prevalence, nature and risk factors for medication administration omissions in English NHS hospital inpatients: a retrospective multicenter study using Medication Safety Thermometer data. *BMJ Open*. 2019;9(6):e028170.
- Rostami P, Harrison A, Parry G, Ashcroft D, Tully MP. A qualitative study exploring how routinely collected Medication Safety Thermometer data have been used for quality improvement purposes using case studies from three UK hospitals. *BMJ Open*. 2019;9(2):e025292.
- Rostami P, Ashcroft DM, Tully MP. A formative evaluation of the implementation of a medication safety data collection tool in English healthcare settings: A qualitative interview study using normalisation process theory. *PLoS One*. 2018;13(2):e0192224.
- Harm Free Care. *Harm Free Care: Resources for patient harm reduction* [Internet]. [cited 2020 Apr 19]. London: Harm Free Care; 2020. Available from: http://harmfreecare.org/wp-content/files_mf/NHS-SafetyThermometer_V14.pdf
- De Marinis MG, Piredda M, Pascarella MC, Vincenzi B, Spiga F, Tartaglioni D, et al. 'If it is not recorded, it has not been done!?' consistency between nursing records and observed nursing care in an Italian hospital. *J Clin Nurs*. 2010;19(11-12):1544-52.

Recebido: 4 set, 2020

Aceito: 16 nov, 2020

COMA IRREVERSÍVEL EM PACIENTE PORTADORA DE ESQUIZOFRENIA PARANOIDE: ENCEFALOPATIA DE WERNICKE APÓS SÍNDROME DE REALIMENTAÇÃO – UM RELATO DE CASO

IRREVERSIBLE COMA IN A PATIENT WITH PARANOID SCHIZOPHRENIA: WERNICKE ENCEPHALOPATHY AFTER REFEEDING SYNDROME – A CASE REPORT

Ana Carolina Peçanha Antonio¹, Maicon Cigolini², Thais Leite Secchi³,
Juliana Mariano da Rocha Bandeira de Mello²

RESUMO

Clin Biomed Res. 2020;40(4):242-246

1 Comissão de Suporte Nutricional,
Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
Porto Alegre, RS, Brasil.

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

3 Serviço de Neurologia, Hospital
de Clínicas de Porto Alegre. Porto
Alegre, RS, Brasil.

Autor correspondente:

Ana Carolina Peçanha Antonio
aantonio@hcpa.edu.br
Comissão de Suporte Nutricional,
Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
Rua Ramiro Barcelos, 2350.
90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil

Encefalopatia de Wernicke (EW) e síndrome de realimentação (SR) são duas condições frequentemente coexistentes, subdiagnosticadas e que podem implicar prognóstico reservado após sua instalação. Sua identificação precoce representa um desafio para os intensivistas, haja vista a falta de sensibilidade e especificidade das manifestações clínicas. Apresenta-se um relato de caso de uma paciente portadora de esquizofrenia paranoide, sem histórico de abuso de álcool, que desenvolveu quadro de coma irreversível após greve de fome, sendo feito diagnóstico tardio de EW associada a SR. Descreve-se a evolução clínica e neuropsiquiátrica com o intuito de enfatizar a necessidade crucial de alta suspeição diagnóstica, com reposição vitamínica imediata, vigilância de distúrbios eletrolíticos e progressão parcimoniosa do aporte nutricional.

Palavras-chave: Encefalopatia de Wernicke; síndrome da realimentação; inanição; transtornos psicóticos

ABSTRACT

Wernicke encephalopathy (WE) and refeeding syndrome (RFS) are two often coexisting, underdiagnosed conditions that may involve a poor prognosis after their onset. Early identification represents a challenge for intensivists, given the lack of sensitivity and specificity of clinical manifestations. We report a case of a patient with paranoid schizophrenia, without a history of alcohol abuse, who developed irreversible coma after a hunger strike, with a late diagnosis of WE associated with RFS. The clinical and neuropsychiatric outcomes are described herein in order to emphasize the crucial need for a high diagnostic suspicion, with immediate vitamin replacement, monitoring of electrolyte disorders, and gradual progression of nutritional support.

Keywords: Wernicke encephalopathy, refeeding syndrome, starvation, psychotic disorders

INTRODUÇÃO

Inanição e desnutrição proteico-calórica são condições clínicas correlacionadas com o desenvolvimento de encefalopatia de Wernicke (EW) em pacientes não alcoolistas e frequentemente negligenciada em diagnósticos diferenciais de coma^{1,2}. A síndrome é desencadeada pela deficiência de tiamina (vitamina B1), sendo classicamente reconhecida pela tríade alteração do estado mental, oftalmoplegia e ataxia³. Além disso, indivíduos submetidos a privação de alimentos estão particularmente suscetíveis ao desenvolvimento de síndrome de realimentação (SR), que por si só exacerba a depleção da vitamina⁴.

RELATO DO CASO

Paciente feminina, 48 anos, natural e procedente de Porto Alegre/RS, com história de esquizofrenia com cerca de 10 anos de diagnóstico, acompanhamento psiquiátrico regular, foi conduzida pelo pai a unidade de pronto-atendimento com queixa de surto psicótico. Havia cerca de 1 mês, a paciente iniciara com conduta isolacionista e recusa alimentar, mantendo discurso de que sua comida estava envenenada – delírio de contaminação. O pai referia algum grau de perda ponderal, embora não soubesse estimá-la. Negava tabagismo, etilismo ou outra forma de abuso de substância. Até então, apresentava vida funcional parcialmente independente, realizava tarefas domésticas básicas, e os medicamentos ficavam sob controle dos pais.

No pronto-atendimento, observou-se bradipsiquismo e rigidez muscular difusa e leve. Foi iniciada antibioticoterapia empiricamente frente à hipótese de infecção como fator precipitante da descompensação

do quadro neuropsiquiátrico, e se solicitou transferência para unidade psiquiátrica. Com a piora progressiva do nível e conteúdo de consciência, após 6 dias de seguimento clínico, foi encaminhada à UTI onde se procedeu à intubação orotraqueal e instalação de ventilação mecânica invasiva e de sonda alimentar para nutrição enteral. Manteve-se aporte calórico recomendado para doente crítico: 25kcal/kg de peso atual e 1,5g de proteínas por kg de peso atual. Naquele momento, o exame neurológico apontava escala de coma de Glasgow igual a 3, miose pupilar bilateral sem fotorreação, com desconjugação do olhar vertical, hipotonia e arreflexia dos quatro membros e ausência de rigidez de nuca. Mantinha-se afebril e sem outros comemorativos hemodinâmicos. Parâmetros antropométricos registrados nesse momento foram de 59,3kgs e 1,66m de altura, perfazendo índice de massa corporal (IMC) igual a 21,5 kg/m². Exames laboratoriais iniciais estão descritos na Tabela 1. Distúrbios hidroeletrólíticos foram corrigidos por via endovenosa.

Tabela 1: Resultados de exames laboratoriais na admissão à UTI.

Exame laboratorial	Resultado	Valor de referência
Hemoglobina	8,3 g/dL	11,6 a 15,6 g/dL
Leucócitos	7870/mcgl	3600 a 11000/mcgl
Índice internacional normalizado para protrombina	0,91	Até 1,2
Albumina	2,1 g/dL	3,5 a 5,2 g/dL
Creatinina	0,38 mg/dL	0,51 a 1,2 mg/dL
Potássio	3,2 mEq/L	3,5 a 5,5 mEq/L
Magnésio	1,3 mg/dL	1,6 a 2,6 mg/dL
Fósforo	1,2 mg/dL	2,5 a 4,5 mg/dL
Creatinina fosfoquinase	496 U/L	Até 170 U/L
Glicose	135 mg/dL	70 a 100 mg/dL
Cálcio (corrigido para albumina)	9,1 mg/dL	8,6 a 10 mg/dL
Sódio	145 mmol/L	135 a 145 mmol/L
Bilirrubina total	0,3 mg/dL	0,2 a 1 mg/dL
Aspartato aminotransferase	82 U/L	0 a 32 U/L
Alanina aminotransferase	75 U/L	0 a 33 U/L
Vitamina B12	540 pg/mL	Acima de 211 pg/mL
Anticorpos contra vírus da imunodeficiência humana	Não reagente	Não reagente

A paciente foi então submetida à tomografia computadorizada de crânio (TCC), a qual não evidenciou particularidades. Procedeu-se à coleta líquórica mediante punção lombar (PL): presença de 1 leucócito, glicose de 80mg/dL (glicemia= 135 mg/dL), proteinorraquia de 15 mg/dL [limite superior = 50 mg/dL]

e ausência de crescimento de fungos ou bactérias. Pesquisa de vírus em líquido não foi realizada.

Devido hipótese de catatonia maligna, foi transferida a outra instituição de alta complexidade com o intuito de realização de eletroconvulsoterapia. Foi realizado eletroencefalograma, que descartou

paroxismos epileptiformes e observou traçado pouco reativo à estimulação, compatível com encefalopatia difusa moderada. Procedeu-se à realização de ressonância magnética (RM) de crânio (Figuras 1 e 2), que evidenciou áreas de hipersinal T2/FLAIR acometendo as porções mediais dos tálamos, mesencéfalo, corpos mamilares, placa

quadrigeminal, região periaquedutal, corpo estriado e uncus, algumas com restrição à difusão da água. As regiões adjacentes ao terceiro ventrículo e aqueduto apresentaram importante realce pelo gadolínio. Os achados imagéticos foram compatíveis com distúrbio de natureza tóxico-metabólica, sendo EW a principal hipótese.

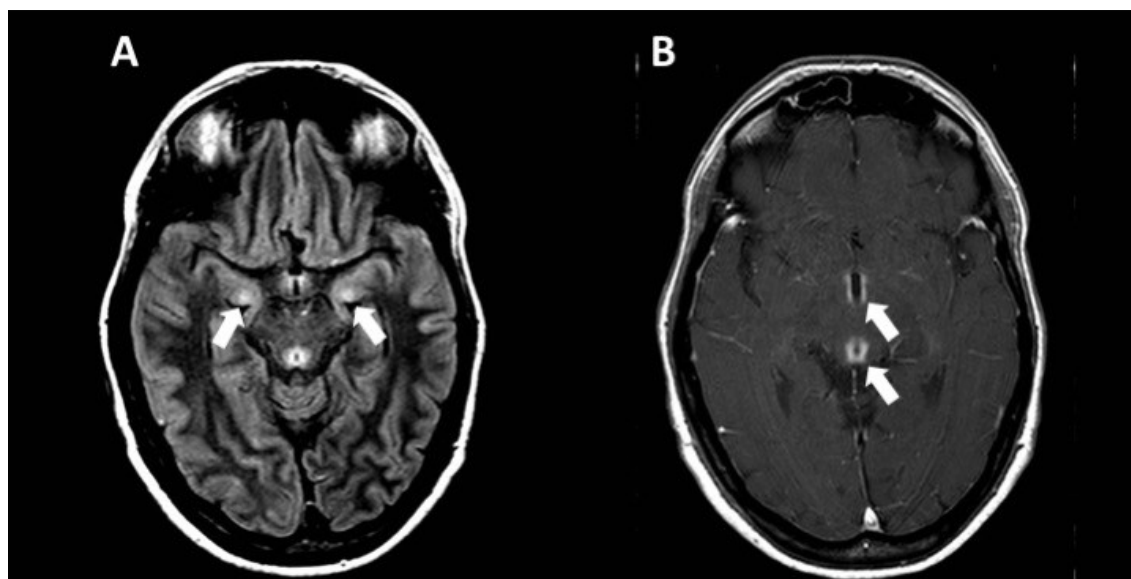


Figura 1: A: Aumento da intensidade de sinal em tálamo dorsomedial, corpos mamilares [seta] e substância cinzenta periaquedutal em T2/Flair; B: Marcado realce pelo contraste em T1 [seta].

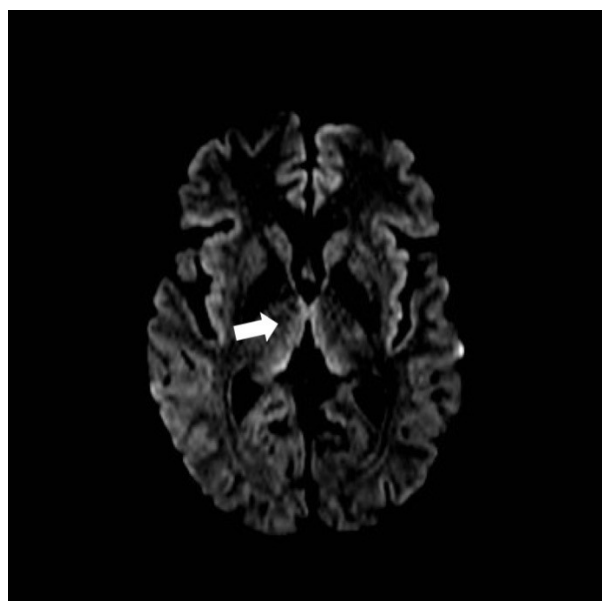


Figura 2: Tálamo dorsomedial e substância cinzenta periaquedutal [seta] apresentando restrição à difusão.

Foi iniciada reposição agressiva de tiamina por via endovenosa, inicialmente na dose de

500mg de 8 em 8 horas por 48 horas, seguida de redução para 250mg diariamente. Como os distúrbios hidroeletrólíticos já haviam sido corrigidos, optou-se pela manutenção do aporte nutricional pleno. Entretanto, o coma profundo irreversível persistiu. A paciente evoluiu para óbito por choque séptico pulmonar e disfunção de múltiplos órgãos no 30º dia de internação.

DISCUSSÃO

EW é uma condição neurológica rara, aguda ou subaguda, frequentemente devastadora e de diagnóstico tardio². Caracterizada pela deficiência de tiamina (vitamina B1), que é uma vitamina hidrossolúvel e cofator essencial para enzimas envolvidas na glicólise e ciclo de Krebs, existe crescente atenção para pacientes criticamente enfermos⁵, muito embora ainda reconhecidamente mais prevalente em alcoolistas – risco de 30% versus 6% em não alcoolistas². O diagnóstico da síndrome é eminentemente clínico e requer a presença de dois de quadro sinais: i) déficit nutricional, ii) sinais oculares, iii) disfunção cerebelar, e iv) alteração do estado mental ou memória. A tríade clássica

é mais comumente exibida por alcoolistas². Dosagem direta de tiamina, atualmente, é possível e viável⁶, porém não amplamente disponível e podendo ser falsamente em casos de mutações genéticas individuais⁷. RM de crânio é o exame de eleição para o diagnóstico, tipicamente exibindo lesões simétricas em tálamo, corpos mamilares, placa tectônica e área periaquedutal. Pacientes não alcoolistas frequentemente apresentam envolvimento atípico de cerebelo, núcleos da base e córtex cerebral^{2,8}. Acometimento cortical indica prognóstico neurológico reservado⁸.

SR consiste no desarranjo metabólico observado em pacientes desnutridos ou com baixa ingesta alimentar recente que são submetidos ao reinício de nutrição enteral ou parenteral. A oferta abrupta

de nutrientes a pacientes sob risco ocasiona uma alteração rápida de eletrólitos no ambiente extracelular, que agora adentram na célula para serem utilizados nas rotas metabólicas e, em casos extremos, podem culminar em arritmias cardíacas fatais⁵. O desencadeamento da SR promove o desenvolvimento de deficiência de tiamina justamente pela aceleração dos processos enzimáticos envolvidos na respiração celular, e invariavelmente os pacientes também sob risco de carência de vitamina B1 são os mesmos sob risco de SR⁴. Embora o diagnóstico de SR ainda seja fonte de controvérsia, a hipofosfatemia, quando aliada às condições clínicas expostas na Tabela 2, é um marcador razoavelmente confiável de sua presença⁵.

Tabela 2: Critérios propostos pelo consenso da American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) para identificação de pacientes em risco de síndrome de realimentação⁵.

Risco moderado – 2 critérios abaixo são necessários:	Risco significativo – 1 critério abaixo é necessário:
IMC menor que 18,5 kg/m ²	IMC menor que 16 kg/m ²
Perda não intencional de peso maior que 5% no último mês	Perda não intencional de peso maior que 7,5% nos últimos 3 meses OU maior que 10% nos últimos 6 meses
Mínima ou nenhuma ingestão calórica por 5-6 dias, OU aporte inferior a 75% do necessário por mais de 7 dias em contexto de doença crítica OU ingesta calórica inferior a 75% do necessário por mais de 30 dias	Mínima ou nenhuma ingestão calórica por mais de 7 dias, OU aporte inferior a 50% do necessário por mais de 5 dias em contexto de doença crítica OU ingesta calórica inferior a 50% do necessário por mais de 30 dias
Níveis de potássio, magnésio ou fósforo no limite inferior ou discretamente reduzidos previamente ao início da terapia nutricional	Níveis de potássio, magnésio ou fósforo muito baixos previamente ao início da terapia nutricional
Evidência de moderada perda de gordura em subcutâneo e massa muscular	Evidência de grande perda de gordura em subcutâneo e massa muscular
Presença de doença do grupo de risco (vide texto) com descompensação moderada	Presença de doença do grupo de risco (vide texto) com descompensação grave

Estima-se que 2 a 3 semanas de carência de vitamina B1 seja o suficiente para provocar lesões cerebrais³. Grupos de risco identificados em indivíduos não etilistas incluem presença de neoplasias malignas, cirurgia bariátrica prévia, hiperêmese gravídica, síndromes intestinais disabsortivas, síndrome da imunodeficiência humana adquirida (SIDA), anorexia nervosa e virtualmente qualquer distúrbio mental que ocasione “greve de fome”, tais como Doença de Alzheimer, transtorno do humor bipolar e esquizofrenia^{2,3,9,10}.

Tanto a SR quanto a EW devem ser prioritariamente prevenidas com reposição de tiamina imediatamente

antes de qualquer infusão de aporte energético, nutricional ou não¹⁻⁵, para tanto requerendo alto grau de suspeição diagnóstica. Além disso, a vigilância de níveis de potássio, magnésio e fósforo são mandatórias até duas vezes ao dia nas fases iniciais de realimentação. A provisão inicial de calorias varia de 5 a 20kcal/kg de peso atual e com incrementos parcimoniosos a cada 3-7 dias, de acordo com o comportamento dos níveis de eletrólitos⁵.

Conflitos de Interesse

Os autores declaram ausência de conflito de interesse na divulgação do presente caso clínico.

REFERÊNCIAS

1. Hutcheon DA. Malnutrition-induced Wernicke's encephalopathy following a water-only fasting diet. *Nutr Clin Pract.* 2015;30(1):92-9.
2. Galvin R, Brathen G, Ivashynka A, Hillbom M, Tanasescu R, Leone MA. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *Eur J Neurol.* 2010;17(12):1408-18.
3. Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol.* 2007;6(5):442-55.
4. Polegato BF, Pereira AG, Azevedo PS, Costa NA, Zornoff LAM, Paiva SAR, et al. Role of thiamin in health and disease. *Nutr Clin Pract.* 2019;34(4):558-64.
5. Silva JSV, Seres DS, Sabino K, Adams SC, Berdahl GJ, Citty SW, et al. ASPEN Consensus recommendations for refeeding syndrome. *Nutr Clin Pract.* 2020;35(2):178-95.
6. Lu J, Frank EL. Rapid HPLC measurement of thiamine and its phosphate esters in whole blood. *Clin Chem.* 2008;54(5):901-6.
7. Kono S, Miyajima H, Yoshida K, Togawa A, Shirakawa K, Suzuki H. Mutations in a thiamine-transporter gene and Wernicke's-like encephalopathy. *N Engl J Med.* 2009;360(17):1792-4.
8. Manzo G, De Gennaro A, Cozzolino A, Serino A, Fenza G, Manto A. MR imaging findings in alcoholic and nonalcoholic acute Wernicke's encephalopathy: a review. *Biomed Res Int.* 2014;2014:1-12.
9. Hershkowitz E, Reshef A, Munich O, Yosefi B, Markel A. Thiamine deficiency in self-induced refeeding syndrome, an undetected and potentially lethal condition. *Case Rep Med.* 2014;2014:1-6.
10. Oudman E, Wijnia JW, Oey MJ, van Dam MJ, Postma A. Preventing Wernicke's encephalopathy in anorexia nervosa: a systematic review. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2018;72(10):774-9.

Recebido: 27 maio, 2020

Aceito: 28 ago, 2020

POWER AND SAMPLE SIZE FOR HEALTH RESEARCHERS: UMA FERRAMENTA PARA CÁLCULO DE TAMANHO AMOSTRAL E PODER DO TESTE VOLTADO A PESQUISADORES DA ÁREA DA SAÚDE

POWER AND SAMPLE SIZE FOR HEALTH RESEARCHERS: A TOOL FOR CALCULATING SAMPLE SIZE AND STATISTICAL POWER DESIGNED FOR HEALTH RESEARCHERS

Rogério Boff Borges¹, Aline Castello Branco Mancuso¹,
Suzi Alves Camey^{1,2}, Vanessa Bielefeldt Leotti^{1,2}, Vânia Naomi Hirakata¹,
Guilherme Serpa Azambuja², Stela Maris de Jezus Castro^{1,2}

RESUMO

Nas próximas edições da seção de Bioestatística da revista *Clinical & Biomedical Research* uma nova série de artigos será publicada abordando um assunto de grande importância ao planejar uma pesquisa: o tamanho de amostra mínimo necessário para atingir os objetivos do estudo. Nessa série será apresentado como calcular o tamanho de uma amostra usando a ferramenta PSS Health (*Power and Sample Size for Health Researchers*), construído em linguagem R por meio do pacote Shiny, para diferentes tipos e objetivos de estudo, direcionado à pesquisadores da área da saúde, utilizando termos e conceitos comumente utilizados nesta área. Além disso, o pacote fornece uma sugestão de texto com as informações consideradas no cálculo, e como devem ser descritas, com a finalidade de minimizar problemas de interpretação por parte dos pesquisadores. Neste primeiro artigo será apresentada essa ferramenta desenvolvida pela Unidade de Bioestatística do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que permite calcular não apenas o tamanho de amostra, mas também o poder de um teste de hipóteses.

Palavras-chave: *Tamanho de amostra; poder do teste; estimação de parâmetros; comparação de grupos; R*

ABSTRACT

In the next issues of *Clinical and Biomedical Research*, the Biostatistics section will introduce a new series of articles addressing a very important subject for research planning: the minimum sample size to achieve the aim of a study. This series will show how to calculate sample size using PSS Health (*Power and Sample Size for Health Researchers*). This tool was built using R language through the Shiny package. It can be used for different types of study and is designed for health researchers by using terms and concepts commonly used in this area. PSS Health also suggests a text with information considered in the calculation to minimize problems of interpretation by the researchers. In this first article, a general overview of PSS Health will be presented. This tool, which was developed by the Research and Graduate Group Biostatistics Unit of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, is useful not only to calculate sample size but also to determine power of a hypothesis test.

Keywords: *Sample size; statistical power; parameter estimation; group comparison; R*

Clin Biomed Res. 2020;40(4):247-253

1 Grupo de Pesquisa e Pós-graduação (GPPG), Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Porto Alegre, RS, Brasil.

2 Departamento de Estatística, Instituto de Matemática e Estatística (IME), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Porto Alegre, RS, Brasil.

Autor correspondente:

Rogério Boff Borges
l-bioestatistica@hcpa.edu.br
Grupo de Pesquisa e Pós-graduação (GPPG), Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)
Rua Ramiro Barcelos, 2350.
90035-007, Porto Alegre, RS, Brasil.

INTRODUÇÃO

A maioria dos métodos estatísticos utilizados no processo inferencial pressupõe que os dados foram obtidos por meio de um processo de amostragem probabilística. Consequentemente, estudos que utilizam este processo de amostragem precisam de um tamanho amostral mínimo para ter resultados estatisticamente relevantes. Uma pesquisa com um número muito pequeno de indivíduos pode ter resultados de diferenças clinicamente relevantes que não sejam estatisticamente significativas. Por outro lado, uma pesquisa com tamanho amostral muito grande pode levar a um gasto desnecessário de fontes e recursos¹.

Uma questão importante a ser definida previamente à realização do cálculo do tamanho da amostra é o objetivo principal da pesquisa a ser realizada. A realização deste cálculo está diretamente relacionada ao objetivo do estudo, que será a questão norteadora de como o cálculo deverá ser realizado e quais parâmetros serão considerados. No caso de haver mais do que um objetivo, é necessário calcular o tamanho da amostra para cada um deles e, então, utilizar o maior tamanho de amostra calculado. Outra opção é definir um dos objetivos como sendo o principal, ou primário, tendo claro que o tamanho amostral calculado pode ser insuficiente para os demais objetivos.

Atualmente, para determinar o tamanho amostral mínimo ou o poder de um teste de hipóteses, podem ser utilizadas diversas calculadoras on-line e *softwares* estatísticos. No entanto, grande parte destes acabam utilizando termos técnicos que nem sempre são acompanhados de uma explicação clara e objetiva sobre o significado de cada informação que deve ser inserida, o que pode acarretar erros graves no cálculo. Posteriormente, ao justificar o tamanho amostral do estudo, é necessário que todas estas informações utilizadas para o cálculo estejam claras. Inconsistências ou informações incompletas tornam o cálculo irreproduzível e questionável.

Com o objetivo de tornar acessível os cálculos do tamanho da amostra e do poder do teste dos projetos de pesquisa, foi desenvolvido o *Power and Sample Size for Health Researchers* (PSS Health), uma ferramenta que permite calcular o tamanho mínimo amostral necessário e o poder de um teste de hipóteses de forma simples, gratuita e interativa. Além disso, é voltada à pesquisadores da área da saúde, apresentando termos e conceitos comumente utilizados nesta área.

PSS HEALTH

Inspirado no trabalho de conclusão de curso de Azambuja (2019)², o PSS Health, desenvolvido pela Unidade de Bioestatística do Grupo de Pesquisa e

Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, foi construído em linguagem R³ por meio do pacote Shiny⁴, que possibilita uma interface gráfica amigável e interativa. O usuário pode acessar o programa de forma on-line ou via pacote no software R e navegar entre as abas para encontrar o cenário que melhor atenda o objetivo principal de sua pesquisa.

Dentre as funcionalidades disponíveis é possível calcular o poder ou o tamanho da amostra para estimar ou testar hipóteses sobre média e proporção (incluindo testes de não inferioridade, equivalência e superioridade), associação, coeficiente de correlação, coeficiente de regressão (linear, logística e Cox), modelos de medidas repetidas, alfa de Cronbach, concordância interobservador via Kappa, limites de concordância do gráfico de Bland-Altman, coeficiente de correlação intraclasse, área sob a curva, sensibilidade e especificidade incorporando a prevalência da doença (novas funcionalidades serão adicionadas nas próximas versões). Cabe salientar que todos os cálculos realizados na ferramenta pressupõem que os dados foram ou serão obtidos utilizando um processo de amostragem probabilística, caso não esteja explicitamente especificado, pressupõe amostragem aleatória simples. Silva et al.⁵ apontam, que em um processo de amostragem probabilística, três condições devem ser satisfeitas:

1. todas as unidades da população de interesse devem ter uma probabilidade positiva de serem incluídas na amostra;
2. a escolha dessas unidades deve ser realizada utilizando algum mecanismo aleatório que permita saber a probabilidade de cada unidade ser selecionada;
3. essa probabilidade de ser selecionada deve ser levada em consideração no momento da análise de dados.

O PSS Health também apresenta um texto contendo todas as informações utilizadas no cálculo, que pode ser incluído no artigo, projeto de pesquisa, tese, dissertação, etc, sendo esta uma das vantagens da ferramenta. Assim, fica garantida a compreensão e reprodução do cálculo realizado e, consequentemente, reduz a divulgação inconsistente ou incompleta das informações utilizadas no cálculo do tamanho da amostra ou do poder.

UTILIZANDO PELO COMPUTADOR

O PSS Health pode ser utilizado pelo computador por meio do pacote PSS.Health⁶. Neste caso é necessário ter instalado previamente o *software* R³, preferencialmente a última versão, que pode ser baixada em <https://cran.r-project.org/>. Com o R já instalado, é necessário instalar o pacote PSS.Health

utilizando o comando: `install.packages("PSS.Health")`. O processo descrito até aqui é necessário realizar somente uma vez ou quando houver atualizações tanto do programa R quanto do pacote PSS.Health. Recomendamos fortemente que as atualizações sejam realizadas periodicamente.

Com o programa R e o pacote PSS.Health instalados, basta executar o PSS Health utilizando os comandos: `library(PSS.Health)`, para carregar a ferramenta, e `PSS_Health()`, para executar. Executados os comandos, especificamente nesta ordem, uma aba abrirá em seu navegador iniciando a ferramenta.

UTILIZANDO DE FORMA ON-LINE

A ferramenta também pode ser utilizada de maneira on-line no site da Unidade de Bioestatística (<https://sites.google.com/hcpa.edu.br/bioestatistica>) ou diretamente no endereço <https://hcpa-unidade->

bioestatistica.shinyapps.io/PSS_Health. Este modo de utilização tem a vantagem de não ser necessário se fazer instalações, bastando acessar utilizando o navegador em um dispositivo com acesso à internet.

Podem haver diferenças nas funcionalidades presentes entre a versão on-line e a do pacote. Além disso, a versão on-line pode estar indisponível devido a manutenções ou indisponibilidade do servidor.

UTILIZANDO A FERRAMENTA

Ao acessar o PSS Health, via site ou pacote, será apresentada a tela da página inicial da ferramenta, conforme ilustrado na Figura 1, que contém instruções gerais para seu uso, leituras recomendadas e uma seção sobre a concepção do aplicativo. Nas abas apresentadas na parte superior são listados os grupos de parâmetros ou técnicas estatísticas disponíveis na ferramenta.

PSS Health
Power and Sample Size for Health Researchers

Navegue entre as abas para encontrar o cenário correspondente ao objetivo do estudo. Altere os parâmetros conforme necessidade e utilize o texto como auxílio para entender o cálculo. **Sempre** procure um profissional de estatística para orientações no planejamento do estudo.

O PSS Health está disponível no CRAN e pode ser utilizado pelo computador por meio do pacote `PSS.Health`.

```
install.packages("PSS.Health")
PSS.Health::PSS_Health()
```

Leituras recomendadas

Frequentemente a Unidade de Bioestatística do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre publica artigos na seção de bioestatística da revista *Clinical & Biomedical Research*. Nessas publicações são abordados temas que podem te auxiliar na definição do tamanho amostral e do poder do teste.

- **Principais conceitos em Epidemiologia:** Têm dúvidas sobre os tipos de delineamento e métodos de amostragem?
 - Os principais delineamentos na Epidemiologia
 - Os principais delineamentos na Epidemiologia: Ensaios Clínicos I
 - Os principais delineamentos na Epidemiologia: Ensaios Clínicos II
- **Série "Perguntas que você sempre quis fazer, mas nunca teve coragem":** Têm dúvidas sobre conceitos comumente utilizados em estatística e epidemiologia?
 - Estatística Descritiva: Perguntas que você sempre quis fazer, mas nunca teve coragem
 - Bioestatística e epidemiologia: perguntas que você sempre quis fazer, mas nunca teve coragem
 - Teste de hipóteses: perguntas que você sempre quis fazer, mas nunca teve coragem
 - Modelagem estatística: Perguntas que você sempre quis fazer, mas nunca teve coragem
 - Equívocos Estatísticos: Perguntas que você sempre quis fazer, mas nunca teve coragem
- **Outras publicações:**
 - Um alerta sobre o uso de amostras pequenas na regressão logística
 - Cálculo de tamanho de amostra: proporções
 - Estudos transversais e longitudinais com desfechos binários: qual a melhor medida de efeito a ser utilizada?
 - Calculando o tamanho de efeito no SPSS
 - Beanplot uma nova ferramenta gráfica
 - Análise de concordância entre métodos de Bland-Altman
 - Uso do Modelo de Equações de Estimativas Generalizadas na análise de dados longitudinais
 - Normalidade de variáveis: métodos de verificação e comparação de alguns testes não-paramétricos por simulação

Sobre

Esse aplicativo foi concebido no trabalho de conclusão do curso de Bacharelado em estatística do aluno Guilherme Azambuja, sob a orientação da professora Stela Castro. Recebeu incrementos, novas funcionalidades e é mantido pela equipe da Unidade de Bioestatística Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre:

- Aline Castello Branco Mancuso (Orcid ID) (Lattes ID)
- Rogério Boff Borges (Orcid ID) (Lattes ID)
- Stela Maris de Jezus Castro (Orcid ID) (Lattes ID)
- Suzi Alves Camey (Orcid ID) (Lattes ID)
- Vanessa Bielefeldt Leotti (Orcid ID) (Lattes ID)
- Vânia Naomi Hirakata (Orcid ID) (Lattes ID)

Sugestão, críticas ou bugs? Mande um e-mail para l-bioestatistica@hcpa.edu.br.

Figura 1: Página inicial do PSS Health.

Para exemplificar, vamos calcular o tamanho amostral mínimo de um estudo hipotético cujo objetivo é detectar diferenças nas proporções de cura entre os indivíduos que receberão uma nova droga (A) ou o tratamento padrão (B). Neste caso o desfecho é a cura (sim/não) e há dois grupos independentes (nova droga e tratamento padrão). As hipóteses para comparação dessas duas proporções são:

$$H_0: \pi_A = \pi_B$$

$$H_1: \pi_A \neq \pi_B$$

onde π_A e π_B são as proporções de cura entre os indivíduos que utilizaram a nova droga e que utilizaram o tratamento padrão, respectivamente. Vamos supor que o pesquisador defina um poder de 80%, um nível de significância de 5% e que os grupos tenham o mesmo tamanho.

Definidas as hipóteses a serem testadas, no menu superior da ferramenta clique na aba “Proporções” e em seguida em “Dois grupos independentes” (Figura 2).

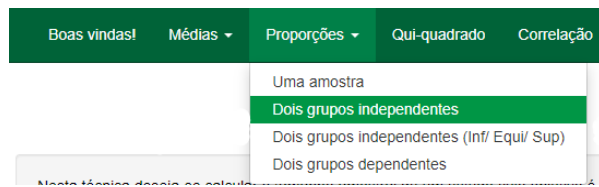


Figura 2: Aba proporções.

Uma nova página será aberta, onde três opções de cálculo serão apresentadas: “Testar”, “Estimar” e “Poder”. Seguindo o exemplo apresentado, na opção “Testar”, o usuário deve alterar as informações dos campos do painel lateral, à esquerda, conforme o planejamento do estudo. Os resultados, então, serão exibidos no painel à direita e são atualizados automaticamente conforme a interação do usuário.

Para auxiliar na compreensão dos resultados, podem ser alterados o nome do desfecho e dos grupos para o contexto do nosso exemplo clicando em “Mudar nomes” conforme seta indicada na Figura 3. Ao selecionar o item “Mudar nomes”, uma modal será aberta onde podem ser definidos os nomes do desfecho e dos grupos conforme indicado pela Figura 4.

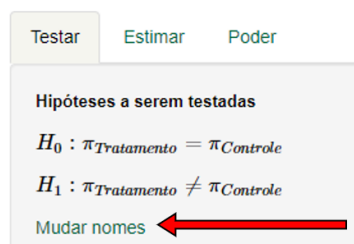


Figura 3: Local para mudar os nomes do desfecho e dos grupos.

Ajustes

Preencha os campos abaixo de acordo com seu estudo para que sirvam de guia no preenchimento dos demais campos.

Descreva o nome do desfecho

Descreva o nome do desfecho para que sirva de guia no preenchimento dos demais valores. Essa informação completará o texto do sugerido do tamanho amostral calculado para relatar nos projetos de pesquisa ou nos trabalhos científicos. O desfecho é a variável mais relevante do estudo, que servirá para testar a hipótese em questão (Castro et al. 2019).

Descreva um nome para o grupo Tratamento

Em alguns estudos o grupo Tratamento também pode ser chamado de grupo Intervenção ou grupo Exposto.

Descreva um nome para o grupo Controle

Em alguns estudos o grupo Controle também pode ser chamado de grupo Placebo/ Sham ou grupo Não exposto.

Figura 4: Modal para mudar os nomes do desfecho e dos grupos.

Após a edição dos nomes, ainda no painel esquerdo, entramos com o valor esperado para o percentual de cura no grupo B e no grupo A, no caso 15% (destacado com o círculo 1 na Figura 5) e 45% (destacado com o círculo 2 na Figura 5), respectivamente. Por padrão, a ferramenta já considera poder de 80%, nível de significância de 5% e grupos com o mesmo tamanho amostral, mas o usuário pode alterá-los no mesmo painel.

Conforme ilustrado na Figura 5, no painel do lado direito da tela, a ferramenta retornará:

- O tamanho amostral calculado (destacado com o círculo 3), neste caso 84 pacientes, sendo 42 receberão a droga A e 42 a droga B;
- Uma sugestão de texto (destacado com o círculo 4) contendo todas as informações utilizadas para o cálculo. Incluindo a incorporação de perdas e recusas;
- Sugestão para citação da ferramenta (destacado com o círculo 5). Cabe salientar a importância de descrever a ferramenta utilizada no cálculo para fins de transparência e reprodutibilidade;
- O comando do R utilizado para calcular o tamanho amostral (destacado com o círculo 6), permitindo que o usuário identifique a função utilizada no cálculo;
- E informações complementares, presente em algumas abas, como neste caso em que aparecerá um valor aproximado do intervalo de confiança da diferença entre as proporções (destacado com o círculo 7), dado o tamanho amostral calculado e demais informações do painel lateral.

Testar Estimar Poder

Hipóteses a serem testadas

$H_0 : \pi_A = \pi_B$

$H_1 : \pi_A \neq \pi_B$

Mudar nomes

% de cura esperado no grupo B

15

Medida do grupo A

% esperado no grupo A

% de cura esperado no grupo A

45

Balanco da amostra (B:A)

1

Poder (%)

80

Tamanho amostral calculado: 84 (42 no A e 42 no grupo B)

Sugestão de texto:

Foi calculado o tamanho de amostra para detectar diferenças entre as proporções de cura entre os A e B, por meio da ferramenta PSS Health versão 0.1.5 (citação abaixo). Considerando poder de 80%, nível de significância de 5% e proporção de cura no A de 45% e no B de 15% como é referida em Fulano (1900), chegou-se ao tamanho de amostra total de 84 sujeitos, sendo 42 em cada grupo. Acrescentando 10% para possíveis perdas e recusas o tamanho de amostra deverá ser 94.

Obs.: Com esse tamanho de amostra o intervalo de confiança da diferença entre as proporções será aproximadamente [9.1% ; 50.9%].

Sugestões de citação:

Borges RB, Azambuja GS, Mancuso ACB, Leotti VB, Hirakata VN, Camey SA, Castro SMJ (2020). PSS Health: Power and Sample Size for Health Researchers via Shiny. R package version 0.1.5. Available from: [https://CRAN.R-project.org/package=PSS Health](https://CRAN.R-project.org/package=PSS+Health)

Comando R utilizado:

```
EnvStats::propTestN(p.or.p1 = 0.45, p0.or.p2 = 0.15, alpha = 0.05, power = 0.8, sample.type = 'two.sample', alternative = 'two.sided', ratio = 1, correct = TRUE, warn = FALSE)
```

Figura 5: Tela para testar duas proporções de grupos independentes.

CONSTRUÇÃO DE CENÁRIOS

Ao planejar um estudo, o pesquisador pode estar com dúvidas sobre os valores a serem inseridos no cálculo. Para auxiliar na escolha, algumas abas também possuem a funcionalidade de construir e comparar diferentes cenários. No exemplo, é possível criar cenários de tamanho amostral utilizando uma sequência de valores para a proporção esperada no grupo que usou a nova droga (A) (destacado com o círculo 1 na Figura 6) e diferentes valores para o

poder (destacado com o círculo 2 na Figura 6). No exemplo foi definido “Mínimo = 0”, “Máximo = 60” e “Intervalo = 5”, ou seja, as proporções esperadas no grupo que usou a nova droga são 0%, 5%, 10%, 15%, ..., 55% e 60% e um poder de 80%, 90% e 95%. A Figura 7 e a tabela da Figura 8, ambas apresentadas de forma interativa na página em questão, apresentam os diferentes tamanhos de amostra para todas as possíveis combinações de proporções e poder definidas pelo pesquisador. Aqui é possível avaliar o impacto dessas escolhas no tamanho da amostra.

Construção de cenários

Utilize os argumentos abaixo para construir diferentes cenários. Você pode definir um intervalo de % para o grupo Tratamento e especificar valores do poder (%). Demais informações serão recuperadas do painel lateral.

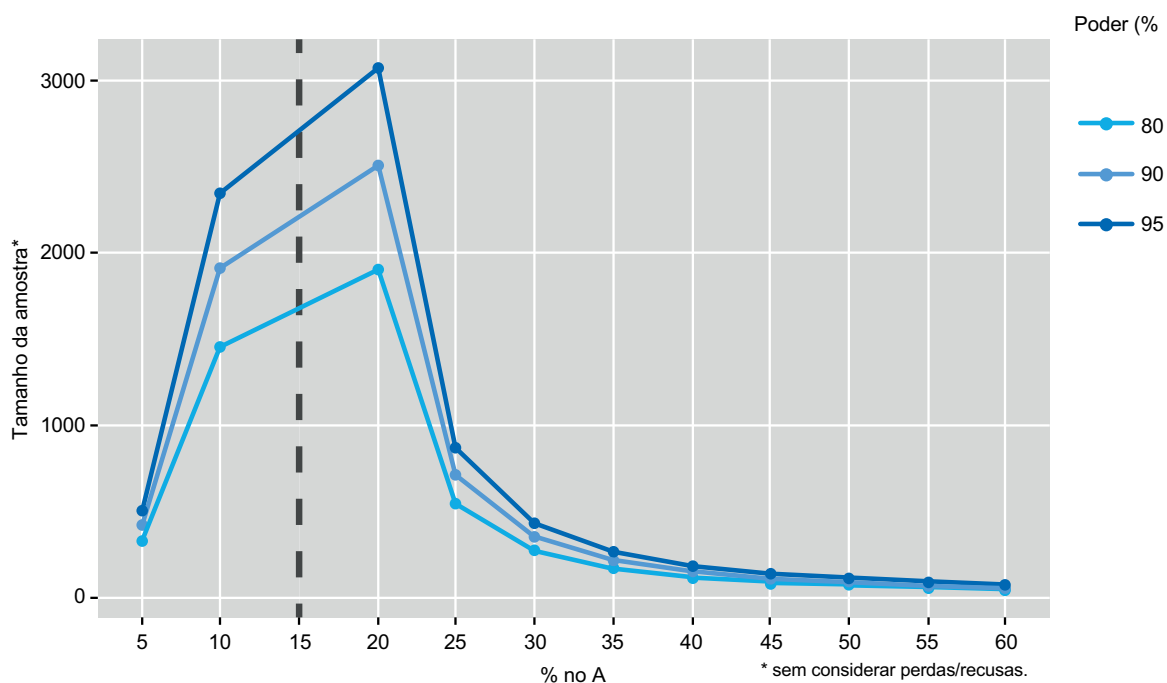
Defina a sequência de valores (%) para o grupo Tratamento:

Mínimo	Máximo	Intervalo
5	60	5

Digite valores de poder (%) para fazer o gráfico

80, 90, 95

Figura 6: Bloco para entrada de valores na construção de cenários.



Obs.: a linha tracejada representa a % no grupo controle definida no painel lateral.

Figura 7: Gráfico do tamanho de amostra necessário para os cenários construídos.

% A	% B	n total	n A	n B	Nível de significância (%)	Poder (%)	Hipótese alternativa	Balanco da amostra (B/A)	Correção de continuidade
60	15	44	22	22	5	80	two.sided	1	true
55	15	52	26	26	5	80	two.sided	1	true
60	15	54	27	27	5	90	two.sided	1	true
60	15	64	32	32	5	95	two.sided	1	true
50	15	66	33	33	5	80	two.sided	1	true
55	15	66	33	33	5	90	two.sided	1	true
55	15	78	39	39	5	95	two.sided	1	true
45	15	84	42	42	5	80	two.sided	1	true
50	15	84	42	42	5	90	two.sided	1	true
50	15	100	50	50	5	95	two.sided	1	true

Showing 1 to 10 of 33 entries

Figura 8: Tabela com os valores do tamanho de amostra necessário para os cenários construídos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O PSS Health é uma ferramenta estatística, voltada à pesquisadores da área da saúde, de fácil acesso e manipulação, com potencial para o ensino e a aprendizagem de quem deseja definir o tamanho amostral de um estudo ou calcular o poder de um teste de hipótese. Suas funcionalidades abrangem diversos parâmetros e técnicas utilizados na área da saúde de forma simples, direta e clara, possibilitando

a compreensão de iniciantes e facilitando a exploração por parte dos usuários mais experientes.

Este é o primeiro artigo de uma série sobre o uso da ferramenta PSS Health no planejamento de uma pesquisa. Os próximos artigos abordarão o seu uso para diferentes parâmetros e técnicas estatísticas.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não ter conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Paes AT. Qual deve ser o tamanho da minha amostra. *Einstein Educ Contin Saude*. 2008;6(4):153-4.
2. Azambuja GS. *Aplicativo Web Shiny para cálculo do tamanho de amostra e poder* [Internet]. Porto Alegre. Monografia [Bacharelado em Estatística] – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto de Matemática e Estatística; 2019 [citado 30 nov. 2020]. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/212679>
3. R Core Team. *The R Project for Statistical Computing* [Internet]. Vienna: The R Foundation; 2020 [citado 30 nov. 2020]. Disponível em: <https://www.R-project.org/>
4. Chang W, Cheng J, Allaire JJ, Sievert C, Schloerke B, Xie Y, et al. *Shiny: Web Application Framework for R* [Internet]. Boston: Winston Chang RStudio; 2020 [citado 30 nov. 2020]. Disponível em: <https://CRAN.R-project.org/package=shiny>
5. Silva PLN, Bianchini ZM, Dias AJR. *Amostragem: Teoria e Prática Usando R* [Internet]. Rio de Janeiro: ENCE; 2021 [citado 30 nov. 2020]. Disponível em: <https://amostragemcomr.github.io/livro/conceitos.html>
6. Borges RB, Azambuja GS, Mancuso ACB, Leotti VB, Hiraikata VN, Camey AS, et al. *PSS.Health: Power and Sample Size for Health Researchers via Shiny* [Internet]. Porto Alegre: HCPA; 2020 [citado 1 dez. 2020]. Disponível em: <https://CRAN.R-project.org/package=PSS.Health>

Recebido: 1 dez, 2020

Aceito: 8 dez, 2020