

CONHECIMENTO DOS PRESCRITORES SOBRE MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE INAPROPRIADOS PARA IDOSOS EM UMA UNIDADE BÁSICA DE SAÚDE

PRESCRIBERS' KNOWLEDGE OF POTENTIALLY INAPPROPRIATE MEDICATIONS IN OLDER ADULTS IN A PRIMARY CARE UNIT

Taiane Santos Garcia¹ , Paula Thomé Dalbem² ,
Isabela Heineck^{1,2} 

RESUMO

Clin Biomed Res. 2022;42(2):100-106

1 Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

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

Autor correspondente:

Taiane Santos Garcia
taiane.sg@gmail.com
Faculdade de Farmácia,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Av. Ipiranga, 2752
90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil.

Introdução: O conhecimento dos prescritores sobre medicamentos potencialmente inapropriados (MPI) pode reduzir o risco de resultados adversos à saúde em idosos, uma vez que esses medicamentos podem trazer mais risco do que benefício a esses pacientes. O objetivo deste estudo é obter informações sobre o conhecimento dos prescritores em relação aos cuidados na prescrição de medicamentos para idosos e analisar o conhecimento destes em relação a critérios explícitos de classificação de MPI.

Métodos: Trata-se de um estudo exploratório e observacional, de delineamento transversal, desenvolvido com a aplicação de questionário *on-line* respondido de forma anônima por prescritores de uma unidade básica de saúde.

Resultados: Dos 20 profissionais que responderam ao questionário, 9 eram professores, 7 médicos residentes e 4 médicos contratados. Em relação aos idosos, 70% dos prescritores percebem boa adesão ao tratamento e 40% maior frequência de reações adversas a medicamentos, quando comparados à população em geral. Somente 30% dos profissionais relataram conhecimento sobre algum critério de classificação de MPI, e 25% destes já utilizou/utiliza algum dos critérios na prática clínica. Porém, os prescritores citaram as classes mais presentes no Critério de Beers para MPI como candidatas à desprescrição e ajuste de dose.

Conclusão: O conhecimento e aplicação de critérios de classificação de MPI na prática clínica é ainda incipiente, mesmo em Unidade vinculada a Hospital Universitário.

Palavras-chave: *Lista de medicamentos potencialmente inapropriados; Idoso; Prescrição inadequada; Brasil; Atenção Primária à Saúde*

ABSTRACT

Introduction: Knowledge of potentially inappropriate medications (PIMs) may reduce the risk of adverse health outcomes in older patients, given that PIMs may be more harmful than beneficial to this population. To investigate prescribers' knowledge of appropriate drug prescription in older adults and evaluate their knowledge of explicit criteria for PIM classification.

Methods: We conducted a cross-sectional, exploratory, observational study. We developed an online questionnaire, which was anonymously answered by prescribers from a primary care unit.

Results: A total of 20 prescribers answered the questionnaire, of whom 9 were professors, 7 were medical residents, and 4 were physicians. In older patients, 70% of prescribers reported good adherence to treatment and 40% reported a higher rate of adverse drug reactions compared with the general population. Only 30% of

prescribers reported some knowledge of the criteria for PIM classification, and 25% of them had already used/use some of the criteria in clinical practice. However, the most prevalent drug classes in the Beers Criteria for PIM were mentioned by prescribers as potentially requiring deprescription and dose adjustment.

Conclusion: Knowledge and application of the PIM classification in clinical practice is still incipient, even in a primary care unit affiliated with a teaching hospital.

Keywords: *Potentially inappropriate medication list; Aged; Inappropriate prescribing; Brazil; Primary Health Care*

INTRODUÇÃO

Com o envelhecimento populacional já bem caracterizado no período em que vivemos, as demandas de saúde dos idosos exigem cada vez mais atenção. Nessa população, encontram-se um grande número de casos de polifarmácia; definida como o uso de múltiplos medicamentos pelo mesmo paciente, sendo, em geral, caracterizada pelo uso concomitante de cinco ou mais medicamentos^{1,2}.

O alto número de medicamentos prescritos para essa faixa etária favorece o aparecimento de problemas relacionados à farmacoterapia, como interações medicamentosas e efeitos adversos^{3,4}. A população idosa tem maior risco para efeitos adversos pelas variações farmacodinâmicas e farmacocinéticas relacionadas à idade^{5,6}.

Medicamentos que não têm indicação baseada em evidência e podem causar mais danos ao idoso do que benefícios são denominados medicamentos potencialmente inapropriados para idosos (MPI)⁷. Os MPI podem ser encontrados em prescrições de idosos do mundo todo, podendo variar de acordo com o critério utilizado e com a população estudada⁸⁻¹¹.

Uma hipótese para o amplo uso de MPI pode ser o desconhecimento dos prescritores em relação às listas, visto que o surgimento do termo “prescrição inapropriada” é relativamente recente. Em 1991, foi proposta a primeira lista para auxiliar na verificação da adequação do uso de medicamentos para esta faixa etária^{12,13}.

O acesso a uma fonte de informação compilada, baseada em evidências, formulada por profissionais qualificados e com atualizações periódicas, é de grande ajuda para a tomada de decisão dos prescritores em sua rotina. Desta forma, os prescritores devem ser sensibilizados em relação aos cuidados na prescrição para pessoas idosas e à utilização das listas de classificação de MPI^{3,14}.

Assim como a identificação de MPI, a otimização da farmacoterapia e desprescrição têm se mostrado grandes aliadas na rotina de cuidado à pessoa idosa. O processo supervisionado de redução ou retirada de medicamentos da terapia do paciente a fim de reduzir polifarmácia, efeitos adversos, uso inadequado ou ineficaz dos fármacos é denominado desprescrição. Esse processo é realizado através da reavaliação regular da farmacoterapia, observando objetivos e eficácia dos medicamentos, e deve ser realizado em

parceria com paciente/cuidador e supervisionado por um profissional da saúde^{15,16}.

Avaliar o conhecimento dos prescritores sobre o uso de medicamentos em populações especiais, no caso idosos, é um aspecto importante para a compreensão das práticas clínicas, porém os dados da literatura ainda são insuficientes no que tange a MPI na atenção primária à saúde do Brasil. Esses dados têm relevância para a formulação de estratégias de intervenção para a otimização da prescrição, principalmente em ambientes de saúde vinculados a instituições de ensino, pois difundem as rotinas e hábitos ali praticados a outras instituições por meio de seus ex-alunos ou residentes.

Nesse contexto, pretende-se investigar o conhecimento dos prescritores de uma unidade básica de saúde da atenção primária sobre cuidados ao prescrever medicamentos para idosos em relação à MPI e aos critérios de classificação.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo exploratório e observacional, de delineamento transversal, desenvolvido com a aplicação de questionário *on-line*, respondido de forma anônima por prescritores de uma unidade da atenção primária.

A coleta de dados foi realizada no período de abril a maio de 2018, em uma Unidade Básica de Saúde (UBS), localizada no município de Porto Alegre, no Rio Grande do Sul, vinculada a um hospital universitário. Até o início do estudo, a UBS acompanhava aproximadamente 4.500 idosos do município através das equipes multiprofissionais, que contavam com médicos de família e comunidade, enfermeiros, técnicos em enfermagem, agente comunitário, entre outros.

Para obtenção dos dados, foi aplicado um questionário anônimo (Figura 1), construído especificamente para este estudo, aos prescritores da UBS que aceitaram participar da pesquisa. O questionário foi construído pelos autores deste trabalho, de acordo com informações fornecidas previamente pela unidade alvo. O projeto foi exposto à equipe em uma reunião da Unidade, com posterior aplicação individual do Termo de Consentimento Livre Esclarecido. Membros da equipe afastados temporariamente, mas que mantiveram vínculo com a unidade na época da pesquisa, receberam um convite para participar da pesquisa através de seu e-mail institucional.

Qual o seu vínculo com a unidade de saúde?
☐ médico(a) residente ☐ médico(a) contratado(a) ☐ professor(a)

Toma algum cuidado com possíveis interações medicamentosas na prescrição de pacientes idosos?
☐ sim ☐ não
 Se sim, com quais medicamentos?

Os pacientes idosos costumam ter boa adesão ao tratamento?
☐ sim ☐ não
 Se não, por quê?

Identifica mais reações adversas a medicamentos em idosos em relação a outros grupos?
☐ sim ☐ não
 Se sim, quais?

Avalia a necessidade de ajuste de dose no momento da prescrição para pacientes idosos?
☐ sempre ☐ às vezes ☐ nunca
 Se sim, para quais classes de medicamentos?

Avalia a necessidade de desprescrição para pacientes idosos?
☐ sempre ☐ às vezes ☐ nunca
 Se sim, quais os medicamentos mais frequentes?

Conhece algum critério de classificação para medicamentos inapropriados para idosos?
☐ sim ☐ não
 Se sim, qual?

Em caso afirmativo, já utilizou/utiliza algum dos critérios na prática clínica?
☐ sim ☐ não se aplica
 Se sim, quais?

Figura 1: Questionário aplicado aos prescritores da UBS.

O questionário, elaborado através da ferramenta Formulário Google®, foi composto de oito questões objetivas com possibilidade de respostas descritivas. Foram realizados três envios do questionário, com intervalo de dez dias entre cada envio, para todos os participantes da pesquisa. Após 10 dias do terceiro envio, o mesmo foi encerrado.

Foram utilizados a *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System*¹⁷, da Organização Mundial da Saúde, para análise e apresentação dos dados referentes aos medicamentos citados nas respostas dos prescritores e o critério de *Beers*¹² para classificação dos MPI.

Questões éticas

Este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital vinculado à UBS estudada (parecer nº 2.474.496) e os participantes

da pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido.

RESULTADOS

Do total de 24 prescritores da Unidade, 20 responderam ao questionário, sendo eles: 9 professores, 7 médicos residentes e 4 médicos contratados.

Para a questão “Toma algum cuidado com possíveis interações medicamentosas na prescrição de pacientes idosos”, todos os participantes responderam ter esse cuidado. A Tabela 1 apresenta as classes citadas neste contexto, sendo as mais frequentes: anti-hipertensivos, anticoagulantes, antidepressivos, anti-inflamatórios e inibidores da bomba de prótons. Todas elas apresentam diversos MPI. A varfarina representou 50% dos anticoagulantes citados e o omeprazol foi o principal representante dos inibidores de bomba (Tabela 1).

Tabela 1: Classes dos medicamentos mais citados como resposta às questões sobre interações medicamentosas (questão 2), ajuste de doses (questão 5) e desprescrição (questão 6).

Classes de medicamentos	Questão 2 – interações medicamentosas n (%)	Questão 5 – ajuste de dose n (%)	Questão 6 – desprescrição n (%)
Antibióticos	4 (6,56)	5 (11,62)	
Anticoagulantes	8 (13,11)		
Antidepressivos*	5 (8,19)	5 (11,62)	
Anti-hipertensivos*	12 (19,69)	5 (11,62)	7 (8,96)
Anti-inflamatórios*	4 (6,56)		5 (6,42)
Benzodiazepínicos*	2 (3,28)		8 (10,26)
Bisfosfonatos			2 (2,56)
Complexos vitamínicos			6 (7,70)
Glicosídeos digitálicos*	2 (3,28)		
Hipoglicemiantes*	3 (4,91)	9 (20,94)	3 (3,85)
Inibidores da agregação plaquetária	2 (3,28)		7 (8,96)
Inibidores da bomba de prótons*	4 (6,56)		13 (16,66)
Inibidores da HMG-CoA redutase	3 (4,91)		11 (14,09)
Inibidores de canais de cálcio	2 (3,28)		
Psicotrópicos*	2 (3,28)	3 (6,98)	5 (6,42)
Sedativos			5 (6,42)
Suplementos minerais			3 (3,85)
Outras classes**	8 (13,11)	16 (37,22)	3 (3,85)

*Classes que contém Medicamentos Potencialmente Inapropriados para Idosos (MPI); **Analgésicos, ansiolíticos, anticolinérgicos, anticonvulsivantes e fitoterápicos.

A adesão ao tratamento em pacientes idosos também foi abordada no questionário, através da questão “os pacientes idosos costumam ter boa adesão ao tratamento?”. Apenas 30% (n = 6) dos prescritores relataram perceber má adesão por parte dos idosos. As justificativas apontadas para a má adesão foram polifarmácia, baixa compreensão do tratamento por parte do paciente, efeitos adversos, farmacoterapia complexa, esquecimento e dificuldades do idoso em administrar os medicamentos sozinho.

Foi questionado aos prescritores “identifica mais reações adversas a medicamentos em idosos em relação a outros grupos?”. Como resposta, 40% (n = 8) dos prescritores relataram observar maior frequência neste grupo, quando comparados à população em geral. Entre as RAM mais citadas estão uma série de sintomas relacionados ao trato gastrointestinal e sintomas relacionados ao sistema nervoso central, seguido de sintomas relacionados ao sistema cardiovascular, que também se apresentaram de forma representativa, conforme demonstrado na Tabela 2.

Tabela 2: Efeitos adversos observados pelos prescritores com maior frequência nos idosos da UBS Santa Cecília.

Órgão ou Sistema	n (%)	Tipo de RAM	n (%)
Gastrointestinal	9 (32,13)	Constipação	1 (3,57)
		Diarreia	2 (7,15)
		Dor abdominal	1 (3,57)
		Náusea/vômito	2 (7,15)
		Sintomas dispépticos	1 (3,57)
		Sintomas gastrointestinais	2 (7,15)
Sistema nervoso central	9 (32,13)	Relacionados ao SNC	1 (3,57)
		Sedação/Sonolência	4 (14,28)
		Tontura	4 (14,28)
Sistema cardiovascular	3 (10,71)	Hipotensão	3 (10,71)
		Retenção urinária	1 (3,57)
Sistema renal	2 (7,14)	Distúrbios eletrolíticos	1 (3,57)
Pele e mucosa	2 (7,14)	Alergias cutâneas	2 (7,15)
Oftalmológico	1 (3,57)	Glaucoma	1 (3,57)
Outros	2 (7,14)	Fraqueza	1 (3,57)
		Mal estar	1 (3,57)

Em resposta à pergunta “avalia a necessidade de ajuste de dose no momento da prescrição para paciente idoso?”, 40% (n = 8) dos participantes relataram que verificam essa possibilidade “sempre”, enquanto 60% (n = 12) verificam “às vezes”. Ainda para essa questão, entre as classes mais citadas estão: antidepressivos, anti-hipertensivos e hipoglicemiantes; classes que apresentam um número importante de MPI. Entre as 9 citações de hipoglicemiantes, 3 se referiram especificamente à “insulina” e 2 aos “hipoglicemiantes orais” (Tabela 1).

Em relação à prática de desprescrição, foi realizada a pergunta “avalia a necessidade de desprescrição para pacientes idosos?”. O percentual de participantes que responderam avaliar esta possibilidade “sempre” foi de 90% (n = 18), enquanto os 10% (n = 2) restantes verificam “às vezes”. Nas respostas para “Medicamentos ou classes de medicamentos para os quais é verificada necessidade de desprescrição com maior frequência para idosos”, os mais citados foram: inibidores da bomba de prótons, inibidores da HMG-CoA redutase, inibidores da agregação plaquetária, anti-hipertensivos e benzodiazepínicos (Tabela 1). O omeprazol representou 10 das 13 citações de inibidores de bomba, a sinvastatina 7 das 11 citações de inibidores da HMG-CoA redutase e o ácido acetilsalicílico, a totalidade de citações para os inibidores da agregação plaquetária.

Na pergunta “conhece algum critério de classificação para medicamentos inapropriados para idosos?” somente 30% (n = 6) dos profissionais relataram conhecimento sobre algum critério de classificação para MPI; e 25% (n = 5) relatou que já utilizou/utiliza algum dos critérios na prática clínica. As ferramentas citadas pelos prescritores foram STOPP/START e Critério de *Beers*.

DISCUSSÃO

Um percentual baixo de prescritores da unidade estudada relatou conhecer e utilizar critérios de classificação de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos (30% e 25%, respectivamente). Na Itália, foi realizado um estudo semelhante a este, porém com uma amostra maior (155 prescritores), onde foram avaliados os conhecimentos dos profissionais da atenção primária da unidade local de saúde da cidade de Parma. Quanto ao conhecimento e uso dos critérios de *Beers*, 69% dos entrevistados afirmaram nunca ter ouvido falar dos critérios; aproximadamente 16% conheciam e já tinham utilizado; enquanto 15% conheciam, mas nunca tinham utilizado os critérios¹⁸.

Outro estudo, realizado em um município de Minas Gerais, Brasil, avaliou o conhecimento de 15 médicos da atenção primária em relação aos MPI. Quarenta por cento dos prescritores entrevistados relataram

raramente utilizar o critério de *Beers* para orientar suas prescrições e 26,67% relataram conhecer, mas nunca utilizar essa ferramenta. Ainda, 13,33% nunca ouviram falar sobre os critérios¹⁹.

Esses dados corroboram com os encontrados na UBS estudada, dentro das limitações de generalização de cada estudo. Por outro lado, as respostas fornecidas pelos prescritores nas perguntas abertas sugerem certo grau de conhecimento destes profissionais em relação à prescrição inapropriada para idosos, uma vez que os participantes citaram as classes mais presentes no Critério de *Beers* para MPI, como candidatas a desprescrição e ajuste de dose (Tabela 1).

Entre as classes citadas ao longo do questionário como merecedoras de atenção, seja em função de interações, problemas de adesão, ajustes de doses, desprescrição ou mesmo por risco de reações adversas, encontram-se medicamentos classificados como potencialmente inadequados para idosos. São elas: inibidores de bomba de prótons, hipoglicemiantes, benzodiazepínicos, antidepressivos, psicotrópicos, anti-inflamatórios, inibidores de agregação plaquetária. Esses dados poderiam sugerir que, apesar do pouco conhecimento relatado pelos prescritores em relação aos critérios explícitos, uma boa parcela dos medicamentos presentes nela é alvo de atenção por parte desses profissionais.

Em contraponto, Santos Garcia et al.²⁰ em uma análise de prontuários de idosos da mesma UBS, realizada de março a maio do mesmo ano (2018, n = 390 prontuários), observaram que 55,1% dos pacientes estavam em uso de pelo menos 1 medicamento potencialmente inapropriado; sendo inibidores de bomba de prótons (26,8%), antidepressivos (18,8%), benzodiazepínicos (8,5%) as classes mais frequentes nos prontuários analisados. Ainda sobre este estudo, foram encontrados relatos de reações adversas a medicamentos para 40 pacientes (10,3%); a maioria relacionada a alergias, reação também relatada pelos prescritores no questionário. Sobre interações medicamentosas, foram encontradas 19 interações fármaco-fármaco consideradas potencialmente perigosas de acordo com o Critério de *Beers*, todas com força de evidência considerada “forte”, em 4,9% da amostra de idosos. As interações mais encontradas estavam relacionadas ao uso de 3 ou mais medicamentos de ação no sistema nervoso central por 10 pacientes, o que pode aumentar o risco de queda e fraturas; e uso concomitante de 2 ou mais medicamentos com ação anticolinérgica em 9 pacientes, o que pode causar declínio cognitivo^{20,21}.

Pacientes idosos são mais propensos a desenvolverem reações adversas à terapia, em comparação com adultos jovens²². Exemplos das RAM mais frequentes em idosos são: hipotensão postural com agentes que diminuem a pressão

arterial, desidratação, hipovolemia e distúrbios eletrolíticos em resposta a diuréticos, complicações hemorrágicas com anticoagulantes orais, hipoglicemia com anti-diabéticos e irritação gastrointestinal com anti-inflamatórios não esteroidais⁴.

Várias dessas RAM foram citadas pelos prescritores como sendo mais frequentes em idosos, entre elas estão: sedação/sonolência, tontura e hipotensão. Cinco classes de medicamentos são geralmente associadas a estas RAM: diuréticos, digitálicos, antidepressivos, analgésicos e anti-hipertensivos²². Algumas dessas classes foram mencionadas como candidatas a desprescrição e ajuste de dose, assim como foram associadas a possíveis interações medicamentosas.

Os dados deste estudo devem ser utilizados com cautela, pois podem não refletir a realidade de outras instituições. Destacamos o número reduzido de profissionais participantes (20 profissionais), apesar de representarem 83% dos prescritores vinculados à unidade de saúde. Cabe destacar que o estudo foi realizado em unidade de saúde vinculada a hospital escola, onde atuam professores

e médicos residentes. É razoável pensar que haja maior desconhecimento destes instrumentos em unidades com outras características. A discussão dos resultados ficou limitada em função dos poucos estudos encontrados com este enfoque.

O conhecimento de critérios de classificação de MPI na prática clínica é ainda incipiente, mesmo em Unidade vinculada a Hospital Universitário. A utilização desses critérios do dia-a-dia da atenção primária como ferramenta de apoio à prescrição para idosos e a educação continuada dos prescritores pode ser uma grande aliada na segurança desse grupo de pacientes.

Conflitos de Interesse

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Agradecimentos

Agradecemos a Unidade Básica de Saúde e seus colaboradores pela participação na pesquisa.

REFERÊNCIAS

- Gnjidic D, Hilmer SN, Blyth FM, Naganathan V, Waite L, Seibel MJ, et al. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2012;65(9):989-95.
- Beloosesky Y, Nenaydenko O, Gross Nevo RF, Adunsky A, Weiss A. Rates, variability, and associated factors of polypharmacy in nursing home patients. *Clin Interv Aging*. 2013;8:1585-90.
- Maher RL, Hanlon JT, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(1):57-65.
- Novaes PH, Cruz DT, Lucchetti ALG, Leite ICG, Lucchetti G. The "iatrogenic triad": polypharmacy, drug-drug interactions, and potentially inappropriate medications in older adults. *Int J Clin Pharm*. 2017;39(4):818-25.
- Davies EA, O'Mahony MS. Adverse drug reactions in special populations – the elderly. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(4):796-807.
- Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2007;5(4):345-51.
- Fick DM, Mion LC, Beers MH, Waller JL. Health outcomes associated with potentially inappropriate medication use in older adults. *Res Nurs Health*. 2008;31(1):42-51.
- Hermes GB. *Utilização de medicamentos potencialmente inapropriados por idosos brasileiros* [dissertação na Internet]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2017 [citado em 24 jan 2019]. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/169698>
- Almeida TA, Reis EA, Pinto IVL, Ceccato MGB, Silveira MR, Lima MG, et al. Factors associated with the use of potentially inappropriate medications by older adults in primary health care: an analysis comparing AGS Beers, EU(7)-PIM List, and Brazilian Consensus PIM criteria. *Res Soc Adm Pharm*. 2019;15(4):370-7.
- Pérez T, Moriarty F, Wallace E, McDowell R, Redmond P, Fahey T. Prevalence of potentially inappropriate prescribing in older people in primary care and its association with hospital admission: longitudinal study. *BMJ*. 2018;363:k4524.
- Gorzoni ML, Fabbri RMA. Aplicabilidade da Escala de Risco Anticolinérgico em idosos hospitalizados. *Rev Bras Geriatr Gerontol*. 2017;20(1):128-33.
- Samuel MJ. American Geriatrics Society 2015 updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(11):2227-46.
- O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*. 2015;44(2):213-8.
- Wallace J, Paauw DS. Appropriate prescribing and important drug interactions in older adults. *Med Clin North Am*. 2015;99(2):295-310.
- Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, Potter K, Le Couteur D, Rigby D, et al. Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA Intern Med*. 2015;175(5):827-34.
- Starkey V, Omorinoye T. *Deprescribing: a practical guide* [Internet]. Derby: NHS; 2013 [citado em 3 nov 2018]. Disponível em: <http://www.derbyshiremedicinesmanagement>.

- nhs.uk/assets/Clinical_Guidelines/clinical_guidelines_front_page/Deprescribing.pdf
17. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. *ATC/DDD Index 2017* [Internet]. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; 2017 [citado em 22 jun 2018]. Disponível em: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
 18. Maio V, Jutkowitz E, Herrera K, Abouzaid S, Negri G, Del Canale S. Appropriate medication prescribing in elderly patients: How knowledgeable are primary care physicians? A survey study in Parma, Italy. *J Clin Pharm Ther*. 2011;36(4):468-80.
 19. Isidoro GSP, Pinto MAV, Melo NCA, Souza PAM, Silva LGR, Sales TLS, et al. Medicamentos potencialmente inapropriados para idosos: prevalência de uso e conhecimento médico. *Geriatr Gerontol Aging*. 2021;15:e0210011.
 20. Santos Garcia T, Simas da Rocha B, De Jesus Castro SM, Heineck I. Potentially inappropriate medications for older adults in a primary healthcare unit in southern Brazil. *Int J Clin Pharm*. 2020;42(3):911-22.
 21. López-Álvarez J, Sevilla-Llewellyn-Jones J, Agüera-Ortiz L. Anticholinergic drugs in geriatric psychopharmacology. *Front Neurosci*. 2019;13:1309.
 22. Vrdoljak D, Borovac JA. Medication in the elderly – considerations and therapy prescription guidelines. *Acta Med Acad*. 2015;44(2):159-68.

Recebido: 31 ago, 2021

Aceito: 28 out, 2021

EMPREGO DO MODELO MATEMÁTICO SEIHDR PARA AUXILIAR GESTORES NA ESTIMATIVA DE OCUPAÇÃO DE LEITOS DE UTI EM UMA PANDEMIA: SIMULAÇÃO PARA PACIENTES COM COVID-19 NO MUNICÍPIO DE PORTO ALEGRE

USE OF THE SEIHDR MATHEMATICAL MODEL TO ASSIST HEALTH MANAGERS IN ESTIMATING ICU BED OCCUPANCY IN A PANDEMIC: SIMULATION FOR PATIENTS WITH COVID-19 IN THE CITY OF PORTO ALEGRE, BRAZIL

Maurício Guidi Saueressig¹ , Cristiano Lima Hackmann² , Carlos Eduardo Schonerwald da Silva³ , Jair Ferreira¹ 

RESUMO

Introdução: A pandemia de COVID-19, no Brasil, constituiu uma ameaça ao sistema de saúde pelo risco de esgotamento dos leitos de Unidade de Terapia Intensiva (UTI). O objetivo do estudo foi projetar a ocupação de leitos de UTI com casos de COVID-19 no pico em Porto Alegre. Para isso, resolvemos utilizar uma ferramenta matemática com parâmetros da pandemia desta cidade.

Métodos: Utilizamos o modelo matemático SEIHDR. Analisamos os casos de hospitalização por COVID-19 em Porto Alegre e RS até 3 de agosto de 2020 a fim de extrair os parâmetros locais para construir uma curva epidemiológica do total de casos prevalentes hospitalizados em UTI. Também analisamos as taxas de reprodução básica (R_0) e reprodução efetiva (R_e).

Resultados: O modelo matemático projetou um pico de 344 casos prevalentes, em UTI, para o dia 22 de agosto de 2020. Calculamos 1,56 para o R_0 e 1,08 no dia 3 de agosto para o R_e .

Conclusão: O modelo matemático simulou uma primeira onda de casos ocupando leitos de UTI muito próxima dos dados reais. Também indicou corretamente uma queda no número de casos nos dois meses subsequentes. Apesar das limitações, as estimativas do modelo matemático forneceram informações sobre as dimensões temporal e numérica de uma pandemia que poderiam ser usadas como auxílio aos gestores de saúde na tomada de decisões para a alocação de recursos frente a calamidades de saúde como o surto de COVID-19 no Brasil.

Palavras-chave: Infecções por coronavírus; Unidades de Terapia Intensiva; Hospitalização

ABSTRACT

Introduction: The COVID-19 pandemic in Brazil has been a threat to health services due to the risk of bed shortage in the intensive care unit (ICU). This study aimed to estimate the bed occupancy at the ICU with patients with COVID-19 during the peak of the pandemic in Porto Alegre, capital of Rio Grande do Sul (RS), the southernmost state of Brazil. To this end, we used a mathematical model with pandemic parameters from the city.

Methods: We used the SEIHDR mathematical model. We analyzed hospitalizations for COVID-19 in Porto Alegre and RS until August 3, 2020, to extract local parameters to create an epidemiological curve of the total number of prevalent cases in the ICU. We also analyzed the basic reproduction rate (R_0) and effective reproduction rate (R_e).

Clin Biomed Res. 2022;42(2):107-111

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

2 Departamento de Estatística, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

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

Autor correspondente:

Maurício Guidi Saueressig
msaueressig@hcoa.edu.br
Serviço de Cirurgia Torácica,
Hospital de Clínicas de Porto Alegre,
Rua Ramiro Barcelos, 2350,
Bairro Santa Cecília, Porto Alegre - RS,
CEP. 90035-903

Results: The mathematical model estimated a peak of 344 prevalent cases in the ICU on August 22, 2020. The model calculated an R_0 of 1.56 and R_e of 1.08 on August 3, 2020.

Conclusion: The mathematical model accurately estimated the first peak of cases in the ICU. Also, it correctly indicated a drop in the number of cases in the following two months. Despite the limitations, the mathematical model estimates provided information on the temporal and numerical dimensions of a pandemic that could be used to assist health managers in making decisions on the allocation of resources in a state of public calamity such as the COVID-19 outbreak in Brazil.

Keywords: *Coronavirus infection; Intensive Care Unit; Hospitalization*

INTRODUÇÃO

A pandemia por COVID-19 constitui-se em um desafio inédito aos gestores pelo risco de sobrecarga no sistema de saúde. Apesar da maioria dos infectados apresentarem uma evolução favorável, uma grande proporção (5 a 8,7%) desenvolve insuficiência respiratória por pneumonia viral, podendo resultar em síndrome respiratória aguda grave (SRAG) com necessidade de ventilação mecânica invasiva¹⁻⁴. Além disso, até 20% dos pacientes críticos permanecem internados em unidade de terapia intensiva (UTI) por mais tempo do que outras causas de SRAG⁵.

No Brasil, a taxa média de ocupação de UTIs situa-se entre 60% e 77%, o que propicia um risco de colapso dos leitos de UTI a partir de um fluxo extra de pacientes como pode ocorrer no caso de uma rápida disseminação de um vírus altamente infeccioso como o coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-Cov-2)⁶. Simulações publicadas já projetaram um cenário crítico com a ocupação plena dos leitos disponíveis de UTI, sugerindo a necessidade de ampliação da infraestrutura hospitalar, principalmente se a taxa de infecção estiver alta e se desenvolva rapidamente no Brasil⁶⁻⁸.

Na presença dessa ameaça, simulações em relação ao número de leitos ocupados, em uma pandemia, mesmo em regiões com boa oferta como o RS⁶, poderiam auxiliar os gestores no dimensionamento da ampliação da estrutura de atendimento e do número

de equipes médicas a contratar peremptoriamente. Desta forma, o objetivo principal deste estudo foi utilizar uma ferramenta matemática, que empregou parâmetros epidemiológicos, predominantemente locais, para estimar o número máximo de casos prevalentes com COVID-19 em UTIs de Porto Alegre no pico da pandemia. Também buscamos analisar a dinâmica da pandemia de COVID-19, assim como projetar o número máximo de infectados, hospitalizados totais e com ventilação mecânica invasiva (VM).

MÉTODOS

O estudo empregou um modelo matemático epidemiológico com parâmetros da pandemia em Porto Alegre (Tabela 1) para simular o número máximo de hospitalizados em UTI, o total de hospitalizados, assim como a quantidade máxima de internados com VM por COVID-19 nesta cidade. Igualmente, projetamos o número máximo de infectados com COVID-19 e calculamos a taxa de reprodução básica (R_0) e a taxa de reprodução efetiva (R_e) da pandemia.

Para isso, extraímos dados da Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul (SES-RS)⁹, da Prefeitura de Porto Alegre¹⁰ e do Ministério da Saúde (Opendatasus; atualizado até 21 de julho de 2020)¹¹. Também empregamos parâmetros coletados da literatura internacional¹²⁻¹⁴, conforme mostrado na Tabela 1.

Tabela 1 – Parâmetros de Porto Alegre para o modelo SEIHDR.

Parâmetro	Valor	Origem do dado
População adulta estimada de Porto Alegre em 2020 (N)	1.014.009	IBGE
Indivíduos infectados, sintomáticos com potencial de contágio no dia 25/04/2020 (I) *	1.723	Silveira MF et al. ¹⁴
Indivíduos suscetíveis à infecção (S)	1.012.286	$N - I$
Indivíduos infectados sem potencial de contágio (E)	2.584	$E = 1,5 \times I$
Hospitalizados no dia 25 de abril de 2020 (n)	49	Prefeitura de Porto Alegre ¹⁰
Taxa de transmissão na comunidade (β)	0,23	https://github.com/crishaackmann/SEIHDR_Pub_Portuguese_Version
Média de dias do período de incubação ($1/\sigma$)	5,1	Ferguson N et al. ¹²
Média de dias entre início dos sintomas e hospitalização ($1/\gamma_h$) [†]	4,86	Opendatasus ¹¹
Média de dias de transmissão até hospitalização ou afastamento social voluntário ($1/\gamma_r$)	5,6	Bi Q et al. ¹³
Média de dias entre sintomas até óbito domiciliar ($1/\gamma_d$)	0	Valor mais provável até o momento em Porto Alegre

Continua

Tabela 1 – Continuação

Parâmetro	Valor	Origem do dado
Média de dias entre a hospitalização até o óbito ($1/\eta_d$) [‡]	12,98	Opendatusus ¹¹
Média de dias entre a hospitalização até a alta hospitalar ($1/\eta_r$) [§]	10,22	Opendatusus ¹¹
Taxa de hospitalizados entre infectados (Θ)	1 %	veja explicações abaixo
Taxa de letalidade entre hospitalizados (Λ) [¶]	17,5 %	Opendatusus ¹¹
Taxa de internados na UTI entre os hospitalizados **	41,5 %	Prefeitura de Porto Alegre ¹⁰
Taxa de hospitalizados com ventilação mecânica invasiva ^{††}	27,9 %	Opendatusus ¹¹

* Assumimos o pressuposto de que a taxa de infectados, em Porto Alegre, seria semelhante à taxa média de casos prevalentes, no RS, no dia 25/04/2020, ou seja, 0,13 % (IC 95 %; 0,048 % a 0,29 %), descrito em Silveira MF et al.¹⁴. A partir de validação externa com dados reais, calibramos o valor para 0,17 % de infectados na população de Porto Alegre, dentro IC 95 %.

[‡] O valor foi calculado a partir dos dados completos de 1947 pacientes internados, em Porto Alegre, até o dia 21 de julho de 2020.

[§] O valor foi calculado a partir dos dados completos de 393 óbitos de pacientes internados, em Porto Alegre, até o dia 21 de julho de 2020.

^{||} O valor foi calculado a partir dos dados completos de 996 pacientes internados, em Porto Alegre, até o dia 21 de julho de 2020.

[¶] Utilizamos dados do RS para calcular o parâmetro. Elegemos a mesma taxa de 0,17 % de infectados do parâmetro I para estimar o número de casos prevalentes com COVID-19 (14.119) na população adulta do RS (8.305.384), no dia 25/04/2020. Desta forma, conhecendo-se o número de hospitalizados (145) no RS, no dia 25/04/2020, podemos calibrar a taxa de internados entre infectados no RS em 1 % (145/14.119).

[†] A taxa foi calculada a partir de 394 óbitos entre 1393 internados que receberam alta do hospital (curado ou óbito), em Porto Alegre, entre os dias 12/03/2020 e 21/07/2020. Ainda havia 557 casos em acompanhamento sem desfecho, até 21/07/2020, em Porto Alegre.

^{**} A taxa foi calculada a partir dos dados completos de 1929 pacientes hospitalizados (800 em UTI), em Porto Alegre, até o dia 21 de julho de 2020.

^{††} A taxa foi calculada a partir dos dados completos de 1892 pacientes hospitalizados (528 com ventilação mecânica invasiva), em Porto Alegre, até o dia 21 de julho de 2020.

O modelo matemático escolhido foi o SEIHDR, desenvolvido inicialmente para o estudo da dinâmica da epidemia com o Ebola¹⁵. Classificamos os indivíduos adultos (N) em seis classes: 1) Indivíduos suscetíveis à infecção pelo SARS-Cov-2 (S); 2) Indivíduos expostos ao vírus e infectados mas sem potencial ainda de contágio (E); 3) Indivíduos infectados, sintomáticos e com potencial de contágio (I); 4) Indivíduos hospitalizados (H); 5) Óbitos (D); e 6) Indivíduos removidos da cadeia de transmissão: recuperados, não contagiosos ou em isolamento social (R). Neste modelo, assumimos que a transmissão da infecção decorre do contato entre indivíduos infectados (I) que foram se misturando de forma aleatória com outros indivíduos da população (N), em que a fração S/N das interações foi com indivíduos suscetíveis (S). O parâmetro β representa a taxa de contato multiplicado pela probabilidade de transmissão, dado uma proximidade entre um indivíduo suscetível e um infectado. Os indivíduos suscetíveis recém infectados, permaneceram no compartimento expostos (E) por um período médio de incubação de $1/\sigma$ dias até entrarem na classe infectados (I). O primeiro ponto de ramificação no fluxo correspondeu a hospitalização de uma fração Θ dos casos de indivíduos infectados depois de um tempo médio de $1/\gamma_n$ dias após o início dos sintomas. Enquanto o tempo médio de infectados, que se recuperaram, foi de $1/\gamma_r$ dias. O segundo ponto de ramificação representou o óbito de uma fração Λ dos indivíduos hospitalizados (H) após um tempo médio de $1/\eta_d$ dias. Ao passo que $1/\eta_d$ dias foi o tempo médio em que os indivíduos infectados (I) vieram a óbito. E por fim, os indivíduos hospitalizados se recuperaram na média de $1/\eta_r$ dias.

Adaptamos o sistema de equações diferenciais para estimar o número máximo de indivíduos hospitalizados pela COVID-19 em Porto Alegre, no período de 25 de abril de 2020 à 19 de fevereiro de 2021 (trezentos dias). A calibragem final do modelo foi realizada com os dados coletados até 03 de agosto de 2020. No entanto, mantivemos a coleta dos dados até 31 de dezembro de 2020 a fim de utilizar os casos reais prevalentes de internados em UTI para validação externa do modelo epidemiológico. O código-fonte da simulação, as fórmulas empregadas, a metodologia de calibragem do taxa de transmissão na comunidade (β), assim como outras simulações podem ser consultadas em detalhes no endereço https://github.com/crishaackmann/SEIHDR_artigo e no site <https://www.ufrgs.br/covidpoa/>.

O presente estudo foi aprovado, no comitê de ética e pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, e na CONEP sob os números 2020-0153 e 30716720000005327 (CAAE).

RESULTADOS

A partir da calibragem do parâmetro β para 0,23, calculamos o R_0 em 1,56 e o R_e em 1,08 para o dia 3 de agosto de 2020.

Estimamos em 39.294 casos prevalentes, no primeiro pico da pandemia de COVID-19, em 12 de agosto de 2020 (33ª semana epidemiológica), ou seja, um pouco mais de 2% da população de Porto Alegre. O número máximo simulado de pacientes em UTI foi de 344 (fig. 1) com 231 em VM, no dia 22 de agosto de 2020 (34ª semana epidemiológica), enquanto que o número máximo de hospitalizados seria de 829; 10 dias após o pico de infectados.

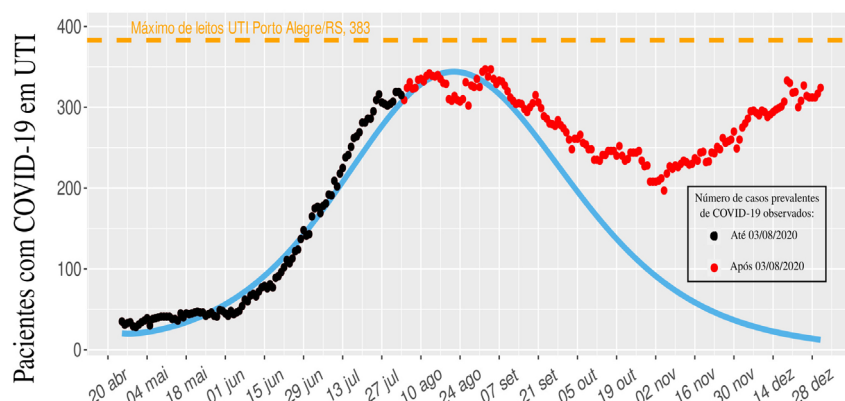


Figura 1: Curva epidêmica de casos prevalentes com COVID-19 na UTI em Porto Alegre de 25 de abril a 31 de dezembro de 2020. A linha azul mostra a estimativa de casos pelo modelo matemático. Os pontos pretos representam o número observado de internados na UTI, conforme a Prefeitura de Porto Alegre, até a calibragem do modelo, em 3 de agosto de 2020. Pontos vermelhos representam os casos observados após 3 de agosto de 2020.

DISCUSSÃO

O presente estudo estimou o número máximo de 344 pacientes em UTI, na terceira semana de agosto de 2020. No entanto, o primeiro pico da pandemia com 347 casos em UTI ocorreu realmente nos dias 2 e 4 de setembro de 2020. Mesmo com uma diferença de 11 dias e com 3 pacientes estimados a menos, parece-nos que o modelo foi relativamente preciso em indicar o início do período de maior pressão no sistema de saúde, conforme ilustrado na curva epidemiológica simulada, quando comparada com a real (fig.1). Ainda, a tendência de queda dos hospitalizados, após agosto, sugerido pelo estudo, também se confirmou posteriormente nos dois meses subsequentes. Outras simulações do início de julho e no mês de agosto de 2020, não publicadas, igualmente indicavam uma tendência muito semelhante ao resultado aqui descrito.

Poucos estudos analisaram o primeiro pico de internações em UTI no RS e em Porto Alegre. O estudo de Castro et al. indicou para abril de 2020 a ocupação máxima da UTI em Porto Alegre⁷. Enquanto que, a projeção da plataforma IHME (*Institute for Health Metrics and Evaluation, University of Washington*) de 25 de julho de 2020 foi mais precisa ao indicar um pico de 900 internados em UTI para o RS, no início de setembro de 2020, ou seja, período próximo a projeção do presente estudo para Porto Alegre¹⁶.

O R_0 e o R_e calculados pelo atual estudo acima de 1 esteve de acordo com o crescimento exponencial dos casos reais hospitalizados durante o mês de julho e agosto. Por outro lado, um possível efeito do distanciamento social e uso de máscaras a partir de iniciativas do poder público pode ter reduzido a velocidade de transmissão do vírus, visto que estudos realizados em outras cidades mostravam um R_0 muito maior, entre 2 a 3,5^{17,18}.

O presente estudo foi o único pelo conhecimento dos autores que analisou a dinâmica da pandemia em Porto Alegre com parâmetros locais da pandemia para simular a ocupação de leitos públicos e privados.

Entendemos que o emprego do número de internados como validação externa ao modelo, associado aos dados locais facilitou a calibragem e precisão do modelo matemático. Outras publicações sobre a pandemia no Brasil aplicaram taxas de doença específicas por idade a partir de dados de outros países, e não levaram em consideração características epidemiológicas específicas da doença em cada região estudada, simulando em alguns casos apenas a ocupação dos leitos do SUS⁶⁻⁸.

O estudo tem limitações. O modelo determinístico SEIHDR assume que a população encontra-se misturada e distribuída em alguns compartimentos, além de não considerar o comportamento do indivíduo¹⁹. Há também uma simplificação da forma de contato entre os agentes do modelo, sem capturar detalhes de padrões e redes de conexão individuais, uma vez que o contato é assumido como um evento instantâneo. Assumimos o pressuposto que a maioria com sintomas da infecção voluntariamente realizavam afastamento social. Desta forma, elegemos um valor menor para a média de dias de transmissão (ver parâmetro $1/\gamma$, na Tabela 1), quando comparamos com 10 a 14 dias apontado em outros estudos²⁰. Ainda, nosso modelo presume que todos expostos transmitem o vírus; o que contradiz estudo que calculou o índice de k da pandemia do novo coronavírus em 0,1, isto é, um padrão de disseminação em *clusters*, quando apenas 10% dos infectados seriam responsáveis por 80% das transmissões²¹.

O novo aumento do números de internados, durante os dois últimos meses do ano de 2020, não foi indicado pelo estudo atual. A incapacidade de estimar um novo pico e a imprecisão no longo prazo do modelo de equações diferenciais, sugerem sua utilidade para um primeiro momento de pressão sobre o sistema hospitalar no período máximo de 2-3 meses. Como os pressupostos epidemiológicos assumidos no momento da simulação do estudo foram os responsáveis pelas estimativas futuras, modificações do vírus (sorotipos mais infecciosos), e até o relaxamento às medidas

de mitigação, poderiam explicar parcialmente as diferenças encontradas entre a simulação e os números oficiais. Ainda, houve uma grande disparidade entre o número de casos prevalentes estimado pelo estudo (39.294) e os dados reais (casos acumulados até 12 de agosto: 10.519)²². Em agosto de 2020, não havia disponibilidade abundante de testes para rastreamento de casos menos graves ou assintomáticos, o que poderia explicar em parte as diferenças.

Decidimos pela simplificação do parâmetro populacional. Desta forma, não calculamos o número de internados conforme a distribuição etária de Porto Alegre, ou seja, não consideramos o maior risco de internação para maiores de 60 anos, como outras publicações^{6,7}. Também deve ser considerado que muitos pacientes,

internados em Porto Alegre, são oriundos de outros municípios, o que pode sugerir uma subestimativa da população suscetível. Procuramos calibrar outros parâmetros com a validação externa a partir dos casos reais para diminuir parcialmente estas limitações.

Nosso estudo não pretendeu afirmar os números exatos de leitos de UTI necessários, mas sugerir um método que demonstrasse a possível direção da pandemia para auxiliar a alocação prioritária de recursos pelos gestores em meio ao cenário de incertezas. A ferramenta empregada no estudo pareceu útil para simular, a médio prazo pelo menos, uma primeira onda de pressão de uma pandemia sobre o sistema hospitalar, indicando com uma precisão razoável o período e o número máximo de internados em UTI.

REFERÊNCIAS

1. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020;41(2):145-51.
2. Myers LC, Parodi SM, Escobar GJ, Liu VX. Characteristics of hospitalized adults with COVID-19 in an integrated health care system in California. *JAMA*. 2020;323(21):2195-8.
3. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, diagnosis, and treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;324(8):782-93.
4. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1985.
5. Intensive Care National Audit and Research Centre. *ICNARC report on COVID-19 in critical care*: 17 July 2020 [Internet]. London: ICNARC; 2020 [citado em 20 jun 2022]. Disponível em: <https://icnarc.org/our-audit/audits/cmp/reports>
6. Noronha KVMS, Guedes GR, Turra CM, Andrade MV, Botega L, Nogueira D, et al. The COVID-19 pandemic in Brazil: analysis of supply and demand of hospital and ICU beds and mechanical ventilators under different scenarios. *Cad Saude Publica*. 2020;36:e00115320.
7. Castro MC, Carvalho LR, Chin T, Kahn R, França GVA, Macário EM, Oliveira WK. Demand for hospitalization services for COVID-19 patients in Brazil. *MedRxiv* 20047662 [Preprint]. 2020 [citado em 29 fev 2021]. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.30.20047662v1>
8. Rache B, Rocha R, Nunes L, Spindola P, Massuda A. *Para além do custo: necessidades de investimento em leitos de UTI no SUS sob diferentes cenários da COVID-19*. Nota técnica n. 7. São Paulo: IEPS; 2020.
9. Portal BI [Internet]. *Painel Coronavírus RS*. [citado em 31 dez 2020]. Disponível em: <http://ti.saude.rs.gov.br/covid19/>
10. Prefeitura de Porto Alegre [Internet]. *Transparência COVID-19. Painel Saúde 2020*. [citado em 3 dez 2020]. Disponível em: <https://infografico-covid.procempa.com.br>
11. OpenDataSUS [Internet]. *Conjunto de dados*. [citado em 21 jul 2020]. Disponível em: <https://opendatasus.saude.gov.br/dataset>
12. Ferguson NM, Laydon D, Nedjati-Gilani G, Imai N, Ainslie K, Baguelin M, et al. *Report 9: Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand*. London: Imperial College COVID-19 Response Team; 2020.
13. Bi Q, Wu Y, Mei S, Ye C, Zou X, Zhang Z, et al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(8):911-9.
14. Silveira MF, Barros AJD, Horta BL, Pellanda LC, Victora GD, Dellagostin OA, et al. Population-based surveys of antibodies against SARS-CoV-2 in Southern Brazil. *Nat Med*. 2020;26(8):1196-9.
15. Legrand J, Grais RF, Boelle PY, Valleron AJ, Flahault A. Understanding the dynamics of Ebola epidemics. *Epidemiol Infect*. 2007;135(4):610-21.
16. Institute for Health Metrics and Evaluation [Internet]. *COVID-19 Projections*. [citado em 25 jul 2020]. Disponível em: <https://covid19.healthdata.org/brazil/rio-grande-do-sul>
17. Wu JT, Leung K, Leung GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *Lancet*. 2020;395(10225):689-97.
18. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol*. 2020;92(6):568-76.
19. Chen D, Moulin B, Wu J. *Analyzing and modeling spatial and temporal dynamics of infectious disease*. Hoboken: Wiley; 2014.
20. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020;581:465-9.
21. Kupferschmidt K. Case clustering emerges as key pandemic puzzle. *Science*. 2020;368(6493):808-9.
22. Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre. *Boletim COVID-19 nº 143/2020*. Porto Alegre: Prefeitura de Porto Alegre; 2020.

Recebido: 10 abr, 2021

Aceito: 23 nov, ano

ANÁLISE DE INTERVENÇÕES FARMACÊUTICAS UTILIZANDO UM INSTRUMENTO DE ACOMPANHAMENTO FARMACÊUTICO EM UMA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA

ANALYSIS OF PHARMACEUTICAL INTERVENTIONS USING A PHARMACEUTICAL MONITORING INSTRUMENT IN A PEDIATRIC INTENSIVE CARE UNIT

Amanda Moreira de Brito¹, Giovanna Webster Negretto² ,
Jacqueline Kohut Martinbiancho², Samantha Zamberlan² 

RESUMO

Clin Biomed Res. 2022;42(2):112-120

1 Residência Integrada

Multiprofissional em Saúde e em
Área Profissional de Saúde, Hospital
de Clínicas de Porto Alegre. Porto
Alegre, RS, Brasil.

2 Serviço de Farmácia, Seção de

Farmácia Clínica, Hospital de
Clínicas de Porto Alegre. Porto
Alegre, RS, Brasil.

Autor correspondente:

Giovanna Webster Negretto
gnegretto@hcpa.edu.br
Serviço de Farmácia, Seção de
Farmácia Clínica, Hospital de
Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350
90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.

Introdução: A pediatria apresenta um cenário bastante específico devido ao uso de medicamentos off-label e carência de estudos científicos direcionados à utilização de medicamentos por essa população. Assim, o farmacêutico clínico pode contribuir na identificação e prevenção de problemas relacionados a medicamentos.

Métodos: Estudo de coorte retrospectivo realizado em uma unidade de terapia intensiva pediátrica de um hospital universitário do Rio Grande do Sul. Foram analisadas as intervenções farmacêuticas realizadas entre março de 2016 a julho de 2018 por farmacêuticos clínicos. Tais intervenções foram reclassificadas conforme os critérios de um instrumento de acompanhamento farmacêutico (bundle) utilizado na rotina. Foi realizada análise estatística descritiva das variáveis estudadas.

Resultados: Das 582 intervenções farmacêuticas analisadas, as categorias mais prevalentes foram dose (n = 97; 16,7%), necessidade (n = 92; 15,8%) e forma farmacêutica (n = 56; 9,6%). Após reclassificação das intervenções farmacêuticas utilizando o bundle, os critérios mais prevalentes foram: critério 1 (revisão da farmacoterapia; n = 285; 49%), critério 4 (analgesia; n = 78; 13,4%) e critério 10 (antimicrobianos; n = 65; 11,2%). As classes de medicamentos mais frequentes foram os do sistema nervoso (n = 213; 36,6%) e os anti-infecciosos gerais para uso sistêmico (n = 115; 19,8%). A taxa de adesão das intervenções farmacêuticas pela equipe médica foi de 85,1%.

Conclusão: A classificação das intervenções farmacêuticas utilizando o bundle pode contribuir no aperfeiçoamento do instrumento tornando-o mais viável para uso na unidade de terapia intensiva pediátrica e direcionar o trabalho do farmacêutico clínico nas situações que geram mais problemas relacionados a medicamentos.

Palavras-chave: Farmácia clínica; Intervenção farmacêutica; Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica

ABSTRACT

Introduction: Pharmaceutical interventions in the pediatric setting are highly peculiar due to the use of off-label drugs associated with the lack of scientific studies on the use of drug therapies in this population. Thus, clinical pharmacists may help identify and prevent drug-related problems.

Methods: We conducted a retrospective cohort study in the pediatric intensive care unit of a teaching hospital in Rio Grande do Sul, Brazil. Pharmaceutical interventions conducted between March 2016 and July 2018 were analyzed by clinical pharmacists.

These interventions were reclassified according to the criteria of a routine pharmaceutical monitoring instrument (care bundle). We conducted a descriptive statistical analysis of study variables.

Results: Of 582 pharmaceutical interventions analyzed, the most prevalent categories were dose adjustment (n = 97; 16.7%), need for drug therapy (n = 92; 15.8%), and dosage forms (n = 56; 9.6%). After reclassification of pharmaceutical interventions, the most prevalent criteria were criterion 1 (review of drug therapy; n = 285; 49%), criterion 4 (analgesia; n = 78; 13.4%), and criterion 10 (antimicrobials; n = 65; 11.2%). The most common drug classes were nervous system agents (n = 213; 36.6%) and anti-infectives for systemic use (n = 115; 19.8%). The rate of adherence to pharmaceutical interventions by the medical team was 85.1%.

Conclusions: The classification of pharmaceutical interventions according to the pharmaceutical care bundle may help improve the instrument, allowing its use in the pediatric intensive care unit and guiding clinical pharmacists in situations causing drug-related problems.

Keywords: *Clinical pharmacy; Pharmaceutical intervention; Pediatric Intensive Care Unit*

INTRODUÇÃO

A Pediatria apresenta um cenário bastante específico devido ao uso de medicamentos *off-label* (uso fora das recomendações registradas na bula) e não licenciados (sem aprovação ou registro junto ao órgão sanitário regulamentador), carência de estudos científicos direcionados à utilização de medicamentos por essa população, quantidade limitada de formas farmacêuticas adaptadas e as particularidades da fisiologia dessa faixa etária. Esses fatores contribuem para maior risco de ocorrência de eventos adversos a medicamentos (EAMs) em crianças e adolescentes¹⁻⁴.

Os EAMs são considerados como “quaisquer danos causados ao paciente pelo uso de um ou mais medicamentos com finalidade terapêutica”⁵. O erro potencial, também chamado de quase falha, é um incidente que, por algum motivo, planejado ou ao acaso, foi interrompido antes de atingir o paciente e que poderia ou não causar danos⁶. Os EAMs são considerados um problema de saúde pública com alta morbidade e mortalidade, sendo responsáveis por 3% a 23% das admissões hospitalares⁷. Com intuito de detectar EAMs e prevenir problemas relacionados a medicamentos (PRMs), muitos hospitais certificados têm feito esforços para criar os Serviços de Farmácia Clínica (SFC)⁸. A implementação desses serviços oferece ao paciente e propicia ao farmacêutico a possibilidade de promover o uso racional de medicamentos no cuidado efetivo ao paciente^{8,9}.

Uma das atribuições clínicas do farmacêutico é a realização de intervenções farmacêuticas (IFs), as quais são um componente importante na atuação desse profissional na prevenção de EAMs¹⁰. A avaliação farmacêutica na unidade de terapia intensiva (UTI) é um desafio devido a complexidade das enfermidades, ao elevado número de medicamentos prescritos e às particularidades da farmacoterapia. Frente a esse cenário, um grupo canadense de farmacêuticos criou uma ferramenta que visa a identificação de PRMs

de forma estruturada e padronizada (FASTHUG-MAIDENS). A partir desta ferramenta é possível avaliar a farmacoterapia do paciente crítico e gerar intervenções com o intuito de otimizar o tratamento medicamentoso^{11,12}. Dessa forma, Martinbiancho et al.¹³ desenvolveram um instrumento padronizado e estruturado para o acompanhamento farmacêutico baseado no mnemônico FASTHUG-MAIDENS que fornece apoio e direcionamento para as tarefas de rotina do farmacêutico clínico.

Apesar da importância bem estabelecida dos SFC para crianças e adolescentes, nos últimos anos o Brasil iniciou a implantação de experiências individuais em todo o país, especialmente para pacientes de Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP), o que levou a resultados interessantes, embora pouco divulgados². Em adequação à Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) 7/2010, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que “dispõe sobre os requisitos mínimos para funcionamento de Unidades de Terapia Intensiva”, a assistência farmacêutica “à beira do leito” deve ser garantida, o que significa que o farmacêutico deve se inserir na assistência direta ao paciente internado¹⁴. De fato, a presença do profissional farmacêutico nas unidades de terapia intensiva visa à promoção do uso racional de medicamentos com aumento do perfil de segurança da terapia farmacológica. Neste contexto, com o presente estudo, pretende-se analisar as intervenções farmacêuticas realizadas na prescrição médica utilizando um instrumento de acompanhamento farmacêutico (bundle) na UTIP como forma de direcionamento do trabalho do farmacêutico clínico.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo realizado na UTIP de um hospital universitário do Rio Grande do Sul no qual foram analisadas as

intervenções realizadas pelo farmacêutico clínico no período de março de 2016 a julho de 2018.

Foram considerados para inclusão e análise de dados as prescrições médicas que apresentaram pelo menos uma intervenção farmacêutica. Foram excluídos da análise as intervenções farmacêuticas com falha do registro do número do prontuário eletrônico e do medicamento envolvido, bem como aquelas realizadas por farmacêuticos que não trabalham na Seção de Farmácia Clínica e as realizadas em regimes de plantão (finais de semana, feriados e à noite).

Os registros de intervenções são provenientes do acompanhamento de dois farmacêuticos clínicos (um contratado e um residente) e consistem na revisão da prescrição diariamente. Após a avaliação da prescrição, se detectado algum problema relacionado a medicamento, o farmacêutico intervinha junto à equipe assistente, a fim de encaminhar a melhor conduta para prevenção ou solução do problema.

Os dados oriundos das intervenções farmacêuticas foram registrados em planilhas eletrônicas no banco de dados da seção de Farmácia Clínica do serviço.

As variáveis coletadas para o estudo foram: intervenções farmacêuticas, forma de contato com a equipe médica, medicamentos envolvidos nas intervenções e aceitabilidade das intervenções (medida através da alteração da prescrição médica).

As intervenções farmacêuticas (originalmente categorizadas conforme classificação própria da Seção de Farmácia Clínica) foram reclassificadas utilizando os critérios do instrumento de acompanhamento farmacêutico (Tabela 1). Além disso, foi realizada a subclassificação do critério 1 (revisão da farmacoterapia) por ser o item mais abrangente do instrumento de acompanhamento (Tabela 2). Os medicamentos foram classificados conforme a Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) da Organização Mundial da Saúde (OMS).

Tabela 1: Instrumento de acompanhamento farmacêutico (bundle) utilizado pela Seção de Farmácia Clínica do hospital.

Critérios	Descrição
1 Revisão da farmacoterapia	Revisão da lista dos problemas de saúde; Revisão das indicações adequadas dos medicamentos, efetividade, segurança e necessidade; Identificar potenciais interações entre medicamentos ou incompatibilidades; Monitorar reações adversas dos medicamentos, duplicidade terapêutica e efeitos colaterais, alergias e tempo de tratamento.
2 Conciliação de medicamentos	Conciliação na admissão, durante transição de cuidados ou na alta. Resolução de discrepâncias não intencionais, discussão de discrepâncias intencionais; Revisão de medicamentos prescritos na alta (disponibilidade no sistema único de saúde, programas, etc); Revisar contra-referência para unidade de referência do paciente.
3 Nutrição	Tipo de via para nutrição: sondas nasogástrica, nasoentérica orogástrica, gastrostomia e nutrição parenteral; Avaliar formas farmacêuticas alternativas; Sugerir troca da via endovenosa para via oral; Revisar interação entre drogas e nutrientes; Incompatibilidades com nutrição parenteral.
4 Analgesia	Revisão dos analgésicos prescritos: dose, intervalo, tempo de infusão; Avaliar Protocolo da dor.
5 Sedação	Revisão dos sedativos prescritos: dose, intervalo, tempo de infusão; Avaliar medicamentos com potencial risco de queda.
6 Anticoagulação/ Risco de tromboembolismo venoso	Protocolo de profilaxia para tromboembolismo pulmonar/trombose venosa profunda; Avaliar uso de anticoagulação oral: monitorar o índice internacional normalizado (INR) e interações medicamentosas; Avaliar uso de anticoagulante endovenoso e subcutâneo (heparina, enoxaparina): indicação, dose.
7 Delirium	Protocolo de Delirium (conciliação, reações adversas a medicamentos, interações, análise da prescrição); Abstinência a drogas e álcool.

Continua...

Tabela 1: Continuação

Critérios		Descrição
8	Hábitos fisiológicos/ Profilaxia úlcera de estresse	Revisão de hábitos fisiológicos: náuseas, eliminações (constipação, diarreia, retenção urinária); Revisar medicamentos que podem alterar hábitos e necessidade de manejo farmacoterapêutico das alterações; Profilaxia úlcera de estresse: Avaliar a necessidade de uso de profilaxia de úlcera de estresse, incluindo doses, monitoramento de complicações e tempo de tratamento.
9	Sinais vitais	Controle glicêmico: avaliar glicemia otimizada para paciente, controle adequado por insulinas, incluindo aporte de glicose proveniente de medicamentos, hipo ou hiperglicemia induzida por medicamentos; Pressão arterial e frequência cardíaca.
10	Antimicrobianos	Avaliar necessidade em esquema empírico, profilaxia ou tratamento guiado por cultura, com otimização de doses, tempo de tratamento definido e descalonamento; Protocolo de Profilaxia Cirúrgica; Política de antimicrobianos do HCPA e recomendações de uso da Comissão de medicamentos.
11	Ajuste de dose	Revisão de função renal, provas hepáticas e outros parâmetros que individualizam a dose dos pacientes; Monitoramento Terapêutico de Medicamentos (Farmacocinética Clínica).
12	Resultados laboratoriais	Monitorar e intervir em alterações laboratoriais relevantes induzidas por medicamentos.
13	Alta hospitalar	Planejamento e orientação para alta hospitalar das linhas de cuidado: anticoagulação oral, quimioterapia oral, transplantes renal, pulmonar, hepático e de medula óssea; Planejamento e orientação para alta conforme critérios e necessidades do paciente (por exemplo: pacientes que irão para casa com sonda).
14	Dispensação de medicamentos para alta	Entrega do medicamento com o mínimo de informações para o uso seguro.
15	Validação de medicamentos próprios	Processo de validação dos medicamentos trazidos pelo paciente.

Tabela 2: Subclassificação do critério 1 (revisão da farmacoterapia) do instrumento de acompanhamento farmacêutico conforme as categorias das intervenções farmacêuticas padronizadas na Seção de Farmácia Clínica do hospital.

Critério 1		Descrição
1A	Indicações adequadas dos medicamentos (seleção incorreta, apresentação e posologia), segurança (duplicidade de medicamentos, prescrição incompleta, falha de parâmetro, via de administração e diluição) e necessidade (necessidade, medicamento de transferência e duração de tratamento)	
1B	Efetividade (dose)	
1C	Interações entre medicamentos ou incompatibilidades	
1D	Reações adversas a medicamentos, efeitos colaterais e alergias	
1E	Duplicidade terapêutica	

Análise estatística

Foi utilizada amostra de conveniência para análise dos dados. As variáveis coletadas no estudo foram avaliadas e interpretadas através de análises estatísticas descritivas, nas quais foram calculadas frequências absolutas e relativas. Todos os dados foram tabulados em planilha do *Microsoft Excel* versão 15.15, o que permitiu a organização e análise posterior das variáveis de interesse no programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 18.0.

Considerações éticas

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA sob protocolo número 20-0119.

RESULTADOS

No período estudado, foram realizadas 601 intervenções farmacêuticas. Destas, 19 foram excluídas devido à falha de registro do número do prontuário ($n = 5$), falha de registro do medicamento envolvido ($n = 13$) e uma por não ter sido realizada pelo farmacêutico clínico da unidade. Assim, foram incluídas no estudo 582 intervenções farmacêuticas com uma média de 2,3 intervenções por paciente.

De acordo com as categorias das intervenções farmacêuticas padronizadas pela Seção de Farmácia Clínica da instituição, as mais frequentes foram relacionadas à dose ($n = 97$; 16,7%), seguido de necessidade ($n = 92$; 15,8%), forma farmacêutica ($n = 56$; 9,6%) e protocolo da dor ($n = 51$; 8,8%) conforme o Gráfico 1. Nenhuma intervenção relacionada com prevenção de tromboembolismo, incompatibilidade e transferência de medicamentos de área crítica para não crítica.

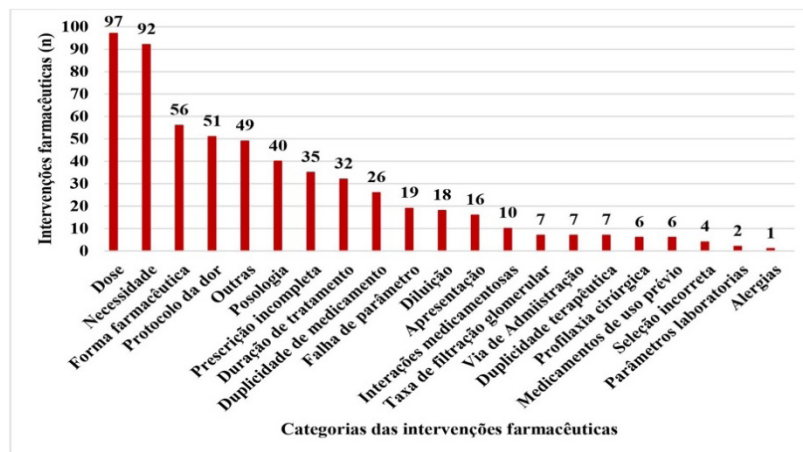


Gráfico 1: Intervenções farmacêuticas conforme as categorias padronizadas pela Seção de Farmácia Clínica realizadas no período de março de 2016 a julho de 2018 ($n = 582$).

Classificação das intervenções farmacêuticas conforme os critérios do instrumento de acompanhamento farmacêutico

Após reclassificação das IFs conforme o instrumento de acompanhamento farmacêutico, os critérios mais prevalentes foram: critério 1 (revisão da farmacoterapia; $n = 285$; 49%), critério 4 (analgesia; $n = 78$; 13,4%), critério 10 (antimicrobianos; $n = 65$; 11,2%) e critério 3 (nutrição; $n = 56$; 9,6%). Com relação à revisão da farmacoterapia, 229 intervenções (39,3%) foram classificadas no critério 1A (indicação adequada,

segurança e necessidade) e 38 (6,5%) no critério 1B (efetividade) conforme descrito no Gráfico 2. Nenhuma intervenção farmacêutica foi classificada nos critérios 7 (delirium), 8 (hábitos fisiológicos/úlcera de estresse), 9 (sinais vitais), 13 (alta hospitalar), 14 (dispensação de medicamentos para alta) e 15 (validação de medicamento próprio) do instrumento de acompanhamento farmacêutico. Além disso, as IFs classificadas como "outras" ($n = 49$, 8,4%) não apresentavam informações suficientes nos seus registros que permitissem uma reclassificação utilizando o bundle vigente.

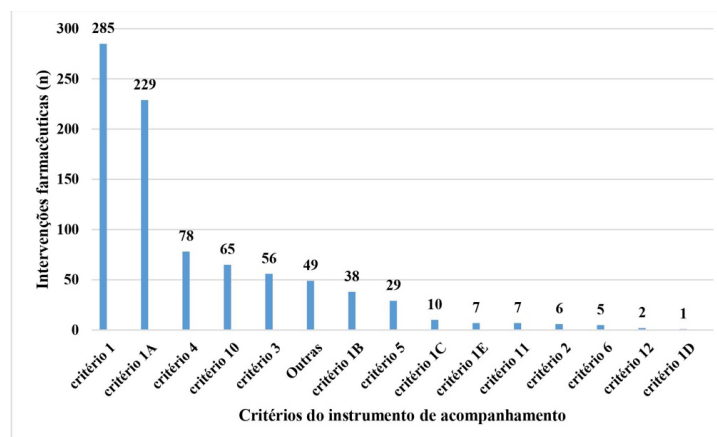


Gráfico 2: Intervenções farmacêuticas conforme os critérios do instrumento de acompanhamento farmacêutico da Seção de Farmácia Clínica.

Legenda: Critério 1 (revisão da farmacoterapia); Critério 1A (indicação adequada, segurança e necessidade); Critério 1B (efetividade); Critério 1C (interações/incompatibilidades); Critério 1D (reações, alergias, efeitos colaterais); Critério 1E (duplicidade terapêutica); Critério 3 (nutrição); Critério 4 (analgesia); Critério 5 (sedação); Critério 6 (anticoagulação); Critério 11 (ajuste de dose); Critério 10 (antimicrobianos); Critério 2 (conciliação de medicamentos); Critério 12 (resultados laboratoriais).

Classificação ATC dos medicamentos envolvidos nas intervenções farmacêuticas

Os grupos anatômicos mais frequentes (primeiro nível ATC) foram o sistema nervoso ($n = 213$; 36,6%), os anti-infecciosos gerais para uso sistêmico ($n = 115$; 19,8%), o aparelho digestivo e metabolismo ($n = 83$; 14,3%), sangue e órgãos hematopoiéticos ($n = 56$; 9,6%) e aparelho cardiovascular ($n = 42$; 7,2%) conforme descrito no Gráfico 3.

Com relação aos grupos terapêuticos (segundo nível ATC), os mais prevalentes foram os analgésicos ($n = 100$; 46,9%), antibacterianos sistêmicos ($n = 80$; 69,6%), sedativos ($n = 54$; 25,3%), medicamentos para tratamento de úlcera péptica ($n = 30$; 36,1%), anti-hemorragicos ($n = 29$; 51,8%) e diuréticos ($n = 22$; 52,4%). Os medicamentos dipirona ($n = 50$;

8,6%), vitamina K ($n = 29$; 5%), vancomicina ($n = 28$; 4,8%), cetamina ($n = 25$; 4,3%), paracetamol ($n = 24$; 4,1%), midazolam ($n = 21$; 3,6%), omeprazol ($n = 21$; 3,6%), morfina ($n = 16$; 2,7%) e furosemida ($n = 14$; 2,4%) estiveram entre os medicamentos em que foi necessário um maior número de intervenções.

O modo como as intervenções farmacêuticas foram transmitidas ao prescritor foi predominantemente através do sistema ($n = 430$; 73,9%), seguido do contato pessoal ($n = 136$; 23,4%) e por telefone ($n = 15$; 2,6%). Apenas em uma intervenção não foi possível determinar a forma de contato. Com relação à aceitabilidade da intervenção pela equipe médica, 495 intervenções (85,1%) foram aceitas, 70 (12%) não foram aceitas e 17 (2,9%) classificadas como desconhecido (quando após a realização da intervenção o paciente teve alta ou óbito).

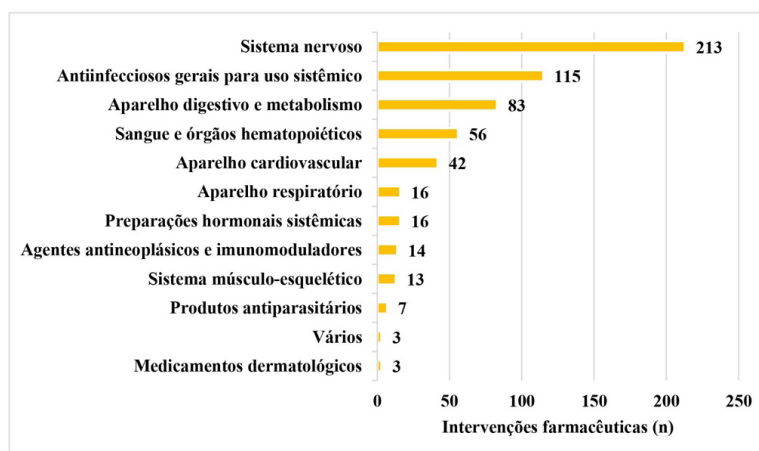


Gráfico 3: Grupos anatômicos envolvidos nas intervenções farmacêuticas conforme classificação.

DISCUSSÃO

A avaliação da prescrição médica pelo farmacêutico permite a identificação de PRMs que podem ser evitáveis contribuindo no uso seguro e racional dos medicamentos. Assim, essa atividade é considerada uma parte importante do processo de acompanhamento farmacoterapêutico visando a segurança do paciente¹⁵⁻¹⁷.

Em nosso estudo, o farmacêutico clínico realizou cerca de duas IFs por paciente, estando de acordo com os dados da literatura^{18,19}. Com relação às categorias padronizadas na Seção de Farmácia Clínica, as IFs mais frequentes foram relacionadas à dose (16,7%), necessidade (15,8%) e forma farmacêutica (9,6%). Essas categorias também estiveram entre as mais comuns no estudo realizado por Jafarian et al.²⁰, no qual 34,2% das IFs foram relacionadas a dose e 13,6% relacionadas a formas farmacêuticas. No estudo realizado em uma UTIP nos Estados Unidos, os tipos de intervenções mais frequentes foram: recomendações de dose (26,6%) e descontinuação de medicamentos (17,5%)²¹. Outros estudos realizados em UTIPs também demonstraram que as intervenções farmacêuticas mais comuns estavam relacionadas à dose^{2,18,22}.

Em nosso estudo, não foram observadas IFs classificadas nas categorias de prevenção de tromboembolismo, transferência de medicamentos e incompatibilidades. As IFs envolvendo medicamentos utilizados na prevenção de tromboembolismo foram classificadas em outras categorias como dose, necessidade e via de administração. Quanto à transferência de medicamentos de área crítica para não crítica, as IFs são realizadas na enfermaria por outro farmacêutico clínico durante a conciliação de transferência (procedimento de revisão da terapia medicamentosa usada por um paciente na transferência para outra unidade)²³. No que tange as incompatibilidades, a ausência de IFs nessa categoria pode ser justificada pela presença de tabelas de incompatibilidades dentro da unidade elaboradas pelo Centro de Informações sobre Medicamentos (CIM) de fácil consulta, bem como o acesso desse serviço via telefone que fornece informações técnico-científicas sobre medicamentos de forma objetiva para a equipe assistencial.

Após reclassificação das IFs conforme o instrumento de acompanhamento farmacêutico elaborado pela Seção de Farmácia Clínica (bundle farmacêutico), os critérios mais envolvidos foram: critério 1 (revisão da farmacoterapia; n = 285; 49%), critério 4 (analgesia; n = 78; 13,4%), critério 10 (antimicrobianos; n = 65; 11,2%) e critério 3 (nutrição; n = 56; 9,6%). Com relação à revisão da farmacoterapia, 229 intervenções (39,3%) foram classificadas no critério 1A (indicação adequada, segurança e necessidade) e 38 intervenções (6,5%)

no critério 1B (efetividade). Esses resultados são esperados dentro de uma UTIP visto que são componentes importantes e necessários no cuidado dos pacientes críticos. Os critérios 13 (planejamento de alta) e 14 (dispensação de medicamento para alta) do instrumento estão relacionados à alta hospitalar e, portanto, não são aplicáveis a UTIP, visto que são atividades realizadas na enfermaria por outro farmacêutico clínico.

A análise da reclassificação mostrou que há poucas intervenções relacionadas aos critérios 5 (sedação; n = 29; 5,0%) e nenhuma classificada no critério 7 (delirium), os quais são componentes essenciais no cuidado do paciente crítico. O acompanhamento farmacêutico desses aspectos é realizado principalmente através da revisão dos medicamentos prescritos (sedativos, antipsicóticos) quanto à dose, posologia e diluição. A ausência de um protocolo assistencial de sedação e *delirium* específicos para a UTIP e a incipiente inserção do farmacêutico clínico nesse contexto dificultam a organização das práticas farmacêuticas no manejo medicamentoso, o que poderia explicar o baixo percentual de IFs encontrado em nosso estudo para estes critérios, sendo uma oportunidade de melhoria neste processo.

A quantidade de IFs classificadas como “outras” (n = 49; 8,4%) mostra que a classificação do Serviço poderia ser adaptada para contemplar melhor as atividades específicas desenvolvidas na UTIP, bem como necessita de maior compreensão pelos farmacêuticos clínicos durante o registro da IF no sistema eletrônico.

Segundo o sistema de classificação ATC, os medicamentos que mais apresentaram IFs foram relacionados ao sistema nervoso (36,6%) e os antimicrobianos sistêmicos (19,8%). Dentro dos fármacos do sistema nervoso, os analgésicos (42,7%) tiveram maior número de IFs. A partir de 2015, o serviço de Farmácia contribuiu na adequação das prescrições atuando nas revisões e orientações aos prescritores conforme o protocolo assistencial de dor em crianças implementado na instituição. Esta rotina corrobora com os nossos achados, de que a dipirona foi a mais envolvida nas IFs, devido a necessidade de inclusão do nível de intensidade da dor (leve, moderada ou intensa) na prescrição dos analgésicos, de acordo com as escalas de dor padronizadas na pediatria. Na prática clínica, a utilização de parâmetros como dor forte ou conforme orientação médica é mais empregada na prescrição dos analgésicos opióides como a morfina. Já as prescrições de medicamentos utilizados para alívio da dor fraca carecem de informações na prescrição.

Com relação aos antimicrobianos para uso sistêmico, a vancomicina foi o antibiótico mais envolvido nas IFs (n = 28), onde 19 IFs foram relacionadas à ajuste de dose. LaRochelle et al.²¹

também encontraram resultados semelhantes, onde as classes de medicamentos mais comuns foram antibióticos (34,4%) e sedativos/analgésicos (20,3%). Essas classes de medicamentos são as mais prevalentes dentro de uma unidade de terapia intensiva, visto que os pacientes são submetidos a procedimentos invasivos que geram desconforto e dor, bem como necessitam de antimicrobianos para o tratamento de infecções.

No presente estudo foi observada uma alta taxa de aceitação das intervenções do farmacêutico clínico pela equipe médica (81,5%), o que corrobora dados anteriores que variaram de 59% a 98 % de aceitabilidade^{18,19,21,22}. Resultados semelhantes de adesão pela equipe médica foram observados em outras UTIP brasileiras como em Campo Largo/ PR (89%) e em Ribeirão Preto/ SP (97%)^{2,24}. O alto índice de adesão no nosso estudo pode ser relacionado ao vínculo formado entre a farmácia clínica e UTIP demonstrando a confiança e a solidez nas intervenções executadas.

Com relação ao modo como as IFs foram transmitidas ao prescritor foi predominantemente através do sistema (73,9%). Por sua vez, Prot-Labarthe et al.¹⁹ observaram que 60% das intervenções realizadas foram através de contato oral. A facilidade das intervenções via sistema durante avaliação da prescrição e a rotatividade entre as equipes assistenciais durante o cuidado do paciente fazem com a intervenção via sistema seja uma ferramenta interessante na sinalização de ajustes nas prescrições e facilita a adesão, uma vez que o prescritor a verifica no momento que entra na prescrição, sendo mais fluido o ajuste. Contudo, não se exclui a necessidade do farmacêutico acompanhar esta intervenção e, caso necessário, contatar pessoalmente ou por telefone o prescritor para confirmar se a não adesão foi intencional e entender o motivo do não ajuste.

Entre as limitações do estudo estão a perda de dados de acompanhamento farmacêutico inerente ao

tipo de estudo e a dificuldade de registro de todas as IFs realizadas. Essas limitações podem subestimar as IFs, sendo o número destas provavelmente maior do que as apresentadas neste estudo. Além disso, a extrapolação dos dados é uma limitação visto que este estudo foi realizado em um único centro.

Apesar das limitações apresentadas, o presente trabalho propôs avaliar de forma retrospectiva os dados dos indicadores do Serviço e classificá-los de acordo com uma nova metodologia de acompanhamento (bundle) elaborado e utilizado pela Seção de Farmácia Clínica desde julho de 2017, visando o aperfeiçoamento do instrumento com o intuito de deixá-lo mais viável para uso na UTIP e ao mesmo tempo direcionar o trabalho do farmacêutico clínico na identificação de PRMs e otimização da terapia medicamentosa, principalmente nas situações que geram mais quase-falhas que podem ser mais exploradas no cuidado farmacêutico.

Ao analisar as intervenções mais realizadas foi possível conhecer quais aspectos da terapia do paciente crítico pediátrico foram mais explorados no acompanhamento do farmacêutico clínico da unidade. No entanto, a não especificidade do bundle farmacêutico para UTIP e a falta de estratégias para otimizar a atuação do farmacêutico com a equipe multiprofissional por meio de protocolos institucionais na pediatria podem ter contribuído para ausência de IFs em alguns critérios do instrumento farmacêutico. Dessa forma, as deficiências visualizadas no estudo servirão de incentivo para melhoria dos processos.

Ressaltamos que as intervenções quando documentadas são capazes de identificar quais aspectos da terapia do paciente crítico podem ser mais explorados na tomada de decisão do farmacêutico e permitem a avaliação da qualidade por meio de indicadores, podendo ser utilizados para demonstrar a contribuição do farmacêutico na assistência.

REFERÊNCIAS

1. Bhatt-Mehta V, Buck ML, Chung AM, Farrington EA, Hagemann TM, Hoff DS, et al. Recommendations for meeting the pediatric patient's need for a clinical pharmacist: a joint opinion of the Pediatrics Practice and Research Network of the American College of Clinical Pharmacy and the Pediatric Pharmacy Advocacy Group. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2012;17(3):281-91.
2. Okumura LM, Silva DM, Comarella L. Relação entre o uso seguro de medicamentos e Serviços de Farmácia Clínica em Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos. *Rev Paul Pediatr.* 2016;34(4):397-402.
3. Sanghera N, Chan PY, Khaki ZF, Planner C, Lee KK, Cranswick NE, et al. Interventions of hospital pharmacists in improving drug therapy in children. *Drug Saf.* 2006;29(11):1031-47.
4. Ferreira LA, Ibiapina CC, Machado MGP, Fagundes EDT. A alta prevalência de prescrições de medicamentos off-label e não licenciados em unidade de terapia intensiva pediátrica brasileira. *Rev Assoc Med Bras.* 2012;58(1):82-7.
5. Giordani F, Rozenfeld S, Oliveira DFM, Versa GLGS, Terencio JS, Caldeira LF, et al. Vigilância de eventos adversos a medicamentos em hospitais: aplicação e desempenho de rastreadores. *Rev Bras Epidemiol.* 2012;15(3):455-67.
6. Finatto RB, Caon S. Análise das "quase falhas" no processo de prescrição detectadas pelo farmacêutico clínico. *Rev Bras Farm.* 2015;96(1):1042-54.

7. Martinbiancho JK, Zuckermann J, Mahmud SDP, Santos L, Jacoby T, Silva D, et al. Development of risk score to hospitalized patients for clinical pharmacy rationalization in a high complexity hospital. *Lat Am J Pharm.* 2011;30(7):1342-7.
8. Soler O, Rosa MB, Fonseca AL, Fassy MF, Machado MC, Silva RMC, et al. Assistência farmacêutica clínica na atenção primária à saúde por meio do Programa Saúde da Família. *Rev Bras Farm.* 2010;91(1):37-45.
9. Hong AL, Brozick A, Lam S, Parris M, Paine M, Flowers PW. Pharmacist implementation in the emergency department. *Ann Emerg Med.* 2009;54(3):S78-9.
10. Conselho Federal de Farmácia (BR). *Resolução nº 585, de 29 de agosto de 2013: regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências.* Brasília (DF): CFF; 29 ago 2013.
11. Masaba VH, Malyuk DL, Weatherby EM, Chan A. A standardized, structured approach to identifying drug-related problems in the Intensive Care Unit: FASTHUG-MAIDENS. *Can J Hosp Pharm.* 2011;64(5):366-9.
12. Fernandes O, Toombs K, Pereira T, Lyder C, Bjelajac Mejia A, Shalansky S, et al. *Canadian consensus on clinical pharmacy key performance indicators: quick reference guide.* Ottawa: Canadian Society of Hospital Pharmacists; 2015.
13. Martinbiancho JK, Silva D, Negretto GW, Gonzatti JRC, Zuckermann J, Winter JS, et al. The pharmaceutical bundle: development and evaluation of an instrument for inpatient monitoring. *Clin Biomed Res.* 2021;41(1):18-26.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 7, de 24 de fevereiro de 2010: dispõe sobre os requisitos mínimos para funcionamento de Unidades de Terapia Intensiva e dá outras providências. *Diário Oficial da União.* 25 fev 2010;1:48.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anexo 3: Protocolo de segurança na prescrição, uso e administração de medicamentos. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2013.
16. Rego MM, Comarella L. O papel da análise farmacêutica da prescrição médica hospitalar. *Caderno Saude e Desenvolvimento.* 2015;7(4):17-31.
17. Cardinal L, Fernandes C. Intervenção farmacêutica no processo da validação da prescrição médica. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saude* 2014;5(2):14-9.
18. Tripathi S, Crabtree HM, Fryer KR, Graner KK, Arteaga GM. Impact of clinical pharmacist on the Pediatric Intensive Care Practice: an 11-year tertiary center experience. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2015;20(4):290-8.
19. Prot-Labarthe S, Di Paolo ER, Lavoie A, Quennery S, Bussi res JF, Brion F, et al. Pediatric drug-related problems: a multicenter study in four French-speaking countries. *Int J Clin Pharm.* 2013;35:251-9.
20. Jafarian K, Allameh Z, Memarzadeh M, Saffaei A, Peymani P, Sabzghabae AM. The responsibility of clinical pharmacists for the safety of medication use in hospitalized children: a Middle Eastern experience. *J Res Pharm Pract.* 2019;8:83-91.
21. LaRochelle JM, Jack K, Kitto BA, Karpinski A, Creel AM. Comparative analysis of clinical pharmacy interventions in a pediatric intensive care unit. *Crit Care Shock.* 2018;21(1):7-14.
22. LaRochelle JM, Ghaly M, Creel AM. Clinical pharmacy faculty interventions in a pediatric intensive care unit: an eight-month review. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2012;17(3):263-9.
23. Safer Healthcare Now. *Medication Reconciliation in acute care: getting started kit* [Internet]. Quebec: Safer Healthcare Now; 2011 [citado em 13 dez 2020]. Disponível em: https://www.ismp-canada.org/download/MedRec/Medrec_HC_English_GSK_v2.pdf
24. Malfar  M, Pernassi M, Aragon D, Carlotti A. Impact of the clinical pharmacist interventions on prevention of pharmacotherapy related problems in the paediatric intensive care unit. *Int J Clin Pharm.* 2018;40:513-9.

Recebido: 18 out, 2021

Aceito: 14 dez, 2021

DESCRIÇÃO DO SEGUIMENTO FARMACOTERAPÊUTICO DE PACIENTES COM HANSENÍASE EM MUNICÍPIO HIPERENDÊMICO DO ESTADO DE MATO GROSSO

PHARMACOTHERAPY FOLLOW-UP OF PATIENTS WITH LEPROSY IN A HYPERENDEMIC CITY IN THE STATE OF MATO GROSSO

Elaine Menezes Rossi¹ , Leonardo José Araújo de Campos¹ ,
Andréia Maciel Rodrigues Campelo² , Camila Beatriz Alves da Rocha³ ,
Débora Aparecida da Silva Santos⁴ , Letícia Silveira Goulart⁴ 

RESUMO

Introdução: A hanseníase é uma doença crônica, infectocontagiosa e considerada um problema de saúde pública no Brasil. O objetivo deste estudo foi descrever o seguimento farmacoterapêutico de pacientes com diagnóstico de hanseníase.

Métodos: Estudo descritivo, com pacientes com hanseníase multibacilar do município de Rondonópolis, Mato Grosso. O seguimento farmacoterapêutico foi realizado a partir de uma versão adaptada do Método Dáder. Para análise de dados aplicou-se a estatística descritiva e o teste Qui-quadrado de Pearson.

Resultados: Uma frequência de 95,6% dos participantes apresentou problemas relacionados aos medicamentos, 59,1% apresentaram 3 ou mais problemas, os mais frequentes foram administração errada do medicamento e interação medicamento/nutriente. A inefetividade não quantitativa foi o resultado negativo associado ao medicamento mais evidenciado. Os indivíduos acompanhados em um serviço especializado apresentaram menor número de problemas relacionados aos medicamentos quando comparados àqueles da Estratégia Saúde da Família ($p = 0,027$).

Conclusão: A maioria dos pacientes acompanhados apresentou problemas relacionados ao uso de medicamentos. O método Dáder possibilitou realizar o seguimento farmacoterapêutico de indivíduos com hanseníase.

Palavras-chave: Hanseníase; Tratamento farmacológico; Assistência à saúde.

ABSTRACT

Introduction: Leprosy is a chronic, infectious, and contagious disease considered a public health problem in Brazil. The objective of this study was to describe the pharmacotherapy follow-up of patients diagnosed with leprosy.

Methods: We conducted a descriptive study of patients with multibacillary leprosy in the city of Rondonópolis, state of Mato Grosso, Brazil. Pharmacotherapy follow-up was conducted based on an adapted version of the Dáder method. Data were analyzed using descriptive statistics and Pearson's chi-square test.

Results: Drug-related problems (DRP) were reported in 95.6% of patients, among whom 59.1% had 3 or more problems DRPs. The most common DRPs were incorrect drug administration and drug-nutrient interaction. Nonquantitative ineffectiveness was the most common drug-related negative outcome. Patients monitored in a leprosy treatment center had fewer DRPs than those monitored by a Family Health Strategy team ($p = 0.027$).

Conclusion: Most patients had DRPs. The Dáder method allowed pharmacotherapy follow-up of patients with leprosy.

Keywords: Leprosy; Drug therapy; Delivery of health care.

Clin Biomed Res. 2022;42(2):121-127

1 Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal de Mato Grosso. Cuiabá, MT, Brasil.

2 Prefeitura Municipal de Campo Grande. Campo Grande, MS, Brasil.

3 Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, Faculdade de Enfermagem, Universidade Federal de Mato Grosso. Cuiabá, MT, Brasil.

4 Curso de Enfermagem, Instituto de Ciências Exatas e Naturais, Universidade Federal de Rondonópolis. Rondonópolis, MT, Brasil.

Autor correspondente:

Letícia Silveira Goulart
lgoulart77@yahoo.com.br
Instituto de Ciências Exatas e Naturais, Universidade Federal de Rondonópolis
Avenida dos Estudantes, 5055
78736-900, Rondonópolis, MT, Brasil.

INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença crônica, infectocontagiosa, cujo agente etiológico é o *Mycobacterium leprae*. Para fins operacionais de tratamento, os doentes são classificados em paucibacilares – presença de até cinco lesões de pele e tratamento por 6 meses – ou multibacilares – presença de seis ou mais lesões de pele e tratamento por 12 meses. Trata-se de uma doença que pode atingir indivíduos inseridos em qualquer classe social, no entanto, sua incidência é maior nos segmentos mais empobrecidos da população, devido às condições socioeconômicas desfavoráveis, e consequentemente, condições precárias de vida e saúde, facilitando a contaminação e propagação do bacilo causador da doença¹⁻⁴.

O Brasil está em segundo lugar no mundo em número de casos absolutos da doença, sendo que o estado de Mato Grosso (MT) possui as maiores taxas de prevalência e incidência no país. A taxa média de detecção de casos novos de hanseníase no estado, nos anos de 2012 a 2016 correspondeu a 88,9/100.000 habitantes. Neste mesmo período, o município de Rondonópolis, localizado na região sul do estado de Mato Grosso, apresentou uma taxa de 58,9/100.00 habitantes, caracterizando-o como hiperendêmico e reforçando a necessidade de ações de saúde para o controle da doença^{3,5}.

O tratamento do paciente com hanseníase tem como objetivos a cura, a eliminação da fonte de infecção e, portanto, interromper a cadeia de transmissão da doença. A estratégia de tratamento estabelecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e preconizada pelo Ministério da Saúde (MS) é baseada na Poliquimioterapia (PQT), ou seja, associação do bactericida Rifampicina e dos bacteriostáticos Dapsona e Clofazimina, e quando necessário, deve-se associar corticoide (prednisona) ou talidomida para o tratamento dos surtos reacionais. O tratamento é ambulatorial e a alta somente deve ser concedida segundo os critérios de regularidade ao tratamento, respeitando o número de doses e tempo, de acordo com o esquema administrado^{2,6}.

No âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), os pacientes diagnosticados com hanseníase têm direito a tratamento gratuito com a PQT, disponível em qualquer unidade de saúde, sendo que para o enfrentamento deste agravo, o MS estabeleceu ações voltadas para a sua eliminação através do Programa de Controle da Hanseníase (PCH), presente na Atenção Primária à Saúde (APS), por meio das Equipes de Estratégia de Saúde da Família. Na presença de intercorrências clínicas, reações adversas ao tratamento, reações hansênicas, necessidade de reabilitação, dentre outras, o paciente deve ser encaminhado para os serviços de referência^{6,7}.

Em virtude da situação epidemiológica nacional da hanseníase, duração, especificidade e importância do

tratamento, torna-se necessário o comprometimento do paciente e da equipe de saúde com a terapêutica medicamentosa, visando o sucesso clínico e controle da doença. De acordo com a OMS o farmacêutico representa o profissional com melhor capacitação para conduzir as ações destinadas à melhoria do acesso e promoção do uso racional dos medicamentos, pois trata-se de um profissional apto a resolver problemas relacionados à farmacoterapia e dessa forma garantir sua máxima efetividade e segurança, colaborando para a eficácia terapêutica^{8,9}.

Nesse sentido, o Seguimento Farmacoterapêutico (SF) consiste em uma ferramenta para monitorização e avaliação continuada da farmacoterapia. Trata-se de um ato planejado, documentado e realizado junto ao usuário, que envolve as concepções dos seus sujeitos, respeitando as suas especificidades biopsicossociais, sob a ótica da integralidade das ações em saúde. A realização do mesmo possibilita avaliar e guiar os pacientes com hanseníase, sanando suas dúvidas sobre os medicamentos, efeitos colaterais e, portanto, diminuindo as possíveis chances de implicações desfavoráveis e toxicidade^{10,11}.

Há várias metodologias para realização do SF, dentre essas, destaca-se o Método Dáder, desenvolvido pelo *Grupo de Investigación Farmacéutica de la Universidad de Granada* que propõe como parte do seu procedimento a concepção de um plano de atuação com o doente, promovendo a continuidade do SF no tempo¹¹. O desenvolvimento do SF integrado à práticas do cuidado multidisciplinar pode contribuir decisivamente com a melhoria da adesão ao tratamento e a otimização dos benefícios da farmacoterapia nos pacientes em acompanhamento de hanseníase¹⁰⁻¹². Neste contexto, o presente estudo objetivou descrever o seguimento farmacoterapêutico de pacientes com diagnóstico de hanseníase multibacilar em município hiperendêmico do estado de Mato Grosso.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo, transversal, com abordagem quantitativa, realizado no município de Rondonópolis. Foram incluídos no estudo todos os indivíduos com diagnóstico de hanseníase multibacilar, moradores da zona urbana, que estivessem em tratamento há no máximo seis meses. Este critério foi definido a fim de garantir uma maior efetividade do seguimento farmacoterapêutico. Foram excluídos aqueles que recusaram participar da pesquisa e os que não foram encontrados em sua residência após três tentativas em dias e horários diferentes.

Para caracterização sociodemográfica da população estudada, aplicou-se um questionário estruturado, previamente validado em teste piloto, abordando questões relativas ao sexo, idade, raça/cor autorreferida, escolaridade, renda familiar, estado

civil, número de contatos intradomiciliares, local de acompanhamento e comorbidades.

O SF foi baseado em uma versão adaptada do Método Dáder¹¹, compreendendo as seguintes etapas:

- 1ª etapa – oferta do serviço. No primeiro contato com os pacientes, foram explicados os objetivos e a finalidade do SF, caso concordassem, agendava-se a primeira entrevista para aplicação do Método Dáder;
- 2ª etapa – primeira entrevista. Neste encontro, aplicou-se o questionário estruturado sociodemográfico e foram coletadas informações relativas à dados clínicos e uso de medicamentos. Os pacientes apresentaram os medicamentos utilizados e os laudos de exames laboratoriais realizados nos últimos seis meses. Os pacientes foram questionados sobre local de armazenamento de medicamentos, forma de consumo, etc. As entrevistas duravam aproximadamente uma hora;
- 3ª etapa – avaliação da farmacoterapia, que corresponde a fase de estudos. A partir dos dados obtidos na primeira entrevista, avaliou-se a farmacoterapia do paciente e seu estado geral de saúde. Nessa etapa foram realizadas pesquisas de informações em bases científicas, bem como consulta aos protocolos do MS, para obtenção de informações objetivas e planejamento das ações posteriores;
- 4ª etapa – identificação de Problemas Relacionados aos Medicamentos (PRMs) e Resultados Negativos Associados aos Medicamentos (RNMs) que os participantes apresentaram ou viessem apresentar durante a pesquisa, afim de elaborar e executar intervenções farmacêuticas para a resolução dos mesmos;
- 5ª etapa – fase de intervenção/segunda entrevista. Elaborou-se o plano de intervenção em conjunto com o paciente, no qual foi exposto o plano de atuação e intervenções necessárias para melhoria do seu estado de saúde e farmacoterapia;
- 6ª etapa –acompanhamento das intervenções/terceira entrevista. Avaliou-se a adesão dos pacientes às intervenções propostas.

Utilizou-se as classificações sobre PRMs e RNMs de acordo com o proposto no Terceiro Consenso de Granada, que define os PRMs como situações que causam ou podem causar o aparecimento de um resultado negativo associado ao uso dos medicamentos, tais como, administração errada do medicamento, conservação inadequada, interações, não adesão, entre outros¹¹. O PRM não adesão foi identificado através do método de Morisky, Green e Levine¹³. O método utiliza quatro perguntas dicotômicas: 1ª) “O(A) senhor(a), às vezes, esquece

de tomar seus remédios?”; 2ª) “O(A) senhor(a), às vezes, se descuida quanto ao horário de tomar seus remédios?”; 3ª) “Quando o(a) senhor(a) se sente bem, às vezes deixa de tomar seus remédios?”; 4ª) “Quando o(a) senhor(a) se sente mal com seus remédios, às vezes deixa de tomá-los?” Conforme o método, foram considerados aderentes os pacientes com respostas negativas nas quatro perguntas.

Os RNMs, são alterações não desejadas no estado de saúde do doente, atribuíveis ao uso (ou desuso) dos medicamentos. Para a detecção de RNM são avaliados critérios de necessidade, efetividade e segurança no uso de medicamentos, podendo estes ser quantificáveis ou não. Referente à necessidade, avaliou-se se o doente tinha um problema de saúde por não utilizar a medicação que necessita ou por utilizar um medicamento que não necessita. Em relação à efetividade, se o doente tinha um problema de saúde por uma inefetividade não quantitativa ou quantitativa da medicação. Quanto à segurança, se o doente tinha um problema de saúde por uma insegurança não quantitativa ou quantitativa de um medicamento¹¹.

Os demais medicamentos utilizados pelos participantes além da PQT foram listados e organizados de acordo com a classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC), elaborada pela *Nordic Council on Medicines* e recomendada pela *Drug Utilization Research Group* (DURG) da OMS para estudos de utilização de medicamentos¹⁴.

Os dados foram transcritos no programa Microsoft Office Excel 2016 e analisados no programa estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS for Windows, versão 20.0). As variáveis estudadas foram: idade, cor autorreferida, escolaridade, renda familiar, estado civil, número de contatos intradomiciliares, local de acompanhamento, comorbidades, PRMs e RNMs. Aplicou-se a estatística descritiva e o teste Qui-quadrado de Pearson com nível de significância de 5%.

Os indivíduos que aceitaram participar deste estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e para os menores de 18 anos a coleta de dados e intervenções foram executadas com a autorização e participação do responsável, sendo que o mesmo assinou o Termo de Assentimento, seguindo os preceitos éticos em pesquisa de acordo com a Resolução 466/2012¹⁵. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Mato Grosso, nº 3.036.673.

RESULTADOS

Dos 42 indivíduos que se enquadravam nos critérios da pesquisa, 5 recusaram-se a participar e 14 não foram localizados, totalizando 23 pacientes com hanseníase. Dentre os participantes, 4 estavam em tratamento há seis meses, 2 há cinco, 4 há quatro, 7 há três, 3 há dois e 3 haviam iniciado o tratamento há um mês.

A idade dos participantes da pesquisa variou de 8 a 75 anos (média = 49,5 anos, mediana = 50,0 e desvio padrão $\pm 16,3$), sendo que a maioria possuía entre 40 a 59 anos (65,3%). Na Tabela 1 observa-se a distribuição dos indivíduos segundo as variáveis estudadas. Dos 23 pacientes estudados, 69,5% eram do sexo masculino, 78,3% auto declararam ser da cor parda, 65,2% informaram possuir até 4 anos de estudo, 60,8% possuíam uma renda familiar de 2 salários mínimos ou mais e 69,5% possuir cônjuge e 73,9% apresentaram até 3 contatos intradomiciliares. Uma frequência de 43,5% possuíam comorbidades, sendo as mais frequentes as doenças cardiovasculares (30,3%) e as metabólicas (17,3%).

Tabela 1: Perfil dos pacientes com hanseníase que realizaram o seguimento farmacoterapêutico. Rondonópolis, MT. 2019 (n = 23).

Variável	Total	
	n	%
Idade (anos)		
≤ 15	1	4,3
16 a 39	2	8,7
40 a 59	15	65,3
≥ 60	5	21,7
Cor autorreferida		
Branca	3	13,0
Parda	18	78,3
Preta	2	8,7
Escolaridade (anos de estudo)		
até 4	15	65,2
5 a 11	8	34,8
Renda familiar		
Até 1 salário mínimo	9	39,2
≤ 2 salários mínimos	14	60,8
Estado civil		
Sem cônjuge	7	30,5
Com cônjuge	16	69,5
Contatos intradomiciliares		
Até 3	17	73,9
4 ou mais	6	26,1
Local de acompanhamento		
ESF	12	52,2
SAE	11	47,8
Comorbidades		
Sim	10	43,5
Não	13	56,5

ESF: Estratégia Saúde da Família; SAE: Serviço de Atendimento Especializado

Fonte: Elaborada pelos autores, 2019.

Quanto ao local de acompanhamento, 52,2% realizaram o acompanhamento na Estratégia Saúde da Família (ESF). A retirada dos medicamentos que compõe a PQT ocorre de forma mensal, possibilitando que os pacientes sejam acompanhados mensalmente por enfermeira ou médico na Unidade Básica de

Saúde. No entanto, o acompanhamento pode ocorrer no Serviço de Atendimento Especializado, conforme necessidade do paciente e decisão médica.

Para o seguimento farmacoterapêutico de toda a população estudada foram realizadas 69 visitas domiciliares. Um total de 22 (95,6%) indivíduos apresentaram PRMs, destes, 9 (40,9%) apresentaram de 1 a 2 PRMs e 13 (59,1%) 3 ou mais PRMs. Neste estudo, foram identificados 62 PRMs, sendo administração errada do medicamento (33,8%), interação medicamento/nutriente (33,8%) e não adesão (16,1%) os mais evidenciados.

A análise do número de PRMs de acordo com as variáveis estudadas, indicou uma diferença estatística significativa apenas para a variável local de acompanhamento ($p = 0,027$), sendo que 81,8% dos indivíduos atendidos na ESF e 36,4% daqueles acompanhados em um Serviço de Atendimento Especializado apresentaram 3 PRMs ou mais (Tabela 2).

Tabela 2: Distribuição das variáveis estudadas de acordo com o número de PRMs. Rondonópolis, MT. 2019 (n = 22).

Variável	1 a 2 PRMs		3 ou mais PRMs		Valor de p*
	N	%	n	%	
Sexo					
Masculino	8	53,4	7	46,6	0,083
Feminino	1	14,3	6	85,7	
Idade (anos)					
≤ 15	0	0	1	100	0,169
16 a 39	1	50,0	1	50,0	
40 a 59	6	42,9	8	57,1	
≥ 60	2	40,0	3	60,0	
Cor autorreferida					
Branca	0	0	3	100	0,106
Parda	9	52,9	8	47,1	
Preta	0	0	2	100	
Escolaridade (anos de estudo)					
até 4	6	40,0	9	60,0	0,899
5 a 11	3	42,9	4	57,1	
Renda familiar					
Até 1 salário mínimo	3	33,3	6	66,7	0,548
≤ 2 salários mínimos	6	46,2	7	53,8	
Estado civil					
Sem cônjuge	2	28,6	5	71,4	0,421
Com cônjuge	7	46,7	8	53,3	
Contatos intradomiciliares					
Até 3	7	43,8	9	56,2	0,658
4 ou mais	2	33,3	4	66,7	
Local de acompanhamento					
ESF	2	18,2	9	81,8	0,027
SAE	7	63,6	4	36,4	
Comorbidades					
Sim	4	40,0	6	60,0	0,937
Não	5	41,7	7	58,3	

PRMs: Problemas Relacionados a Medicamentos; ESF: Estratégia Saúde da Família; SAE: Serviço de Atendimento Especializado; Qui-quadrado de Pearson*

Fonte: Elaborada pelos autores, 2019.

Dentre os 22 indivíduos que apresentaram PRMs, encontrou-se ainda 33 RNMs, sendo os mais frequentes a inefetividade não quantitativa (66,6%) e a inefetividade quantitativa (27,3%).

Um total de 18 (78,3%) pacientes com hanseníase utilizava outro tipo de medicamento, além da terapia farmacológica da doença. Os medicamentos mais consumidos foram os agentes que atuam no sistema cardiovascular (30,7%) e preparações hormonais sistêmicas (25,6%) (Tabela 3). A prednisona (20,5%) e losartana (10,2%) foram os fármacos mais consumidos.

Tabela 3: Classes medicamentosas utilizadas por pacientes com hanseníase que realizaram o seguimento farmacoterapêutico, segundo a classificação ATC, nível II.

Classe terapêutica	N	%	Total	
			N	%
C – Sistema Cardiovascular			12	30,7
C 03 – Diuréticos	4	10,2		
C 09 – Agentes que agem no sistema renina-angiotensina	5	12,8		
C 10 – Agentes hipolipemiantes	3	7,7		
H – Preparações hormonais sistêmicas			10	25,6
H 02 – Corticoides de uso sistêmico	8	20,5		
H 03 – Terapia para tireóide	2	5,1		
Outros			17	43,7

Fonte: Elaborada pelos autores, 2019.

As intervenções mais executadas foram ajuste no horário de consumir os medicamentos (21,2%), orientações sobre a necessidade de se solicitar ao profissional da saúde hemograma a fim de verificar risco de anemia (21,2%), a importância da realização de exames laboratoriais semestralmente (19,9%), a necessidade da aferição dos níveis glicêmicos (12,1%) e importância da adesão ao tratamento (10,1%). As intervenções foram do tipo verbal farmacêutico-paciente, com 91,3% de aceitação.

Os participantes que aceitaram as intervenções demonstraram boa compreensão e receptividade acerca das orientações propostas. Além das informações relacionadas ao tratamento medicamentoso, os pacientes também foram orientados quanto à patogenia doença, diagnóstico, incapacidades físicas, entre outros.

DISCUSSÃO

Neste estudo, os pacientes com hanseníase eram em sua maioria homens, entre 49 a 59 anos, de cor parda, apresentando baixa renda e baixa escolaridade, possuíam cônjuge e apresentavam até 3 contatos intradomiciliares. O Boletim Epidemiológico, publicado em 2018, que teve como objetivo descrever

o panorama da hanseníase no Brasil, descreveu predomínio de indivíduos do sexo masculino, que autodeclararam cor parda e com baixo nível de escolaridade, indicando ainda que a doença teve proporção crescente com o aumento da idade³.

Em uma pesquisa realizada no estado da Bahia, observou-se maior proporção da hanseníase entre pessoas do gênero masculino, idade entre 30 e 44 anos, de cor parda e analfabetos ou que estudaram até a quarta série incompleta¹⁶. Em um estudo realizado em Campo dos Goytacazes – RJ, com o objetivo de analisar a determinação social da hanseníase, constatou-se prevalência do sexo masculino, adultos, sem cônjuge e de baixa renda⁴. Conhecer o perfil socioeconômico dessa população consiste em uma ferramenta importante para o enfrentamento e controle da doença.

Os PRMs mais frequentes na população estudada foram administração errada do medicamento e interação medicamento/nutriente. Um programa de SF a pacientes portadores de hanseníase em estado reacional tipo 2, que utilizavam o medicamento talidomida identificou que os PRMs mais frequentes foram problema de saúde insuficientemente tratado e probabilidade de reações adversas a medicamentos¹⁷. Um SF para pacientes com hanseníase constatou que o PRM mais comum foi o horário de administração dos fármacos¹². Os PRMs são frequentes, afetam negativamente a qualidade de vida dos pacientes e podem estar relacionados ao próprio medicamento, paciente, prescritor, farmacêutico ou ao sistema de atenção em saúde. A identificação dos PRMs deve ser realizada pela equipe de saúde contribuindo com o sucesso terapêutico¹⁸.

A análise da prevalência de PRMs indicou que os indivíduos acompanhados em um Serviço Especializado apresentaram menor número de PRMs, com significância estatística, quando comparados aqueles atendidos na ESF. O serviço de referência tem como principal objetivo oferecer atenção integral ao paciente com hanseníase, afim de tratar suas complicações ou sequelas, tendo em vista o uso de tecnologias diferenciadas. Este serviço dispõe de equipe multiprofissional habilitada, que acolhe pacientes com intercorrências clínicas, reações adversas ao tratamento, reações hanseníacas, recidivas e necessidade de reabilitação cirúrgica, além de dúvidas no diagnóstico e na conduta⁷. O cuidado à saúde prestado aos pacientes nesse serviço pode resultar em menor ocorrência de PRMs, tendo em vista que a atenção integral a esses pacientes possibilita melhor compreensão acerca da doença, tratamento e cura.

Cabe ressaltar que a ESF é responsável por dispor do tratamento completo para os pacientes com hanseníase. No ato de comparecimento à unidade de saúde, deve ser realizada consulta médica ou

de enfermagem para o monitoramento clínico e terapêutico, com o objetivo de identificar anormalidades clínicas que requeiram intervenção⁷. Vieira et al.¹⁹ evidenciaram que apesar da Atenção Primária à Saúde ser considerada porta de entrada para o SUS, as estratégias para o controle da hanseníase não são efetivamente realizadas nesse âmbito. É fundamental que a interdisciplinaridade e cuidado integral ocorram em todos os níveis de atenção, adequando-se a complexidade e à realidade de cada um deles, contribuindo assim, com a efetivação do Programa de Controle da Hanseníase²⁰.

Em relação aos RNMs, os mais frequentes nos pacientes acompanhados foram inefetividade não quantitativa e inefetividade quantitativa, sendo este último o mais comum no estudo de Silva¹². Vasconcelos et al.¹⁷ constataram que o RNM mais frequente em indivíduos com hanseníase foi a insegurança não quantitativa ao uso de medicamentos, seguido por resultados negativos associados a problemas de saúde não tratados e problemas de saúde associados à não necessidade¹⁷. Reis constatou que todos os usuários de talidomida apresentaram algum tipo de RNM, sendo que os mais comuns estavam relacionados à necessidade e segurança⁸.

Nesse estudo encontrou-se 18 (78,3%) pacientes em uso de outro tipo de medicamento, além da PQT, sendo que o medicamento mais citado foi a prednisona, pertencente à classe de preparações hormonais sistêmicas. Um estudo prévio observou que houve predomínio de uso de anti-inflamatórios não esteroides por pacientes com hanseníase, porém, uma parcela significativa também consumiu corticoides¹⁷. O uso de corticoides justifica-se pela ocorrência de estados reacionais, que são alterações do sistema imunológico que se exteriorizam como manifestações inflamatórias agudas e subagudas, sendo mais frequentes nos pacientes multibacilares. O tratamento pode ser feito com prednisona, podendo ser substituído por dexametasona, para casos específicos e talidomida⁶.

Uma das intervenções mais executadas foi o ajuste no horário de consumir os medicamentos, pois, em muitos casos, o uso dos fármacos em horário inapropriado poderia resultar em interações com outros fármacos e nutrientes, reações adversas, entre outras. Diante disso, fez-se necessário orientá-los

em relação ao uso correto dos medicamentos (dose diária e supervisionada), ingestão dos fármacos preferencialmente, no período da tarde, duas horas após o almoço, de acordo com as Diretrizes do MS⁹.

Outra intervenção frequente nesse SF foi a solicitação de realização de hemograma, para se verificar risco de anemia. A dapsona é responsável pelas reações adversas em grande parte dos pacientes em uso da PQT, sobressaindo a anemia hemolítica e metahemoglobinemia. Santos et al. ao analisarem o perfil de segurança da PQT, verificaram que a anemia foi o efeito adverso mais prevalente²¹. Esta condição pode ser justificada pelo estresse oxidativo, mediado pelo uso da dapsona e a formação de metabólito n-hidroxilado, além de toxicidade dose-dependente, relacionados à anemia hemolítica e metahemoglobinemia, tornando necessária a monitorização terapêutica destes pacientes²².

Entre as limitações deste estudo destaca-se a amostra relativamente pequena, em virtude da dificuldade em localizar os indivíduos em suas residências e escassez de estudos relacionados à temática estudada, o que dificultou a comparabilidade dos estudos e denuncia a importância da realização de pesquisas como esta. É importante apontar ainda as limitações relacionadas ao método utilizado. Embora o método Dáder mostre-se eficiente para a realização do seguimento farmacoterapêutico, o mesmo não foi utilizado com o objetivo de avaliar os resultados concernentes ao seguimento, tendo em vista a impossibilidade na mensuração de resultados clínicos, também, o seguimento foi realizado apenas com a participação do profissional farmacêutico, não havendo entendimento de outros profissionais quanto aos PRMs e RNMs. Com relação a escala de adesão terapêutica de Morisky-Green, por se tratar de um método que utiliza o auto relato, pode ter ocorrido subestimação do número de pacientes não aderentes.

O método de Dáder foi útil para a realização do SF de pacientes com hanseníase e possibilitou a identificação de uma alta prevalência de PRMs e RNMs na população estudada. Esse método poderá contribuir com a promoção do uso racional de medicamentos. Pesquisas futuras que visem mensurar as intervenções farmacêuticas devem ser realizadas, a fim de verificar o impacto do SF no sucesso terapêutico e qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Rodrigues RN. *Análise espacial da hanseníase no município de Belo Horizonte e sua relação com o Índice de Vulnerabilidade da Saúde*. Belo Horizonte. Dissertação [Mestrado em Enfermagem] – Universidade Federal de Minas Gerais; 2015.
2. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. *Guia Prático sobre a Hanseníase*. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2017.
3. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. *Boletim Epidemiológico: Hanseníase 2018*. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2018.

4. Lopes VAS, Rangel EM. Hanseníase e vulnerabilidade social: uma análise do perfil socioeconômico de usuários em tratamento irregular. *Saúde Debate*. 2014;38(103):817-29.
5. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde [Internet]. Brasília, DF: DATASUS [acesso em 15 jun 2019]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/dhdat.exe?hanseníase/hantfmt.def>.
6. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. *Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da Hanseníase como problema de saúde pública: manual técnico-operacional*. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2016.
7. Mato Grosso, Secretaria de Estado de Saúde. *Plano estratégico de enfrentamento da hanseníase em Mato Grosso*. Cuiabá: Secretaria de Estado de Saúde; 2018.
8. Reis BC. *Seguimento farmacoterapêutico com usuários de talidomida atendidos pelo hospital universitário de Brasília (HUB)*. Ceilândia. Monografia [Graduação em Farmácia] – Universidade de Brasília; 2013.
9. Organización Panamericana de la Salud. El papel del farmacéutico en el sistema de atención de salud: informe de la reunión de la OMS, Tokio, Japón, 31 de agosto al 3 de septiembre de 1993. Buenas Prácticas de Farmácia: Normas de Calidad de los Servicios Farmacéuticos. La Declaración de Tokio – Federación Internacional Farmacéutica. Washington, DC: PAHO; 1995.
10. Ivama AM, Noblat L, Castro MS, Oliveira NVBV, Jaramillo NM, Rech N. *Consenso brasileiro de atenção farmacêutica: proposta*. Brasília, DF: Organização Pan-Americana da Saúde; 2002.
11. Hernández DS, Castro MMS, Dáder MJF. *Método Dáder: manual de seguimento farmacoterapêutico*. 3. ed. Alfenas: Ufal; 2009.
12. Silva AS. A importância da Farmácia Clínica no acompanhamento dos pacientes com hanseníase em uma Unidade Básica de Saúde. *Hansen Int*. 2015;40(1):9-16.
13. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67-74.
14. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. *Guidelines for ATC classification and DDD assignment*. 3. ed. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; 2000.
15. Conselho Nacional de Saúde (Brasil). Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. *Diário Oficial da União*. 13 jun. 2013; Seção 1:59-62.
16. Souza EA, Ferreira AF, Boigny RN, Alencar CH, Heukelbach J, Martins-Melo FR, et al. Hanseníase e gênero no Brasil: tendências em área endêmica da região Nordeste, 2001-2014. *Rev Saúde Pública*. 2018;52:20.
17. Vasconcelos RLH, Santos WRP, Sousa AML, Leal LHC, Rezende Júnior LM, Reis JAS, et al. Seguimento farmacoterapêutico de pacientes em tratamento com talidomida em um centro especializado em hanseníase. *Sci Med*. 2017;27(4):ID27342.
18. Silva AF, Abreu CRO, Barbosa EMS, Raposo NRB, Chicourel EL. Problemas relacionados aos medicamentos em idosos fragilizados da Zona da Mata Mineira, Brasil. *Rev Bras Geriatr Gerontol*. 2013;16(4):691-704.
19. Vieira NF, Rodrigues RN, Niitsuma ENA, Lanza FM, Lana FCF. Avaliação da atenção primária: comparativo entre o desempenho global e as ações de hanseníase. *Rev Enferm Cent Oeste Min*. 2019;9:e2896.
20. Lana FCF, Davi RFL, Lanza FM, Amaral EP. Detecção da hanseníase e Índice de Desenvolvimento Humano dos municípios de Minas Gerais, Brasil. *Rev Eletrônica Enferm*. 2009;11(3):539-44.
21. Santos, CJ. *Análise do perfil de segurança do tratamento para hanseníase em um hospital universitário de Salvador, Bahia*. Porto Alegre. Dissertação [Mestrado em Farmácia] – Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2016.
22. Schalcher TR, Borges RS, Coleman MD, Batista Júnior J, Salgado CG, Vieira JLF, et al. Clinical oxidative stress during leprosy multidrug therapy: impact of dapson oxidation. *PLoS One*. 2014;9(1):e85712.

Recebido: 31 mar, 2021

Aceito: 09 out, 2021

A₃ RECEPTOR AGONIST MODULATES IL-1 β HIPPOCAMPUS LEVELS IN A RAT MODEL OF NEUROPATHIC PAIN

Stefania Giotti Cioato^{1,2,3} , Liciane Fernandes Medeiros^{1,2,3,4} ,
Bettega Costa Lopes^{1,2,3} , Helouise Richardt Medeiros^{1,2,5} ,
Wolnei Caumo⁵ , Rafael Roesler^{3,5,6} , Iraci LS Torres^{1,3,5} 

ABSTRACT

Clin Biomed Res. 2022;42(2):128-134

1 Laboratório de Farmacologia da Dor e Neuromodulação: Investigações Pré-clínicas, Centro de Pesquisa Experimental (CPE), Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil.

2 Unidade de Experimentação Animal, Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação, HCPA, Porto Alegre, RS, Brazil.

3 Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Farmacologia e Terapêutica, Instituto de Ciências Básicas da Saúde (ICBS), UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil.

4 Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento Humano, Universidade La Salle, Canoas, RS, Brazil.

5 Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil.

6 Cancer and Neurobiology Laboratory, Experimental Research Center, HCPA, Porto Alegre, RS, Brazil

Autor correspondente:

Iraci L. S. Torres
iltorres@hcpa.edu.br
Laboratório de Farmacologia da Dor e Neuromodulação:
Investigações Pré-clínicas
Centro de Pesquisa Experimental -
CPE, Hospital de Clínicas de
Porto Alegre (HCPA)
Rua Ramiro Barcelos, 2350.
90035-007 - Porto Alegre, RS, Brazil.
Phone: 00 55 51 3359 8937

Introduction: Considering the lack of specific treatments for neuropathic pain, this study aimed to evaluate the effect of a single dose of adenosine A₃ receptor IB-MECA on inflammatory and neurotrophic parameters in rats subjected to a neuropathic pain model.

Methods: 64 adult male Wistar rats were used. Neuropathic pain was induced by chronic constriction injury (CCI) of the sciatic nerve and the treatment consisted of a 0.5 μ mol/kg dose of IB-MECA, a selective A₃ adenosine receptor agonist, dissolved in 3% DMSO; vehicle groups received DMSO 3% in saline solution, and morphine groups received 5 mg/kg. Cerebral cortex and hippocampus IL-1 β , BDNF, and NGF levels were determined by Enzyme-Linked Immunosorbent assay.

Results: The main outcome was that a single dose of IB-MECA was able to modulate the IL-1 β hippocampal levels in neuropathic pain induced by CCI and the DMSO increased IL-1 β and NGF hippocampal levels in sham-operated rats. However, we did not observe this effect when the DMSO was used as vehicle for IB-MECA, indicating that IB-MECA was able to prevent the effect of DMSO.

Conclusions: Considering that the IL-1 β role in neuropathic pain and the contributions of the hippocampus are well explored, our result corroborates the relationship between the A₃ receptor and the process of chronic pain maintenance.

Keywords: Adenosine A₃ receptor; Cytokine; DMSO; IB-MECA; Neuropathic pain; Neurotrophin; Rats.

INTRODUCTION

Neuropathic pain is characterized by pain in the absence of harmful stimuli resulting from an injury or dysfunction of the somatosensory nervous system¹. This chronic pain leads to several clinical problems since it is generally refractory to current treatments given that many changes in pain pathways are responsible for maintaining symptoms in neuropathic pain^{2,3}. In this context, the role of supraspinal circuits in this condition has been investigated, especially the relationship between hippocampal and cortical processes and the dysfunction in neuro-glial communication⁴⁻⁶.

Pronociceptive factors—such as cytokines and neurotrophic factors—were reported as mediators of the perpetuation of neuropathic pain^{3,7}. Interleukin-1 beta (IL-1 β), a pro-inflammatory cytokine released from glial cells, has been implicated in the induction and maintenance of neuropathic pain^{4,8,9}. Meanwhile, the neurotrophins Nerve Growth Factor (NGF) and Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) have been studied as major mediators of neuropathic pain, with an ambiguous role in the cause and maintenance of this condition^{10,11}.

Considering the lack of specific and precise treatments for neuropathic pain, different targets have been studied in the last years¹². The adenosine molecule mediates a huge number of the pathophysiological states via its interaction with four subtypes of G-protein-coupled receptors: A₁, A_{2A}, A_{2B}, and A₃¹³⁻¹⁶.

Regarding A₃ adenosine receptor, studies showed its expression in several structures of the central nervous system (CNS), such as glial cells, peripheral sensory neurons, and hippocampal neurons¹⁷⁻¹⁹. Some experimental models have reported the antinociceptive role of this receptor in neuropathic pain²⁰⁻²³. However, the mechanisms and pathways involved in the antinociceptive effects of A₃ receptor activation are still poorly described. Thus, in this study, we evaluated the effect of a single dose of N6-(3-iodobenzyl) adenosine-5'-methyluronamide (IB-MECA), a selective A₃ adenosine receptor agonist, in the inflammatory and neurotrophic parameters of rats subjected to a neuropathic pain model.

METHODS

Animals

A total of 64 adult male Wistar rats (55–65 days old; weight 200–250 g) were used. The number of animals was calculated as eight rats per group to determine a difference between the variables of 1.5 standard deviation and $\alpha = 0.05$ ²⁴⁻²⁶. The animals were housed in groups of three per polypropylene cage (49 cm x 34 cm x 16 cm) with a sawdust-covered floor in a controlled environment ($22 \pm 2^\circ\text{C}$) under a standard 12h light-dark cycle, with water and chow (Nuvital, Porto Alegre, Brazil) *ad libitum*. All experiments and procedures were approved by the Institutional Animal Care and Use Committee (of GPPG-HCPA protocol No. 2018-0377) and performed according to the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, 8th ed. The experimental protocol complied with the ethical and methodological standards of the ARRIVE guidelines²⁷.

Experimental design

The rats were acclimated to the maintenance room for two weeks before the experiment. Rats were randomized into eight experimental groups: sham-pain; sham-pain + vehicle; sham-pain + morphine; sham-pain + IB-MECA treatment; pain; pain + vehicle; pain + morphine; and pain + IB-MECA treatment. Randomization was performed using weight and paw withdrawal latency measured with the Hot Plate test to ensure that all rats had similar nociceptive behavior. The rats were euthanized around six hours after treatment; cerebral cortices and hippocampi were collected for further analyses of IL-1 β , NGF, and BDNF. For all procedures, investigators were blinded to avoid and to prevent bias.

Neuropathic pain model

For neuropathic pain, chronic constriction injury (CCI) of the sciatic nerve previously described by Bennett & Xie and adapted by Cioato et al. was

adopted^{28,29}. Rats were anesthetized with isoflurane (5% for induction, 2.5% for maintenance); the left thigh was trichotomized and skin antisepsis was performed with iodine alcohol. After skin incision, the common sciatic nerve was exposed, three ligatures separated by a 1-mm interval were tied using Vicryl 4.0 and the skin was sutured using Mononylon 4.0 thread. The same investigator performed the ligatures in all rats to ensure an equal level of constriction, which reduced but did not interrupt epineural circulation. The sham groups rats were anesthetized and the sciatic nerve was similarly exposed to the CCI model, but not ligated. After surgery and anesthetic recovery, the animals were placed into their home cages, where they remained until the day of death. All rats subjected to CCI received tramadol 5 mg/kg intraperitoneally for immediate analgesia, and at every 12 hours for 2 days³⁰.

Pharmacological treatment

The treatment protocol consisted of a 0.5 $\mu\text{mol/kg}$ intraperitoneal (ip.) dose of a selective A₃ adenosine receptor agonist N6-(3-iodobenzyl) adenosine-5'-methyluronamide (IB-MECA) dissolved in 3% Dimethyl sulfoxide (DMSO) and administered by ip. injection 15 days after the neuropathic pain induction by CCI model^{20,31}. The animals in vehicle groups received one dose of DMSO 3% in saline solution intraperitoneally. The gold standard of analgesia used in the positive control group was one dose of morphine 5 mg/kg ip^{32,33}.

Tissue collection

Rats were euthanized by decapitation six hours after the single dose of IB-MECA. The cerebral cortex and hippocampus were collected and frozen at -80°C until the assays were performed.

Neurochemical assays

The levels of IL-1 β , NGF, and BDNF in the cerebral cortex and hippocampus were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using monoclonal antibodies for each cytokine and neurotrophin (R&D Systems, Minneapolis, United States) according to the manufacturer's protocol. Optical density was measured by an ELISA reader at 450 nm wavelength. Total protein was measured by the Bradford method using bovine serum albumin as the standard³⁴. Data were expressed in picograms per milligram (pg/mg) of protein.

Statistical Analysis

Data were expressed as mean $\pm$ standard error of the mean (SEM). Significance was established at $p \leq 0.05$. A two-way analysis of variance (ANOVA) was performed, followed by a Bonferroni post-hoc test to compare all groups considering pain and treatment

as independent factors. The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 26.0 for Windows was used for statistical analysis.

RESULTS

Regarding IL-1 β cerebral cortex levels, the pain model induced an increase in this cytokine level in comparison to sham groups (two-way ANOVA/ Bonferroni, $F_{(1,62)} = 10.550$, $p < 0.05$). However, we observed no effects of treatment or interaction between the pain model and treatment in this structure (two-way ANOVA/ Bonferroni, $F_{(3,62)} = 0.146$ and $F_{(3,62)} = 1.852$ respectively, $p > 0.05$) (Figure 1, panel A).

Meanwhile, regarding the IL-1 β hippocampal levels, we observed an interaction between pain model and treatment (two-way ANOVA/ Bonferroni, $F_{(3,62)} = 5.595$, $p < 0.05$). We found an increase in the IL-1 β hippocampal levels induced by DMSO in the sham group when compared to the pain group, and the IB-MECA treatment reverted this effect. Additionally, the IB-MECA treatment increases the IL-1 β levels in the pain group when compared to the sham group. We did not observe the effect of pain or treatment when analyzed separately in this structure (two-way ANOVA/ Bonferroni, $F_{(1,62)} = 0.070$ and $F_{(3,62)} = 2.694$ respectively, $p > 0.05$).

Regarding NGF levels, we found no main effect of pain model or treatment in the cerebral cortex (two-way ANOVA/ Bonferroni, $F_{(1,62)} = 1.333$ and

$F_{(3,62)} = 0.503$, respectively, $p > 0.05$). Furthermore, we observed no interaction between the pain model and treatment in this structure (two-way ANOVA/ Bonferroni, $F_{(3,62)} = 0.276$, $p > 0.05$) (Figure 2, panel A).

On the other hand, there were changes in the hippocampal NGF levels with the treatment. We observed an increase in NGF levels in the structure induced by the vehicle (DMSO) administration when compared to the animals that did not receive any treatment (two-way ANOVA/ Bonferroni, $F_{(3,62)} = 4.291$, $p < 0.05$). Furthermore, the IB-MECA was able to revert this increased level in the sham group. We observe no effects of the pain model, and no interaction was found between the pain model and treatment in this structure (two-way ANOVA/ Bonferroni, $F_{(1,62)} = 1.728$ and $F_{(3,62)} = 2.532$, respectively, $p > 0.05$) (Figure 2, panel B).

Regarding BDNF levels, we found no effects of pain model and treatment in both analyzed structures: cerebral cortex (two-way ANOVA/ Bonferroni, $F_{(1,62)} = 0.308$ and $F_{(3,62)} = 1.498$ respectively, $p > 0.05$) and hippocampus (two-way ANOVA/ Bonferroni, $F_{(1,62)} = 1.508$ and $F_{(3,62)} = 1.592$ respectively, $p > 0.05$). Furthermore, there was no interaction between the pain model and treatment neither in the cerebral cortex (two-way ANOVA/ Bonferroni, $F_{(3,62)} = 363$, $p > 0.05$) nor in the hippocampus (two-way ANOVA/ Bonferroni, $F_{(3,62)} = 256$, $p > 0.05$) (Figure 3, panel A and B).

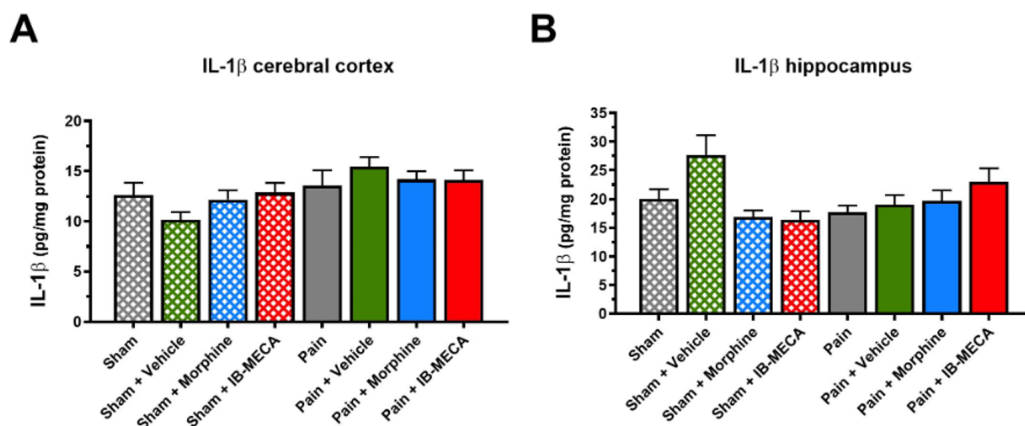


Figure 1: Effect of a single administration of IB-MECA on IL-1 β levels in the cerebral cortex and hippocampus of rats subjected to neuropathic pain model. Panel A: IL-1 β levels in the cerebral cortex (pain effect, two-way ANOVA/Bonferroni, $p < 0.05$). Panel B: IL-1 β levels in the hippocampus (pain and treatment interaction, two-way ANOVA/Bonferroni, $p < 0.05$). Data are expressed as mean $\pm$ standard error of the mean (SEM) of pg of IL-1 β /mg protein; $n = 7-8$ animals per group.

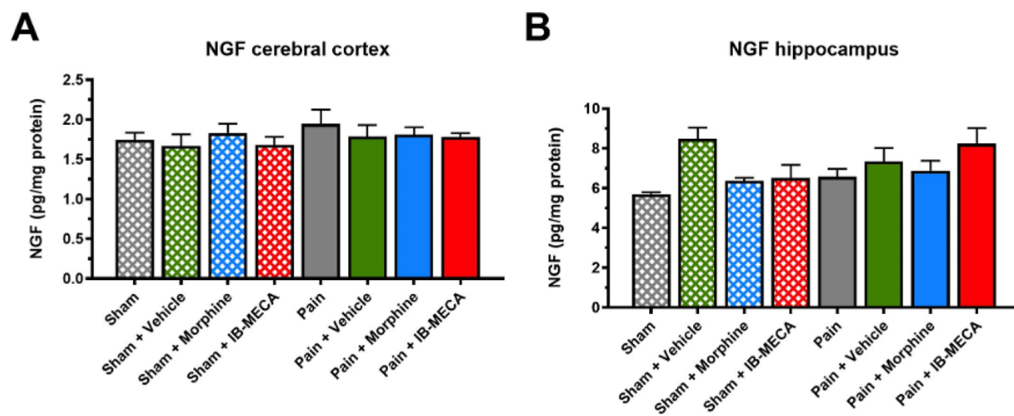


Figure 2: Effect of a single administration of IB-MECA on NGF levels in cerebral cortex and hippocampus of rats subjected to neuropathic pain model. Panel A: NGF levels in the cerebral cortex (no effects, two-way ANOVA/SNK, $p > 0.05$). Panel B: NGF levels in the hippocampus (treatment effect, two-way ANOVA/Bonferroni, $p < 0.05$). Data are expressed as mean $\pm$ standard error of the mean (SEM) of NGF levels (pg/mg protein); $n = 7-8$ animals per group.

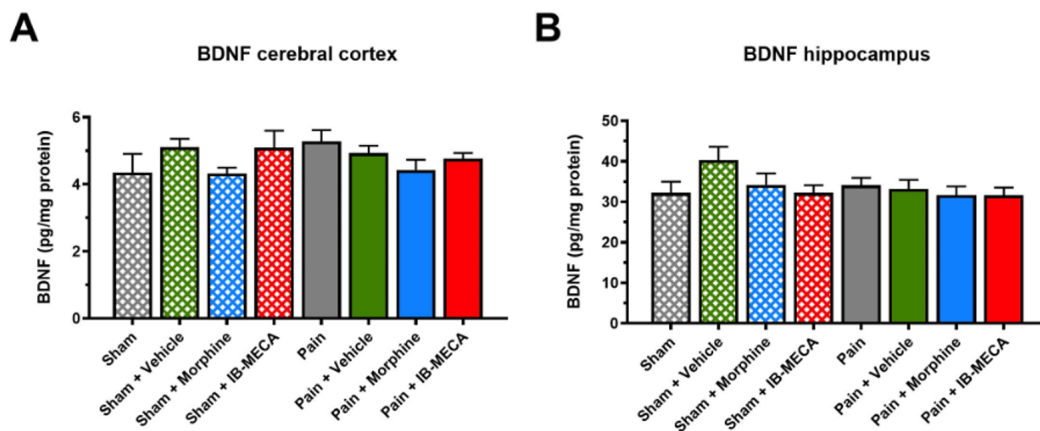


Figure 3: Effect of a single administration of IB-MECA on BDNF levels in cerebral cortex and hippocampus subjected to neuropathic pain model. Panel A: BDNF levels in the cerebral cortex (no effects, two-way ANOVA/Bonferroni, $p > 0.05$). Panel B: BDNF levels in the hippocampus (no effects, two-way ANOVA/Bonferroni, $p > 0.05$). Data are expressed as the mean $\pm$ standard error of the mean (S.E.M.) of BDNF levels (pg/mg of protein); $n = 7-8$ animals per group.

DISCUSSION

Our key finding was that a single dose of A3 adenosine receptor agonist—IB-MECA—was able to modulate the IL-1 β hippocampus levels in neuropathic pain induced by chronic constriction injury (CCI) in rats. Furthermore, the DMSO alone increased IL-1 β and NGF hippocampus levels in sham animals; however, this effect was not observed when DMSO was associated as vehicle to IB-MECA, indicating that IB-MECA prevented DMSO effect. Note that, this study used only a single dose of IB-MECA, which may be insufficient to provide substantial changes in the IL-1 β and NGF cerebral cortex levels, and NGF hippocampus levels. Regarding neuropathic pain model, the CCI model increased the IL-1 β cerebral cortex levels. Several studies have been

approaching the mechanisms of CCI neuropathic pain concerning pro-inflammatory cytokines, like IL-1 β , IL-6, and TNF- α ^{3,24,25}. In our study, we found that the IL-1 β cerebral cortex levels were increased by the pain model in comparison with the sham groups. Two studies using the same CCI model employed in our study showed increased IL-1 β cerebral cortex levels in animals subjected to neuropathic pain at distinct time points of evaluation^{26,28}. On the other hand, a study conducted by Apkarian et al. did not show endogenous modifications in supraspinal sites (brainstem and prefrontal cortex) induced by the CCI model over the IL-1 β levels evaluated 10 and 24 days after the injury. However, the same study verified changes in IL-1 β levels induced by the spared nerve injury model, suggesting the involvement of

this cytokine in the maintenance of neuropathic pain across supraspinal brain regions. Therefore, the causal and temporal relationship between the brain and the IL-1 β levels seems to be dynamic and dependent on the primary nerve injury⁹.

Based on the wide range of mechanisms and biomarkers linked to neuropathic pain maintenance, the A₃ receptor emerges as a proper target for antinociceptive outcomes, since it is present in supraspinal structures modulating chemokine release activity in astrocytes and microglial cells, as well as decreasing the neuronal excitability, thus reducing neuronal inflammation^{22,35,36}. Therefore, our study demonstrates that a single dose of IB-MECA can modulate hippocampal IL-1 β levels in the neuropathic pain state, which could induce different CNS responses to the neuropathic pain maintenance process. To our knowledge, few studies characterize the intrinsic mechanism of IB-MECA as anti-inflammatory. A chloride analogue of IB-MECA (Cl-IB-MECA) showed inhibition of pro-inflammatory cytokine expression by modulating Phosphoinositide 3-kinases/ Protein kinase B (PI3K/Akt) and Nuclear Factor – Kappa B (NF- κ B) signaling pathways in macrophage cells³⁷. Despite contradictory effects, the role of IL-1 β at the peripheral site is well understood; however, studies have highlighted the limitation of the inflammatory paradigm and suggested non-immunological functions of IL-1 in the CNS, for example in Alzheimer's disease and chronic unpredictable depressive-like behavior induced by stress³⁸.

Interestingly, the hippocampus composes the limbic system, providing spatial and contextual memory, and is activated in the presence of persistent nociceptive input, such as neuropathic pain. The limbic circuitry can modulate the cortex by producing functional and anatomical changes, and IL-1 β partially regulates synaptic plasticity in the hippocampus³⁹⁻⁴². Thus, del Rey et al. demonstrated that neuropathic pain could interfere with cytokine interactions in the hippocampus and showed the correlation between hippocampal IL-1 β expression and nociceptive behavior⁴. Therefore, this IL-1 β modulation induced by IB-MECA in the CCI model may correlate with disruptions of hippocampal function; however, this conclusion is limited, requiring further studies to clarify the hypothesis.

Previously, our research group reported that an IB-MECA single dose promotes antinociceptive effects in chronic inflammatory pain and neuropathic pain and these results may not be related to the cytokine expression in the spinal cord and brainstem. On the other hand, the same study showed an increase in brainstem BDNF levels in the CCI model, which was reversed by IB-MECA²³. The BDNF role in the functional and structural synaptic plasticity and, consequently, the microglia, may be implicated in synaptic remodeling induced by neuropathic pain⁴³.

Also, Terayama et al. showed that the A₃ receptor activation could attenuate the microglial activation, decreasing the BDNF release⁴⁴. Regardless of the presumed involvement of hippocampal and cortical BDNF between this pain model and the A₃ receptor agonism, our study failed to show the association between the process by this neurotrophin and the hippocampal and cortical NGF levels, at least in the two specific structures assessed. Thus, considering the complexity linked to neuropathic pain and its potential relationship with adenosine A₃ receptors, it is essential to investigate the wide-ranging structures and biochemical markers involved in this course.

Finally, our data showed that an IB-MECA single dose prevented DMSO-induced increases in hippocampal NGF and IL-1 β levels. Several studies have used DMSO as an IB-MECA or Cl-IB-MECA vehicle for *in vitro* and *in vivo* administration without effects of this substance^{20,45-47}. Regarding our data, it is noteworthy that the DMSO-induced changes were state-dependent since this was observed only in the sham group, which may be related to the potential effects of DMSO on biochemical pathways involved in inflammation, even in naive animals, despite that its effects depend on the administration route, such as orally, at the injury site, or intraperitoneally⁴⁸. Considering that these changes were observed only in the sham groups, we can suggest that the concentration used in this study may not promote an expressive effect on the inflammation process induced by the CCI model, ruling out the vehicle-induced bias in the pain groups.

The effects of IB-MECA may be linked to A₃ receptor expression, but its influence on inflammation is unclear. The presence of A₃ receptors in the rat's hippocampal neurons, astrocytes, and microglia has been previously reported^{19,49}. In this context, the effects of A₃ receptor agonism by modulation of supraspinal neuroinflammatory processes is a strong hypothesis to explain the reversion of DMSO-induced effects in sham groups^{44,50}. Notably, although DMSO is a frequently used organic solvent, the immunomodulatory effects induced by this substance have not been thoroughly studied²⁷.

In brief, our study showed the modulation of IL-1 β hippocampal levels induced by a single dose of IB-MECA in chronic neuropathic pain. Considering that the literature broadly explores the role of IL-1 β in neuropathic pain and the contributions of the hippocampus, our result corroborates the relationship between the A₃ receptor and the chronic pain maintenance process, mainly in the CCI of the sciatic nerve. However, we failed to demonstrate the effects of A₃ receptor agonism in this neuropathic pain model regarding neurotrophins expression. It is noteworthy that this study used only one dose of IB-MECA in neuropathic pain, which may be

insufficient to provide substantial changes in the levels of cytokine and neurotrophin, especially in CNS structures. Nevertheless, we considered this to be the first step before repeated administration. Also, we ruled out hormonal interference, since we only assessed the outcomes in male rats, which can be considered a limitation of this study. Therefore, our results reinforce that the development of treatments for neuropathic pain requires a better understanding of the cascade of phenomena involved in nerve injury.

Conflict of Interest

All authors declare no financial or commercial interests in the study outcome.

Availability of Data and Material

The authors will provide the raw data supporting this manuscript conclusions to any qualified researcher, without undue reservation.

REFERENCES

- Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage. *Annu Rev Neurosci*. 2009;32:1-32.
- Baron R. Mechanisms of Disease: neuropathic pain – a clinical perspective. *Nat Clin Pract Neurol*. 2006;2(2):95-106.
- Clark AK, Old EA, Malcangio M. Neuropathic pain and cytokines: current perspectives. *J Pain Res*. 2013;6:803-14.
- Del Rey A, Yau HJ, Randolph A, Centeno MV, Wildmann J, Martina M, et al. Chronic neuropathic pain-like behavior correlates with IL-1 β expression and disrupts cytokine interactions in the hippocampus. *Pain*. 2011;152(12):2827-35.
- Watkins LR, Maier SF. Glia: a novel drug discovery target for clinical pain. *Nat Rev Drug Discov*. 2003;2:973-85.
- Apkarian VA, Hashmi JA, Baliki MN. Pain and the brain: specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain. *Pain*. 2011;152(3 Suppl):S49-64.
- Khan N, Smith MT. Neurotrophins and neuropathic pain: Role in pathobiology. *Molecules*. 2015;20(6):10657-88.
- Ren K, Torres R. Role of interleukin-1 β during pain and inflammation. *Brain Res Rev*. 2009;60(1):57-64.
- Apkarian AV, Lavarello S, Randolph A, Berra HH, Chialvo DR, Besedovsky HO, del Rey A. Expression of IL-1 β in supraspinal brain regions in rats with neuropathic pain. *Neurosci Lett*. 2006;407(2):176-81.
- Siniscalco D, Giordano C, Rossi F, Maione S, Novellis V. Role of neurotrophins in neuropathic pain. *Curr Neuropharmacol*. 2011;9:523-9.
- Pezet S, McMahon SB. Neurotrophins: mediators and modulators of pain. *Annu Rev Neurosci*. 2006;29:507-38.
- Cohen SP, Mao J. Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. *BMJ*. 2014;348:f7656.
- Lapa FR, Macedo Júnior SJ, Júnior M, Cerutti ML, Santos ARS. Pharmacology of Adenosine Receptors and Their Signaling Role in Immunity and Inflammation. In: Gowder SJT, editor. *Pharmacology and Therapeutics*. Rijeka: InTech; 2014. p. 57206.
- Gessi S, Merighi S, Varani K, Leung E, Mac Lennan S, Borea PA. The A3 adenosine receptor: An enigmatic player in cell biology. *Pharmacol Ther*. 2008;117(1):123-40.
- Klotz KN. A3 Adenosine Receptors from Cell Biology to Pharmacology and Therapeutics. In: Borea PA, editor. *A3 Adenosine Receptors from Cell Biology to Pharmacology and Therapeutics: from Cell Biology to Pharmacology and Therapeutics*. New York: Springer; 2010. p. 61-73.
- Burnstock G, Krügel U, Abbracchio MP, Illes P. Purinergic signalling: From normal behaviour to pathological brain function. *Prog Neurobiol*. 2011;95(2):229-74.
- Abbracchio MP, Rainaldi G, Giammarioli AM, Ceruti S, Brambilla R, Cattabeni F, et al. The A3 adenosine receptor mediates cell spreading, reorganization of actin cytoskeleton, and distribution of Bcl-XL: studies in human astrogloma cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997;241(2):297-304.
- Ru F, Surdenikova L, Brozmanova M, Kollarik M. Adenosine-induced activation of esophageal nociceptors. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011;300(3):G485-93.
- Lopes LV, Rebola N, Pinheiro PC, Richardson PJ, Oliveira CR, Cunha RA. Adenosine A3 receptors are located in neurons of the rat hippocampus. *Neuroreport*. 2003;14(12):1645-8.
- Chen Z, Janes K, Chen C, Doyle T, Bryant L, Tosh DK, et al. Controlling murine and rat chronic pain through A3 adenosine receptor activation. *FASEB J*. 2012;26(5):1855-65.
- Janes K, Symons-Liguori AM, Jacobson KA, Salvemini D. Identification of A3 adenosine receptor agonists as novel non-narcotic analgesics. *Br J Pharmacol*. 2016;173(8):1253-67.
- Wahlman C, Doyle TM, Little JW, Luongo L, Janes K, Chen Z, et al. Chemotherapy-induced pain is promoted by enhanced spinal adenosine kinase levels through astrocyte-dependent mechanisms. *Pain*. 2018;159(6):1025-34.
- Cioato SG, Medeiros LF, Lopes BC, Souza A, Medeiros HR, Assumpção JAF, et al. Antinociceptive and neurochemical effects of a single dose of IB-MECA in chronic pain rat models. *Purinergic Signal*. 2020;16(4):573-84.
- Torres IL, Buffon A, Dantas G, Fürstenau CR, Böhmer AE, Battastini AM, et al. Chronic stress effects on adenine nucleotide hydrolysis in the blood serum and brain structures of rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2002;74(1):181-6.
- Torres ILS, Gamaro GD, Silveira-Cucco SN, Michalowski MB, Correa JB, Perry MLS, Dalmaz C. Effect of acute and repeated restraint stress on glucose oxidation to CO₂ in hippocampal and cerebral cortex slices. *Braz J Med Biol Res*. 2001;34(1):111-6.

26. Torres ILS, Cucco SN, Bassani M, Duarte MS, Silveira PP, Vasconcellos AP, et al. Long-lasting delayed hyperalgesia after chronic restraint stress in rats-effect of morphine administration. *Neurosci Res*. 2003;45(3):277-83.
27. Huang SH, Wu CH, Chen SJ, Sytwu HK, Lin GJ. Immunomodulatory effects and potential clinical applications of dimethyl sulfoxide. *Immunobiology*. 2020;225(3):151906.
28. Bennett GJ, Xie YK. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain*. 1988;33(1):87-107.
29. Cioato SG, Medeiros LF, Marques Filho PR, Vercelino R, Souza A, Scarabelot VL, et al. Long-lasting effect of transcranial Direct Current Stimulation in the reversal of hyperalgesia and cytokine alterations induced by the neuropathic pain model. *Brain Stimul*. 2016;9(2):209-17.
30. Guzman-silva MA, Pollastri CE, Augusto J et al (2008) Tramadol minimizes potential pain during post-oophorectomy in Wistar rats. *AATEX* 14, 91-92.
31. Müller CE, Jacobson KA. Recent developments in adenosine receptor ligands and their potential as novel drugs. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1808(5):1290-308.
32. Rozisky JR, Dantas G, Adachi LS, Alves VS, Ferreira MB, Sarkis JJ, Torres ILS. Long-term effect of morphine administration in young rats on the analgesic opioid response in adult life. *Int J Dev Neurosci*. 2008;26(6):561-5.
33. Torres I, Cucco SNS, Bassani M et al (2003) Long-lasting delayed hyperalgesia after chronic restraint stress in rats— effect of morphine administration. *Neurosci Res* 45:277–283.
34. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem*. 1976;72:248-54.
35. Boison D, Chen JF, Fredholm BB. Adenosine signaling and function in glial cells. *Cell Death Differ*. 2010;17(7):1071-82.
36. Shaw S, Uniyal A, Gadepalli A, Tiwari V, Belinskaia DA, Shestakova NN, et al. Adenosine receptor signalling: Probing the potential pathways for the ministration of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol*. 2020;889:173619.
37. Lee HS, Chung HJ, Lee HW, Jeong LS, Lee SK. Suppression of inflammation response by a novel A₃ adenosine receptor agonist thio-Cl-IB-MECA through inhibition of Akt and NF-κB signaling. *Immunobiology*. 2011;216(9):997-1003.
38. Liu X, Quan N. Microglia and CNS interleukin-1: Beyond immunological concepts. *Front Neurol*. 2018;9:8.
39. Avital A, Goshen I, Kamsler A, Segal M, Iverfeldt K, Richter-Levin G, Yirmiya R. Impaired interleukin-1 signaling is associated with deficits in hippocampal memory processes and neural plasticity. *Hippocampus*. 2003;13(7):826-34.
40. Bianchi M, Dib B, Panerai AE. Interleukin-1 and nociception in the rat. *J Neurosci Res*. 1998;53(6):645-50.
41. McCarberg B, Peppin J. Pain Pathways and Nervous System Plasticity: Learning and Memory in Pain. *Pain Med*. 2019;20(12):2421-37.
42. Tyrtshnaia A, Manzhulo I, Kipyushina Y, Ermolenko E. Neuroinflammation and adult hippocampal neurogenesis in neuropathic pain and alkyl glycerol ethers treatment in aged mice. *Int J Mol Med*. 2019;43(5):2153-63.
43. Tozaki-Saitoh H, Tsuda M. Microglia-neuron interactions in the models of neuropathic pain. *Biochem Pharmacol*. 2019;169:113614.
44. Terayama R, Tabata M, Maruhama K, Iida S. A3 adenosine receptor agonist attenuates neuropathic pain by suppressing activation of microglia and convergence of nociceptive inputs in the spinal dorsal horn. *Exp Brain Res*. 2018;236(12):3203-13.
45. Galal A, El-Bakly WM, Al Haleem EN, El-Demerdash E. Selective A3adenosine receptor agonist protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016;77(2):309-22.
46. Ren T, Qiu Y, Wu W, Feng X, Ye S, Wang Z, et al. Activation of Adenosine A3 Receptor Alleviates TNF-α-Induced Inflammation through Inhibition of the NF-κB Signaling Pathway in Human Colonic Epithelial Cells. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:818251.
47. Ren TH, Lv MM, An XM, Leung WK, Seto WK. Activation of adenosine A3 receptor inhibits inflammatory cytokine production in colonic mucosa of patients with ulcerative colitis by down-regulating the nuclear factor-kappa B signaling. *J Dig Dis*. 2019;21(1):38-45.
48. Colucci M, Maione F, Bonito MC, Piscopo A, Di Giannuario A, Pieretti S. New insights of dimethyl sulphoxide effects (DMSO) on experimental in vivo models of nociception and inflammation. *Pharmacol Res*. 2008;57(6):419-25.
49. Ohsawa K, Sanagi T, Nakamura Y, Suzuki E, Inoue K, Kohsaka S. Adenosine A3 receptor is involved in ADP-induced microglial process extension and migration. *J Neurochem*. 2012;121(2):217-27.
50. Little JW, Ford A, Symons-Liguori AM, Chen Z, Janes K, Doyle T, et al. Endogenous adenosine A3 receptor activation selectively alleviates persistent pain states. *Brain*. 2015;138(Pt 1):28-35.

Received: July 12, 2021

Accepted: Feb 8, 2022

IMPACTO DA PANDEMIA SOBRE MUDANÇAS ALIMENTARES DE PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

THE IMPACT OF THE PANDEMIC ON FOOD CONSUMPTION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS: A SYSTEMATIC REVIEW

Juliana Suzin¹ , Carine Biondo¹ , Bruna Bellincanta Nicoletto² 

RESUMO

Introdução: O confinamento gerado pela pandemia do COVID-19 causou mudanças no comportamento e consumo alimentar dos indivíduos. Em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) essas alterações requerem investigações. O objetivo desta revisão sistemática foi avaliar o consumo alimentar em pacientes com DM2 durante o confinamento da pandemia de COVID-19 e identificar as mudanças que ocorreram neste período.

Métodos: Para a busca foi utilizada a base de dados PubMed (MEDLINE) na data 04 de fevereiro de 2022 utilizando a estratégia: (diabetes mellitus OR diabetes) AND (pandemic OR COVID-19 OR SARS-Cov-2) AND (diet OR eating OR feeding behavior). Foram incluídos artigos originais observacionais, publicados a partir do ano 2020 sem restrição de idioma, que reportassem os efeitos do bloqueio da pandemia do COVID-19 na alteração na alimentação em pacientes com DM2. A seleção dos artigos e extração de dados foi realizada por dois revisores independentes.

Resultados: A busca inicial resultou em 349 estudos. Após aplicação dos critérios de elegibilidade, foram incluídos 10 estudos, totalizando 1.917 indivíduos. Houve resultados positivos como aumento do consumo de frutas e vegetais e consumo de comida caseira, e negativos como no aumento no consumo de alimentos açucarados, ultraprocessados e lanches não saudáveis.

Conclusão: Houve mudanças mistas no consumo alimentar dos participantes com DM2 durante a pandemia.

Palavras-chaves: Diabetes mellitus tipo 2; Pandemia COVID-19; Dieta

ABSTRACT

Introduction: The COVID-19 lockdown has affected people's food consumption pattern. In patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), these changes need to be investigated. This systematic review aimed to evaluate changes in food consumption in patients with T2DM during the COVID-19 lockdown.

Methods: We searched PubMed (MEDLINE) database on February 4, 2022, using the following search strategy: (diabetes mellitus OR diabetes) AND (pandemic OR COVID-19 OR SARS-CoV-2) AND (diet OR eating OR feeding behavior). We selected original observational studies published after 2020, without language restrictions, reporting the effects of the COVID-19 lockdown on the dietary pattern of patients with T2DM. Study selection and data extraction were conducted by two independent reviewers.

Results: The initial search yielded 349 studies. After applying the eligibility criteria, 10 studies were included in this review, comprising 1,917 patients. Positive results

Clin Biomed Res. 2022;42(2):135-143

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

2 Área do Conhecimento de Ciências da Vida, Universidade de Caxias do Sul. Caxias do Sul, RS, Brasil.

Autor correspondente:

Bruna Bellincanta Nicoletto
bbngehrke@ucs.br
Universidade de Caxias do Sul
Rua Francisco Getúlio Vargas, 1130
95070-560, Caxias do Sul, RS, Brasil.

included increases in fruit and vegetable intake and homemade meal consumption. Negative results included an increase in sugar, ultraprocessed food, and unhealthy snack consumption.

Conclusion: There were both positive and negative changes in the food consumption pattern of patients with T2DM during the COVID-19 pandemic.

Keywords: *Type 2 diabetes mellitus; COVID-19 pandemic; Diet*

INTRODUÇÃO

A COVID-19 ou a síndrome respiratória aguda grave-coronavírus 2 (SARS-CoV-2), originada na China em dezembro de 2019, teve um importante impacto em diversos países¹. O vírus, que possui alta taxa de contágio, desencadeou a pandemia de emergência mundial, levando a mais de um milhão de mortes em todo o mundo. A COVID-19 é caracterizada por sintomas que variam entre os indivíduos, desde infecção assintomática até insuficiência respiratória grave, podendo levar à óbito². Em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 (DM2), a COVID-19 pode ser ainda mais grave, estando associado a maiores taxas de internação hospitalar, desenvolvimento de pneumonia grave e maior mortalidade, quando comparados àqueles sem comorbidades³.

A adesão às recomendações dietéticas no DM2 é fundamental para um adequado controle glicêmico e prevenção de complicações crônicas. Mudanças no estilo de vida que incluem dieta balanceada, atividade física, sono adequado e bem-estar psicológico, associados com medicação adequada sob orientação médica são os pilares para um bom controle glicêmico. No entanto, as medidas de confinamento, distanciamento e isolamento social adotadas pelos governos para retardar a propagação do contágio do COVID-19 impactaram o estilo de vida da população, especialmente em termos de dieta e atividade física^{4,5}, afetando a saúde dos indivíduos⁶.

Há evidência de que os impactos da pandemia na alimentação podem ser negativos^{7,8}. Emoções associadas ao distanciamento social, assim como o estresse associado à pandemia, podem aumentar o consumo de alimentos açucarados e lanches não saudáveis, desencadeando a aquisição de maus hábitos alimentares⁹. Essas atitudes alimentares, especialmente em pacientes com DM2 podem impactar na piora do controle metabólico da doença e de sua saúde^{5,10}. Assim, esta revisão sistemática teve como objetivo avaliar o impacto da pandemia sobre a alimentação de pacientes com DM2.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão sistemática, elaborado de acordo com o protocolo *MOOSE*¹¹. Foram incluídos artigos originais observacionais, publicados a partir do ano 2020 sem restrição de idioma,

que reportassem os efeitos do bloqueio da pandemia do COVID-19 na alteração na alimentação em pacientes com DM2. Foram excluídos artigos que não abordaram o assunto, bem como artigos de revisão, estudos de caso, guidelines, protocolos e recomendações.

Para a busca, foi utilizada a base de dados MEDLINE (PubMed), sendo a data de busca de 4 de fevereiro de 2022. A estratégia de busca foi (diabetes mellitus OR diabetes) AND (pandemic OR COVID-19 OR SARS-Cov-2) AND (diet OR eating OR feeding behavior).

A seleção inicial dos artigos foi efetuada por dois revisores independentes (J.S. e C.B.) que a partir das informações fornecidas no título e resumo avaliaram a adequação dos artigos. Posteriormente, os mesmos revisores, também de forma independente, executaram a leitura na íntegra dos artigos e efetuaram a seleção final, conforme os critérios de elegibilidade estabelecidos para esta revisão sistemática. Na presença de divergência entre os revisores, um terceiro revisor (B.B.N.) definiu quanto a inclusão ou exclusão do artigo. Para o registro das informações dos artigos, assim como a seleção, foi utilizado o EndNoteWeb (<https://www.myendnoteweb.com/EndNoteWeb.html>).

Foram coletadas as seguintes informações dos artigos: autor, ano de publicação e país, desenho e objetivo do estudo, amostra, idade, gênero, índice de massa corporal (IMC), tempo de confinamento e/ou período de coleta de dados, tempo de DM2, método de entrevista e resultados principais. Os dados foram extraídos por três revisores independentes (J.S., C.B. e B.B.N.).

A qualidade e riscos de viés dos artigos incluídos na revisão foi realizada por meio do instrumento *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE), que avalia a qualidade de estudos observacionais por meio de 22 critérios. Após a avaliação de todos os critérios, cada artigo recebeu uma nota de 0 a 22 de cada revisor e a nota final foi obtida por meio da média. A pontuação foi transformada em percentual, sendo considerado de boa qualidade, os artigos com percentual superior a 50%¹².

RESULTADOS

Conforme apresentado na Figura 1, na busca inicial realizada na base de dados PubMed,

foram identificados 349 artigos compatíveis com o tema. Após a leitura dos títulos e resumos, foram excluídos 20 artigos por se tratarem de revisão, 214 estudos por não avaliarem a população alvo, 7 por não avaliarem o consumo alimentar e 30 por não avaliarem os momentos pré e pós pandemia,

resultando em um total de 78 artigos para leitura na íntegra. Após a leitura na íntegra ainda foram excluídos 56 artigos que não avaliavam a população de interesse e 12 não avaliavam o consumo alimentar. Assim, um total de 10 artigos foram selecionados para inclusão nesta revisão sistemática.

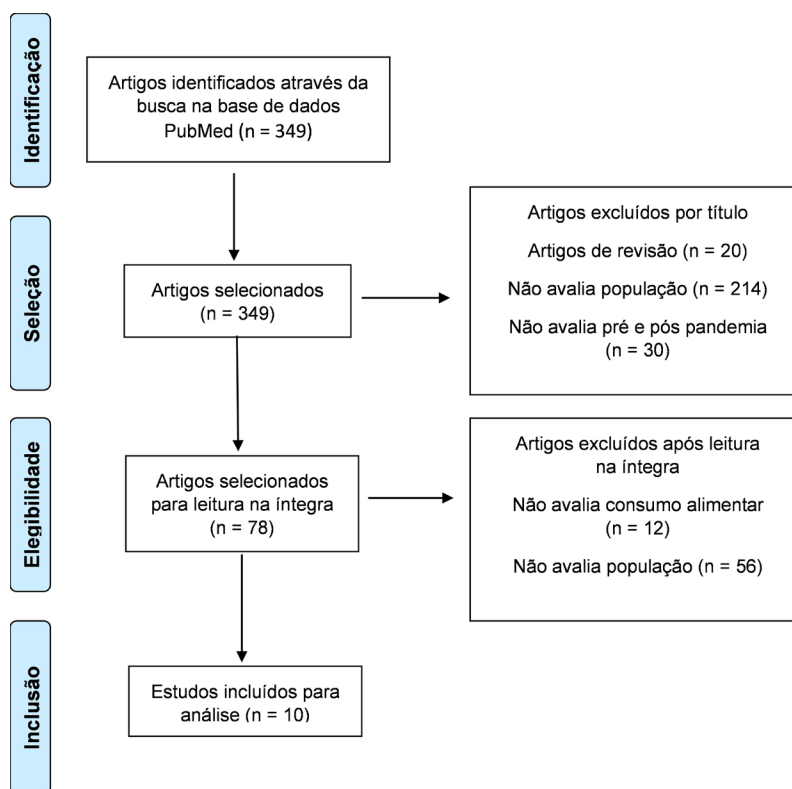


Figura 1: Fluxograma de seleção dos artigos.

A Tabela 1 apresenta as características dos 10 estudos incluídos, totalizando 1.917 indivíduos. Os dez artigos incluídos foram estudos transversais e retrospectivos, com ano de publicação entre 2020 e 2022, e com amostra entre 72 e 576 indivíduos. O método de entrevista dos pacientes foi realizado por meio de questionários, três dos estudos^{5,13,14} aplicaram o questionário de entrevista pelo telefone, três dos estudos¹⁵⁻¹⁷ com entrevista direta, e outros cinco estudos^{4,18-20} com questionários via online.

A avaliação do consumo alimentar entre os estudos está apresentada na Tabela 1. Foram encontrados resultados mistos, alguns apresentaram maior consumo de frutas, vegetais e comida caseira, outros mostraram aumento no consumo de alimentos açucarados e lanches não saudáveis.

Três estudos^{8,9,14} realizaram análise estratificada por gênero. O estudo de Khare et al.⁴ observou frequências semelhantes quanto à mudança do tipo, frequência e quantidade de alimentos entre homens e mulheres. No estudo de Ruiz Roso et al. (2020)⁵,

houve aumento no consumo de vegetais e alimentos açucarados tanto por homens quanto mulheres. As mulheres ainda apresentaram aumento no consumo de lanches durante o período da pandemia. O estudo de Verma et al.¹⁴ reportou diferenças significativas entre o consumo de alimentos por homens e mulheres durante a pandemia. Os homens reduziram significativamente o consumo de cereais, ovos, carnes e peixes e aumentaram o consumo de água, em comparação com as mulheres. O estudo de Ruiz Roso et al.⁵ fez ainda uma análise em relação a idade, estratificando em grupos de pacientes até 63 anos e acima de 64 anos e observaram que apenas os indivíduos mais jovens aumentaram a ingestão de alimentos açucarados e lanches.

A Tabela 2 apresenta a análise de qualidade dos artigos incluídos nesta revisão sistemática. Dois estudos^{5,15} obtiveram pontuação máxima no instrumento de avaliação STROBE. Todos os estudos atenderam à pelo menos 50% dos critérios do STROBE.

Tabela 1: Descrição dos estudos incluídos.

Autor (ano)/ País Desenho do estudo e tamanho amostral	Objetivo do estudo	Idade (anos)	Gênero	IMC (kg/m ²)	Tempo de Confinamento/ Período de coleta de dados	Tempo de DM2 (anos)	Método de entrevista	Resultados com impacto positivo	Resultados com impacto negativo
Alah et al. ¹⁸ (2021) Qatar Transversal n = 171	Explorar o impacto das medidas de confinamento domiciliar relacionadas ao COVID-19 na atividade física, hábitos alimentares, peso corporal e controle glicêmico percebido de adultos com DM2.	18-34 anos (22,8%) 35-44 anos (40,4%) 45-54 anos (27,5%) ≥55 anos (9,4%)	H: 68,4% M: 31,6%	-	Janeiro a fevereiro de 2021	-	Questionário online	- 90,6% passaram a cozinhar mais em casa; - 82,5 aumentaram o consumo de frutas e verduras.	- 46,2% comendo maiores quantidades de alimentos; - 43,3% comendo mais alimentos ricos em gordura; - 40,4% comendo mais açúcar e/ou alimentos ou bebidas adoçadas.
Felix et al. ¹⁹ (2021) Estados Unidos Transversal n = 131	Descrever as experiências de adultos com DM2 em Arkansas (Estados Unidos), determinando se o DM2 não controlado está associado a comportamentos de autocuidado durante a pandemia de COVID-19.	53,4 ± 14,7	H: 29,8% M: 70,2%	-	Julho a agosto de 2020	-	Questionário via e-mail	- 63,4% aumentaram o consumo de frutas e vegetais; - 18% reduziram o consumo de refrigerantes; - 26,7% relataram hábitos alimentares mais saudáveis;	- 34,2% reduziram o consumo de frutas e vegetais; - 12% aumentaram o consumo de refrigerantes; - 38,3% relataram hábitos alimentares menos saudáveis.
Ghosh et al. ¹³ (2020) Índia Transversal n = 150	Estudar as mudanças no estilo de vida e outros problemas comuns relacionados ao tratamento em pacientes com DM2, durante a epidemia de COVID-19.	> 60 anos (36%) 40-60 anos (46,6%) < 40 anos (16%)	H: 62% M: 38%	-	45 dias após o início do bloqueio	-	Entrevista por telefone	- 56% com a mesma quantidade de dieta que antes do bloqueio e 44% reduziram o consumo; - 27% aumentou o consumo de frutas; - 97% não pediu comida de fora (tele entrega); - 97% consumia comida fresca caseira;	- 55 % com horários das refeições afetados; - 21 % aumentou o consumo de carboidratos; - 5% aumentou o consumo de gorduras; - 7% aumentou o consumo de açúcar.
Sankar et al. ¹⁶ (2020) Índia Transversal n = 110	Identificar os efeitos do bloqueio sobre o estado glicêmico, mudanças no estilo de vida e saúde psicossocial.	58,67 ± 10,8	H: 38,2% M: 61,8%	-	Coleta de dados pós bloqueio imediato (maio a junho de 2020)	5 a 15 anos (60%) > 15 anos (33,6%)	Entrevista direta durante visita à clínica de diabetes	- 86,4% sem nenhuma mudança significativa em seu padrão de adesão geral à dieta durante o bloqueio (permaneceu a mesma); - 6,4% aumentou; 7,3% diminuiu; - 80,9% aumentou o consumo de vegetais; - 42,7% aumentou o consumo de frutas; - 63% diminuíram o consumo de processados;	- 21,8% diminuiu o consumo de frutas; - 10% diminuiu o consumo de vegetais; - 24,5% aumentou o consumo de processados; - 11,8% tiveram alteração no horário das refeições; - 2,7% consumiram suplementos de saúde ou remédios caseiros como uma estratégia preventiva contra COVID-19.

Continua

Tabela 1: Continuação

Autor (ano)/ País Desenho do estudo e tamanho amostral	Objetivo do estudo	Idade (anos)	Gênero	IMC (kg/m ²)	Tempo de Confinamento/ Período de coleta de dados	Tempo de DM2 (anos)	Método de entrevista	Resultados com impacto positivo	Resultados com impacto negativo
Khare and Jindal ⁴ (2020) Índia Coorte observacional n = 143	Estudar o efeito do bloqueio no controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus e fatores associados.	54,68 ± 9,22 H: 63,6% M: 36,4%		29,39 ± 2,21	Primeira fase do bloqueio	7,95 ± 4,91	Questionário auto aplicável	- 39,86% tiveram mudança no tipo de dieta; - 60,14% mudança nos horários das refeições; - 60,14% mudança na frequência das refeições; - 68,53 % mudança na quantidade de dieta; (Não estão disponíveis informações quanto ao tipo de mudança).	
Ruiz-Roso et al. ⁵ (2020) Espanha Transversal n = 72	Examinar o impacto do bloqueio causado pela pandemia de COVID-19 nos hábitos de nutrição e exercício, bem como os efeitos psicológicos em pacientes com DM2, em comparação com sua dieta habitual e nível de atividade física anterior ao confinamento domiciliar completo.	45-77 anos (média: 63 anos)	H: 48,6% M: 51,4%	25 a < 30 (16,7%) 30 a < 35 (63,0%) 35 a < 40 (20,4%)	Abril a maio de 2020; Participantes relataram consumo de uma semana anterior ao bloqueio e de uma semana durante o bloqueio	-	Entrevistas por telefone; Questionário de frequência alimentar	- 7,2% aumentaram o consumo de vegetais; - 0,4% aumentaram o consumo de produtos lácteos; - 4,7% aumentaram o consumo de açúcar; - 8,6% aumentaram o consumo de lanches.	
Önmez et al. ¹⁷ (2020) Turquia Retrospectivo observacional n = 101	Investigar como os pacientes com DM2 foram afetados pelo bloqueio.	55 ± 13	H: 56,5% M: 44,5%	30,3 ± 5,5	75 dias entre março e junho de 2020	7,5 (1-35)	Entrevista clínica	Frequência de adesão a orientações durante o confinamento (<i>dieting</i>) 26,7% Nunca; 28,7% Raramente; 36,6% Ocasionalmente; 7,9% Regularmente.	
Munekawa et al. ¹⁵ (2021) Japão Transversal n = 203	Investigar os efeitos agudos da COVID-19 no estilo de vida e parâmetros metabólicos em pacientes com DM2.	67,4 ± 11,3	H: 62,1% M: 37,9%	-	Abril a maio de 2020	14,4 (10,1)	Entrevista clínica, com escala analógica visual	19,7% aumentaram a ingestão total da dieta; 18,2% aumentaram o consumo de lanches; 14,7% aumentaram a ingestão de alimentos prontos.	

Continua

Tabela 1: Continuação

Autor (ano)/ País Desenho do estudo e tamanho amostral	Objetivo do estudo	Idade (anos)	Gênero	IMC (kg/m ²)	Tempo de Confinamento/ Período de coleta de dados	Tempo de DM2 (anos)	Método de entrevista	Resultados com impacto positivo	Resultados com impacto negativo
Mekonnen, Ferede and Abate ²⁰ (2021) Etiópia Transversal n = 576	Avaliar a prevalência e preditores de adesão às recomendações nutricionais entre pacientes com DM2.	51,63 ± 10,81	H: 40,3% M: 59,7%	-	Agosto a setembro de 2020	-	Questionário	- 32,6% aderiram parcialmente e 15,6% apresentaram boa adesão às recomendações nutricionais; - 26,6% mantiveram o consumo de frutas regular; - 29,2% mantiveram o consumo de vegetais regular; - 42,9% responderam que o alimento a ser evitado deve ser doce e 13,9% não sabiam qual alimento deve ser evitado;	- 51,7% não aderiram às recomendações dietéticas; - 30,4% e 43,1% deixaram de incluir frutas sempre e às vezes, respectivamente; - 31,4% e 39,4% deixaram de incluir vegetais sempre e às vezes, respectivamente.
Verma et al. ¹⁴ (2021) Índia Transversal n = 260	Avaliar as mudanças no gerenciamento do diabetes durante o período de bloqueio em comparação com o pré-bloqueio entre pacientes com DM2 que frequentam uma clínica de diabetes no nordeste da Índia.	51,5 ± 11,3	H: 61,2% M: 38,8%	-	Maio a julho de 2020.	< 5 anos (23,8%) > 5 anos (76,2%)	Entrevistas por telefone	- 35% aumentou o consumo de frutas; - 25% aumentou o consumo de vegetais; - 20,8% aumentou o consumo de água. - 10% reduziu o consumo de cereais; - 6,9% aumentou e 6,9% reduziu o consumo de raízes e tubérculos; - 8,8% aumentou e 7,3% reduziu o consumo de produtos lácteos; - 28% reduziu o consumo de ovos; - 90% reduziu o consumo de carnes e peixes.	

DM2: Diabetes mellitus tipo 2; H: Homens; M: Mulheres.
Fonte: Elaborada pelas autoras.

Tabela 2: Análise da qualidade dos estudos.

Artigo	Pontuação
Alah et al., 2021 ¹⁸	18 (81,8%)
Felix et al., 2021 ¹⁹	19 (86,4%)
Ghosh et al., 2020 ¹³	13 (59,1%)
Sankar et al., 2020 ¹⁶	19 (86,4%)
Khare and Jindal, 2020 ⁴	19 (86,4%)
Ruiz-Roso et al., 2020 ⁵	22 (100%)
Önmez et al., 2020 ¹⁷	18 (81,8%)
Munekawa et al., 2021 ¹⁵	22 (100%)
Mekonnen, Ferede and Abate, 2021 ²⁰	21 (95,5%)
Verma et al., 2021 ¹⁴	18 (81,8%)

Fonte: Elaborada pelas autoras.

DISCUSSÃO

Esta é uma revisão com seleção sistemática de artigos que avaliou as mudanças nos hábitos alimentares de pessoas com DM2 durante o confinamento da pandemia do COVID-19, entre indivíduos de diferentes países. Dentre os estudos pôde-se observar que houve uma divergência entre as mudanças no padrão alimentar pela forma de avaliação de cada estudo. Alguns estudos avaliaram critérios como aumento e/ou redução da dieta e no consumo de frutas e vegetais, consumo de alimentos processados e lanches e outros não avaliaram.

A partir das medidas de distanciamento e isolamento social, diversas atividades profissionais foram adaptadas para um modelo *on-line*, fazendo com que a população permanecesse um maior tempo em suas residências. Esse fato geralmente está associado a um maior acesso a alimentos. Este fator somado ao estresse gerado pela pandemia pode estar associado a um maior consumo alimentar. Dois estudos^{18,15} observaram um aumento no consumo total da dieta, representado por 46,2% e 19,7% das populações dos estudos, respectivamente. Por outro lado, Sankar et al.¹⁶ reportou que a maioria dos indivíduos avaliados (86,4%) não teve mudança significativa em seu padrão de adesão geral à dieta durante o bloqueio. Ainda, no estudo de Ghosh et al.¹³, não houve relato de aumento do consumo alimentar; sendo que a maioria (56%) dos pacientes manteve a mesma quantidade de dieta que antes do bloqueio e um percentual (44%) ainda apresentou uma redução. No estudo de Khare et al.⁴, 68,53% dos pacientes relataram mudança na quantidade de dieta, porém, os autores não descrevem o sentido da mudança. As divergências entre os estudos podem estar associadas a cultura de cada país, assim como diferenças metodológicas encontradas.

Além da quantidade de alimentos, é preciso considerar a adesão às orientações nutricionais pela população de pacientes com DM2. Dois estudos^{17,20} observaram que aproximadamente metade da população aderiu, pelo menos parcialmente às orientações nutricionais após o bloqueio da pandemia. O estudo de Felix et al.¹⁹ descreveu ainda que 26,7% da população relatou hábitos alimentares mais saudáveis após a pandemia. Entretanto, um percentual mais elevado (38,3%) relatou hábitos alimentares menos saudáveis¹⁹.

Os principais padrões de mudança positivos observados entre os estudos estão relacionados ao aumento no consumo de frutas e verduras, reportado por seis^{5,13,16,18-20} dos dez estudos incluídos nesta revisão sistemática. Alguns estudos reportaram percentuais significativos da população que consumiu mais frutas e verduras após o início da pandemia, atingindo 82,5% dos indivíduos do estudo de Abed Alah et al.¹⁸. Em pacientes com DM2, o consumo de frutas e verduras está associado a melhor controle metabólico²¹, assim como menor risco de complicações da doença²². Novamente, o maior acesso a alimentos, devido ao período dispendido em residência, pode estar associado ao maior consumo de frutas e verduras observados entre os estudos²³.

Outro aspecto positivo observado entre as mudanças alimentares pós pandemia foi o ato de cozinhar alimentos em casa. Essa atitude em geral está associada ao consumo de alimentos de melhor qualidade. O estudo de Abed Alah et al.¹⁸ reportou que 90,6% da amostra passou a cozinhar mais em casa. Além disso, Ghosh et al.¹³ corroboram este achado, apontando que 97% dos indivíduos consumiram mais comida fresca e não pediram comida de fora (tele-entrega). O ato de cozinhar alimentos é recomendado pelo Guia Alimentar para a População Brasileira²⁴, que orienta a desenvolver, exercitar e partilhar habilidades culinárias, objetivando melhorar a qualidade de alimentação. Entre pacientes com DM2, esta prática pode auxiliar no manejo da doença, a partir da seleção dos ingredientes e no preparo dos alimentos.

Apesar do impacto positivo da pandemia no maior consumo de frutas e verduras e no ato de cozinhar alimentos em casa, o maior tempo em casa, assim como a maior oferta de alimentos parece também contribuir para o maior consumo de alimentos açucarados. Quatro estudos^{5,13,18,19} relataram aumento no consumo de açúcar pós pandemia entre pacientes com DM2. O aumento da ingestão de alimentos açucarados ocorre provavelmente devido às emoções como o tédio de ficar em casa por longos períodos ou o estresse causado pela pandemia, emoções que afloram os desejos por comida^{9,13,15}. Para esta população, o maior consumo de açúcar

pode impactar diretamente no controle glicêmico²⁵, afetando a saúde do indivíduo.

A qualidade da dieta também parece ter sido influenciada, como descreveram os estudos de Abed Alah et al.¹⁸ e Ghosh et al.¹³, a partir de um maior consumo de alimentos ricos em gorduras. Além disso, há evidência^{15,16} de aumento no consumo de alimentos prontos e/ou processados, reconhecidos geralmente pelo elevado teor de açúcar e gorduras. O aumento no consumo de lanches, também reportado por dois estudos^{5,15}, pode estar associado ao consumo desses alimentos. Além disso, o maior consumo de lanches pode se relacionar a mudança nos horários das refeições^{4,16}, também observado entre os pacientes com DM2 pós pandemia. Essa alteração também pode afetar o manejo da glicemia, já que muitas vezes, o uso de medicamentos está relacionado ao horário de consumo de alimentos nesta população²⁶.

Outros estudos em diferentes populações corroboram nossos achados. Estudo realizado por Bennett et al.²⁷ avaliou hábitos alimentares em grupos populacionais de vários países, e encontrou que houve mudanças alimentares mistas, como mudanças positivas: aumento de alimentos frescos (frutas e vegetais) e comida caseira e negativas: aumento do consumo de alimentos de conforto (fritos, carne vermelha, doces, bolos). Além disso, um estudo²⁸ realizado no Brasil com 10.116 participantes avaliou a alimentação antes e na vigência da pandemia de COVID-19 e observou um aumento modesto no consumo de marcadores de alimentação saudável (hortaliças, frutas e leguminosas) e estabilidade no consumo de marcadores de alimentação não saudável (alimentos ultraprocessados).

Diversos fatores podem influenciar os hábitos de consumo pelas populações, como fatores sócio-econômicos e culturais. Há evidências de que a escolaridade, local de residência (urbana ou rural), número de integrantes na família, assim como conhecimento relacionado ao COVID-19 podem influenciar o consumo alimentar de pacientes com DM2²⁰. Nesta revisão sistemática, estudos de diferentes países também podem apresentar divergências entre si, especialmente pela cultura e economia local, que afetam a alimentação

diretamente e podem sofrer influência do impacto da própria pandemia de COVID-19.

Este estudo apresenta algumas limitações. Primeiro, a maioria dos estudos é transversal, acessando dados de um único momento pós-pandemia. Sabe-se que a pandemia está em curso e tem longa duração, sendo que os hábitos alimentares também podem sofrer mudanças ao longo deste período. Vale ressaltar que a maioria dos estudos avaliou hábitos alimentares no momento imediato pós pandemia, em que os bloqueios impostos pelas unidades governamentais eram mais rígidos. Em segundo ponto, a maioria dos estudos avaliou as mudanças alimentares de forma que o próprio paciente relatou de forma subjetiva. Estudos longitudinais são necessários para melhor descrever a alimentação destes pacientes em diferentes momentos, utilizando questionários padronizados para comparação entre os períodos. Alguns estudos ainda possuem limitações quanto à descrição das mudanças, onde descrevem que a mesma ocorreu, sem especificar a direção do resultado. Ainda, a população dos estudos incluídos nesta revisão é de países com culturas distintas da população brasileira e os dados devem ser interpretados com cautela. Por último, esta revisão sistemática foi realizada em uma única base de dados, podendo haver outros estudos não disponíveis no PubMed que tenham avaliado a alimentação de pacientes com DM2 pós pandemia.

Em conclusão, pôde-se observar mudanças mistas no consumo alimentar dos pacientes com DM2 dos estudos avaliados, tanto positivas quanto negativas. As práticas alimentares positivas incluíram o maior consumo de frutas e vegetais e preparar refeições caseiras ao invés de consumir refeições prontas. Apesar disso, hábitos alimentares inadequados também foram observados, como o aumento na ingestão de alimentos açucarados e lanches não saudáveis, provavelmente devido às emoções como o tédio de ficar totalmente confinado em casa ou o estresse psicológico causado pela pandemia, o que pode ter aumentado ainda mais a vontade de comer nesses pacientes, considerados de alto risco. Estes fatores podem estar associados ao aumento de peso e, especialmente em pacientes com DM2, em alterações no manejo da glicemia.

REFERÊNCIAS

1. Singhal T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *The Indian Journal of Pediatrics*. 2020;87(4):281-6.
2. Pascarella G, Strumia A, Piliago C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, et al. COVID - 19 diagnosis and management: a comprehensive review. *Journal of Internal Medicine*. 2020;288(2):192-206.
3. Cuschieri S, Grech S. COVID-19 and diabetes: The why, the what and the how. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2020;34(9):107637.
4. Khare J, Jindal S. Observational study on effect of lock down due to COVID 19 on glycemic control in patients with Diabetes: Experience from Central India. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020;14(6):1571-4.
5. Ruiz-Roso MB, Knott-Torcal C, Matilla-Escalante DC, Garcimartín A, Sampedro-Núñez MA, Dávalos A, et al. COVID-19 lockdown and changes of the dietary pattern and

- physical activity habits in a cohort of patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutrients*. 2020;12(8):2327.
6. Grabia M, Markiewicz-Żukowska R, Puścion-Jakubik A, Bielecka J, Nowakowski P, Gromkowska-Kępka K, et al. The nutritional and health effects of the COVID-19 pandemic on patients with diabetes mellitus. *Nutrients*. 2020;12(10):3013.
 7. Dasgupta S, Robinson EJZ. Food insecurity, safety nets, and coping strategies during the COVID-19 pandemic: multi-country evidence from Sub-Saharan Africa. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(19):9997.
 8. Kaya S, Uzdil Z, Cakiroğlu FP. Evaluation of the effects of fear and anxiety on nutrition during the COVID-19 pandemic in Turkey. *Public Health Nutrition*. 2020;24(2):282-9.
 9. Muscogiuri G, Barrea L, Savastano S, Colao A. Nutritional recommendations for COVID-19 quarantine. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2020;74(6):850-1.
 10. Banerjee M, Chakraborty S, Pal R. Diabetes self-management amid COVID-19 pandemic. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020;14(4):351-4.
 11. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. 2008;15:283.
 12. Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MMF, Silva CMFPD. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. *Rev Saude Publica*. 2010;44(3):559-65.
 13. Ghosh A, Arora B, Gupta R, Anoop S, Misra A. Effects of nationwide lockdown during COVID-19 epidemic on lifestyle and other medical issues of patients with type 2 diabetes in north India. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020;14(5):917-20.
 14. Verma M, Sharma P, Chaudhari A, Sharma M, Kalra S. Effect of lockdown on diabetes care during the COVID-19 pandemic: result of a telephone-based survey among patients attending a diabetic clinic in Northern India. *Cureus*. 2021;13(10):e18489.
 15. Munekawa C, Hosomi Y, Hashimoto Y, Okamura T, Takahashi F, Kawano R, et al. Effect of coronavirus disease 2019 pandemic on the lifestyle and glycemic control in patients with type 2 diabetes: a cross-section and retrospective cohort study. *Endocrine Journal*. 2021;68(2):201-10.
 16. Sankar P, Ahmed WN, Mariam Koshy V, Jacob R, Sasidharan S. Effects of COVID-19 lockdown on type 2 diabetes, lifestyle and psychosocial health: A hospital-based cross-sectional survey from South India. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020;14(6):1815-9.
 17. Önmez A, Gamsızkan Z, Özdemir Ş, Kesikbaş E, Gökosmanoğlu F, Torun S, et al. The effect of COVID-19 lockdown on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus in Turkey. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020;14(6):1963-6.
 18. Abed Alah M, Abdeen S, Kehyayan V, Bougmiza I. Impact of COVID-19 related home confinement measures on the lifestyle, body weight, and perceived glycemic control of diabetics. *Metabolism Open*. 2021;12:100144.
 19. Felix HC, Andersen JA, Willis DE, Malhis JR, Selig JP, McElfish PA. Control of type 2 diabetes mellitus during the COVID-19 pandemic. *Primary Care Diabetes*. 2021;15(5):786-92.
 20. Mekonnen CK, Ferede YM, Abate HK. Determinants of Dietary Adherence Among Type 2 Diabetes Patients Aimed COVID-19 at the University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2021;14:917-27.
 21. Agüero SD, Piña EC, Pérez MA. Alimentación y diabetes. *Nutric Hospital*. 2012;27(4):1031-1036.
 22. Du H, Li L, Bennett D, Guo Y, Turnbull I, Yang L, et al. Fresh fruit consumption in relation to incident diabetes and diabetic vascular complications: A 7-y prospective study of 0.5 million Chinese adults. Basu S, editor. *PLOS Medicine*. 2017;14(4):e1002279.
 23. Bann D, Villadsen A, Maddock J, Hughes A, Ploubidis GB, Silverwood RJ, et al. Changes in the behavioural determinants of health during the coronavirus (COVID-19) pandemic: gender, socioeconomic and ethnic inequalities in 5 British cohort studies. *J Epidemiol Community Health*. 2021;75(12):1136-42.
 24. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. *Guia alimentar para a população Brasileira*. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
 25. Diabetes and COVID-19: a major challenge in pandemic period?. *European Review*. 2020. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(21):11409-20.
 26. Tootee A, Esfahani EN, Larijani B. Diabetes management during Ramadan amid Covid-19 pandemic. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2020;28(2):795-8.
 27. Bennett G, Young E, Butler I, Coe S. The Impact of Lockdown During the COVID-19 Outbreak on Dietary Habits in Various Population Groups: A Scoping Review. *Front Nutr*. 2021;8.
 28. Steele EM, Rauber F, Costa C dos S, Leite MA, Gabe KT, Louzada ML da C, et al. Mudanças alimentares na coorte NutriNet Brasil durante a pandemia de covid-19. *Rev Saude Publica*. 2020;17(54):91.

Recebido: 19 nov, 2021

Aceito: 07 abr, 2022

MANAGEMENT OF PNEUMATOSIS CYSTOIDES INTESTINALIS WITH PNEUMOPERITONEUM: 5-YEARS SYSTEMATIC REVIEW

Rodrigo Piltcher-da-Silva¹ , Vivian Laís Sasaki¹ , Felipe Melloto Gallotti¹ , Bruna Freitas Saenger¹ , Mariana Piltcher-Recuero¹ , Gabriela de Melo Rocha² , Marco Raeder da Costa¹ , Júlio Cezar Uili Coelho¹ 

ABSTRACT

Clin Biomed Res. 2022;42(2):144-151

1 Serviço de Cirurgia Geral e do Aparelho Digestivo, Hospital Nossa Senhora das Graças, Curitiba, PR, Brasil.

2 Serviço de Radiologia, Hospital Nossa Senhora das Graças, Curitiba, PR, Brasil.

Corresponding author:

Rodrigo Piltcher-da-Silva
rodrigopiltcher@gmail.com
Serviço de Cirurgia Geral e do Aparelho Digestivo, Hospital Nossa Senhora das Graças
Rua Alcides Munhos, 433
80810-040, Curitiba, PR, Brasil.

Introduction: Pneumatosis cystoides intestinalis (PCI) is a rare condition characterized by gas-filled cysts in the intestinal wall. Although rare, it may also involve other regions, such as the mesentery. PCI is classified as primary or secondary and is associated with multiple predisposing factors. It may be associated with either a benign condition or a potentially fatal condition, such as mesenteric ischemia. The objective of this study was to review the medical literature on the rare benign presentations of PCI, excluding cases associated with intestinal ischemia.

Methods: We conducted a systematic literature review according to the PRISMA statement. We searched PubMed and LILACS databases for articles published between January 2015 and December 2020 using the following Medical Subject Headings: “pneumatosis cystoides intestinalis” and “pneumoperitoneum,” “pneumatosis intestinalis,” and “pneumoperitoneum” or “mesenteric pneumatosis.”

Results: We included 51 articles comprising 58 patients with PCI and pneumoperitoneum. Most patients were men, and mean patient age was 64.9 years. We identified an idiopathic etiology in 29.31% of cases, and the most common predisposing factor was immune dysfunction (29.31%). A total of 24.13% of patients were asymptomatic. The most common symptoms were abdominal pain (43.10%), nausea and vomiting (41.37%), and abdominal distention (37.93%). Diagnostic surgery was conducted in 26 patients (44.82%). Only 1 patient underwent surgical treatment.

Conclusions: PCI is a clinical condition that may have a benign etiology and not require surgery. Treatment of the benign etiology is conservative. Thus, life-threatening conditions should be excluded in all cases.

Keywords: *Pneumatosis cystoides intestinalis; Pneumoperitoneum; Mesenteric ischemia*

INTRODUCTION

Pneumatosis cystoides intestinalis (PCI) is a rare benign condition characterized by the presence of gas-filled cysts in the intestinal wall in the absence of intestinal infarction¹⁻⁶. It has a worldwide incidence of 0.03% and is more common in men, with a 3:1 male-to-female ratio¹⁻¹⁰. It was first described by DuVernoy et al. in 1783, and its etiology and pathogenesis still remain unclear^{2,7,8,11-16}. Pneumoperitoneum may also be observed and is secondary to subserosal bleb rupture¹⁷. In the absence of PCI, pneumatosis intestinalis associated with pneumoperitoneum is highly suggestive of intestinal ischemia followed by perforation, which should always be excluded by careful evaluation due to the imperative need for surgical treatment^{2,11-13,17}.

The pathogenesis of PCI is not well established, and there are 4 main theories that may explain its origin: bacterial, mechanical, biochemical, or pulmonary^{2,9,11,12,18-20}. PCI classically affects the digestive tract, but some studies have reported possible mesentery, omentum, and hepatogastric ligament involvement^{2,21}. PCI causes a wide spectrum of mild and nonspecific symptoms, such as changes in bowel habits, nausea, and abdominal discomfort^{1,4,12,18,22}. In 3% of cases, it may be associated with complications such as pneumoperitoneum, volvulus, bleeding, intestinal obstruction, and mesenteric ischemia^{16-18,22,23}. There is still no consensus on the need for diagnostic laparoscopy²⁴.

Since benign PCI is a rare condition, its development is poorly understood, and disease management is still under debate. PCI should be carefully evaluated, given that its benign presentation is similar to intestinal ischemia, a life-threatening disease. We conducted this systematic review after treating an asymptomatic patient with pneumatosis intestinalis associated with pneumoperitoneum. Our objective is to alert clinicians that pneumatosis intestinalis is not necessarily related

to intestinal ischemia or an unequivocal indication for surgery. The benign etiology of PCI should be considered in patients with a mild clinical and laboratory condition to avoid unnecessary surgery.

METHODS

We conducted a systematic review in PubMed and LILACS databases according to the PRISMA statement (Figure 1) for articles published between January 2015 and December 2020 using the following descriptors: “pneumatosis cystoides intestinalis” and “pneumoperitoneum,” “pneumatosis intestinalis,” and “pneumoperitoneum” or “mesenteric pneumatosis”. For risk of bias assessment, 2 researchers independently reviewed the titles and abstracts of the recovered articles based on predefined inclusion and exclusion criteria, as described below. Conflicts regarding study inclusion were discussed by the authors and resolved by consensus. When necessary, a third author was consulted.

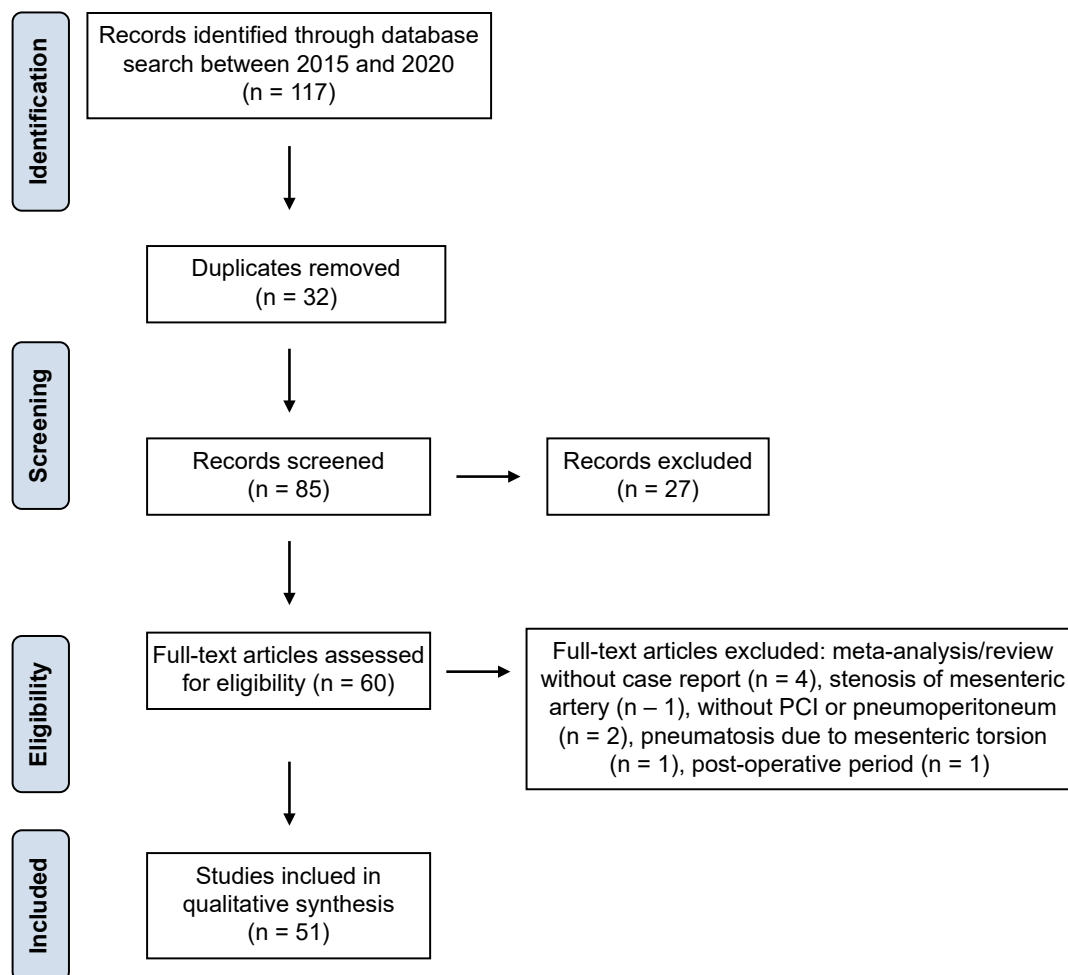


Figure 1: PRISMA flow chart.

Inclusion criteria

Data search was restricted to studies published in English reporting on adult patients with benign PCI associated with pneumoperitoneum and no obvious cause of intestinal ischemia. The abstracts were reviewed again by 2 independent researchers, who subsequently read all potentially relevant studies in full and analyzed them for eligibility. We used a standardized data extraction form to extract information from each study.

Exclusion criteria

Articles not reporting original data, such as editorials, meta-analyses, and comments, and studies addressing pneumatosis intestinalis as a progression of intestinal infarction, of iatrogenic origin, or without pneumoperitoneum were excluded. We also excluded duplicates, postoperative follow-ups of abdominal procedures, and cases of mesenteric ischemia with PCI as a classic consequence (mesenteric ischemia, volvulus, mesenteric torsion). Only articles describing PCI with pneumoperitoneum were included in the final analysis. In case of disagreement about study inclusion between the 2 researchers, the studies were reviewed and discussed by a third author until a consensus was reached.

Data extraction

We included 51 studies in the final analysis, consisting of 5 case series and 46 case reports. We retrieved the following study variables: number of patients, patient characteristics (sex, age, predisposing factors), type of study, diagnostic method, treatment, and follow-up.

RESULTS

We included 51 studies (Figure 1) and evaluated data from 58 patients with PCI and associated pneumoperitoneum.

Thirty-five patients (60.34%) were men and 23 (39.65%) were women. Mean patient age was 64.9 (SD, 17.21) years (ranging from 16 to 94 years). Among analyzed studies, an idiopathic etiology was reported in 17 patients (29.31%) because of a lack of predisposing factors. Predisposing factors for PCI were reported in 41 patients (70.68%) (Table 1). Some patients had more than 1 predisposing factor. The most common predisposing factors were immune dysfunction ($n = 17$, 29.3%), cancer ($n = 10$, 17.2%), chronic obstructive pulmonary disease (COPD) ($n = 9$, 15.5%), and scleroderma ($n = 7$, 12.0%). Malignant neoplasms included prostate ($n = 3$), lung ($n = 2$), breast ($n = 1$), esophagus ($n = 1$), pancreas neuroendocrine ($n = 1$), hepatocarcinoma ($n = 1$), and lymphoma ($n = 1$).

Table 1: Predisposing factors.

Characteristics	n	%
Immune dysfunction*	17	29.31
Cancer**	10	17.24
COPD	9	15.51
Scleroderma	7	12.06
Gastrointestinal dysfunction	4	6.89
Glucocorticoids	4	6.89
Lung transplantation	4	6.89
SIBO	4	6.89
Liver transplantation	3	5.17
Alpha-glucosidase inhibitor	2	3.44
Bone marrow transplantation	1	1.72
Heart transplantation	1	1.72
Heroin addiction	1	1.72
Amyloidosis	1	1.72
Crohn's disease	1	1.72
Abdominal trauma	1	1.72
Mixed connective tissue disease	1	1.72

COPD: chronic obstructive pulmonary disease; SIBO: small intestinal bacterial overgrowth.

*Immune dysfunction: using immunosuppressive drugs, corticosteroids in immunosuppressive doses, and chemotherapy; **Cancer: prostate (3), breast (1), lung (2), esophagus (1), pancreas neuroendocrine (1), hepatocarcinoma (1), and lymphoma (1).

During evaluation, 14 patients (24.13%) were asymptomatic. Clinical manifestations were observed in 44 patients (75.86%) (Table 2). The most common symptoms were abdominal pain ($n = 25$; 43.10%), nausea and vomiting ($n = 24$; 41.37%), and abdominal distension ($n = 22$; 37.93%). One patient (1.72%) had melena, in whom unremarkable colonoscopy and upper gastrointestinal endoscopy revealed ischemic abnormalities in the duodenum. A biopsy was performed, and amyloid deposition was confirmed by Congo red stain. Laboratory tests were normal in 50 patients (86.2%), whereas 2 (3.4%) had acidosis and 5 (8.6%) had leukocytosis with increased

C-reactive protein (CRP). All patients underwent computed tomography (CT) evaluation, which revealed PCI with pneumoperitoneum. CT was the definitive diagnostic method for PCI in all patients. Diagnostic laparoscopy or laparotomy was conducted in 26 patients (44.8%) to resolve any doubts about the presence of intestinal ischemia. Intestinal loops without ischemic abnormalities were observed in 25 patients (43.1%), intestinal ischemia was observed in 1 patient (1.7%), and perforation was not observed in any patient. One patient underwent enterectomy during diagnostic laparoscopy for pathological analysis, with no treatment purpose.

Table 2: Clinical manifestations of patients with pneumatosis cystoides intestinalis.

Clinical manifestations	n	%
Abdominal pain	25	43.10
Nausea and vomiting	24	41.37
Abdominal distention	22	37.93
Asymptomatic	14	24.13
Diarrhea	10	17.24
Constipation	7	12.06
Weight loss	5	8.62
Fever	2	3.44
Melena	1	1.72

*Some patients had more than one clinical manifestation.

Twenty-seven patients (46.55%) received conservative treatment, without medical or surgical intervention. Medical management was conducted in 30 patients (51.72%), among whom antibiotic therapy was employed in 16 (27.58%). Six patients (10.34%) received combined therapy with antibiotics, oxygen, and bowel rest. Treatment of choice was isolated oxygen therapy in 3 patients (5.17%), bowel rest alone in 3 patients (5.17%), hyperbaric therapy in 1 patient (1.72%), and laxative therapy in 1 patient (1.72%). The only patient to undergo surgical treatment was the one diagnosed with intestinal ischemia during laparoscopy. All patients had good recovery, with symptom recurrence in only 5 cases. Complications were described in 2 cases, including a case of sigmoid volvulus 13 months after hospital discharge and a case of mesenteric ischemia 1 month after discharge. For the latter, we were not able to determine the etiology.

DISCUSSION

The etiology of PCI may be classified as idiopathic (15%) or secondary (85%), the latter possibly resulting from lung disease, gastrointestinal disease, abdominal trauma, abdominal surgery, connective tissue diseases, drugs, or malnutrition^{2,7,12,13,22,25-27}.

The pathogenesis of PCI is still uncertain, and there are 4 main theories that could explain its origin: 1) bacterial – the presence of gas-producing bacteria inside the intestinal wall; 2) mechanical – increased intraluminal pressure or epithelial injury allowing gas passage from the lumen into the intestinal wall; 3) biochemical – increased hydrogen gas production from carbohydrate fermentation exerts pressure within the intestinal lumen and is forced through the mucosa; 4) pulmonary diseases such as COPD and interstitial pneumonia may cause alveolar rupture leading to gas release, which travels along the mesenteric vessels into the mesentery. Coughing with abrupt changes in intra-abdominal pressure may also be an important contributing factor^{2,3,5,7,9,11-13,15,19-21,26,28-30}.

Some predisposing factors may be involved, including scleroderma, systemic lupus erythematosus, granulomatosis with polyangiitis, amyloidosis, myeloma, dermatomyositis, COPD, Crohn's disease, nutritional imbalances, dysbacteriosis, gastrointestinal dysmotility, alpha-glucosidase inhibitor, glucocorticoid, kinin, immunosuppressant inhibitor, bone marrow transplantation, lung transplantation, graft versus host disease, and use of trichloroethylene^{1,2,3,7,11,14,23,28,31,32}. Changes in immune function appear to be among the most significant predisposing factors, considering their relation with post-transplant organ status, corticotherapy, rheumatic disease treatment, and chemotherapy^{2,33,34}.

The pathophysiology of some predisposing factors is well related to the theories previously described. Glucocorticoids may favor the onset of PCI by inducing atrophy and fibrosis of the intestinal mucosa, in addition to altering immune function^{8,20}. Chemotherapeutics and antiangiogenic monoclonal antibodies appear to increase the intestinal capillary permeability, allowing the passage of air from the lumen into the intestinal wall^{35,36}. Chronic constipation may promote bacterial overgrowth, leading to increased intraluminal hydrogen production and resulting in leakage into the intestinal wall, according to the biomechanical theory^{3,37}. Conversely, alpha-glucosidase inhibitors reduce carbohydrate absorption, which will be fermented by the gut microbiota, resulting in gas production and peristaltic dysfunction. Diabetes promotes peristaltic dysfunction as a consequence of autonomic neuropathy. Both diabetes and alpha-glucosidase inhibitors increase intraluminal pressure, allowing gas to infiltrate the bowel through the intestinal wall, further supporting the biomechanical theory⁹.

The colon is affected in 36%-78% of cases, whereas the small intestine is affected in 20%-51.6% of cases. Both organs may be affected in 2%-22% of cases, but the most affected organ has not yet been determined, and there is no consensus among case series^{2,7,24,27}. The presentation may be clinically chronic or acute, consisting of abdominal pain, abdominal distention, nausea, vomiting, diarrhea, constipation, anorexia, weight loss, and flatulence^{4,7,13,18,24,27}. The diagnosis may be achieved by complementary tests, especially in asymptomatic patients or those with mild and recurrent symptoms³⁸⁻⁴⁰.

CT is the test of choice for detecting the main diagnostic feature of PCI (figures 2 and 3), that is, multiple grape-like cystic injuries in the intestinal wall, especially when using a lung window setting^{7,24,41,42}. Similar abnormalities may be observed in the mesentery, omentum, and ligaments. In addition, CT may determine the underlying etiology or identify complications that may alter the course of therapy, such as gas inside the portal vein, volvulus, and ischemia^{4,5,11,12,42}.

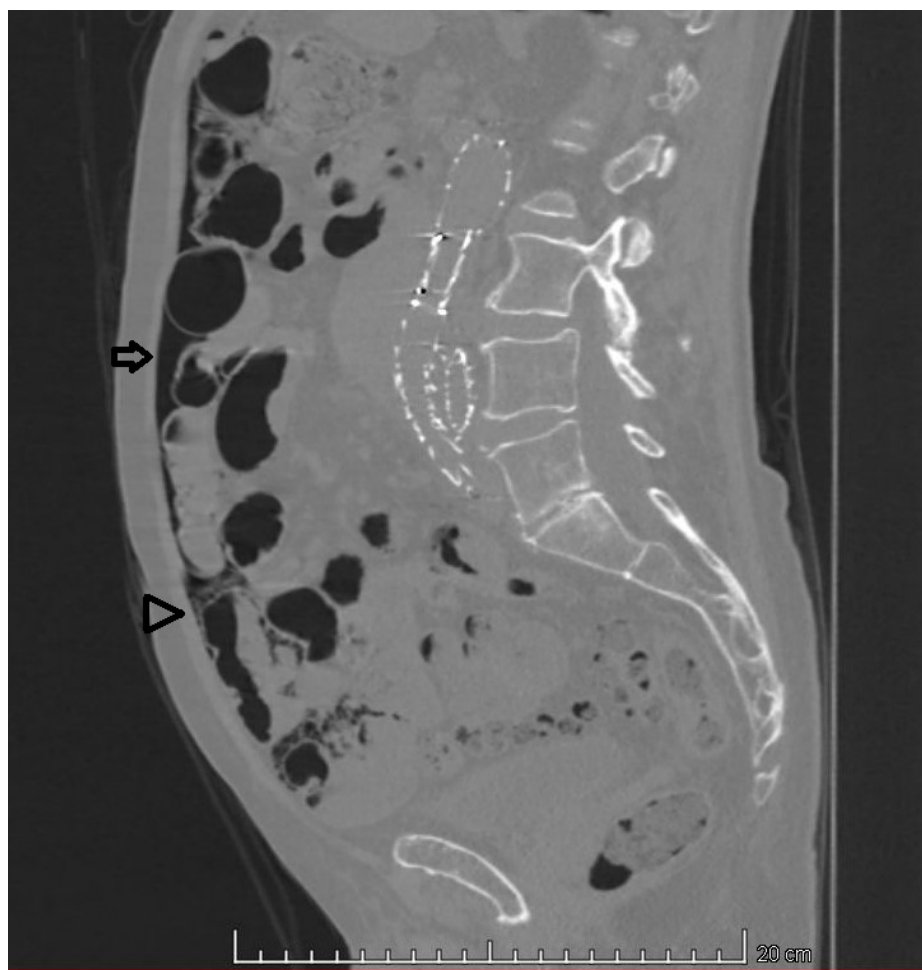


Figure 2: Sagittal CT image in lung window: (arrow) pneumoperitoneum and (arrowhead) “bubbles” within the walls of small intestine segment and the adjacent mesentery, featuring pneumatosis cystoides intestinalis and mesenteric.

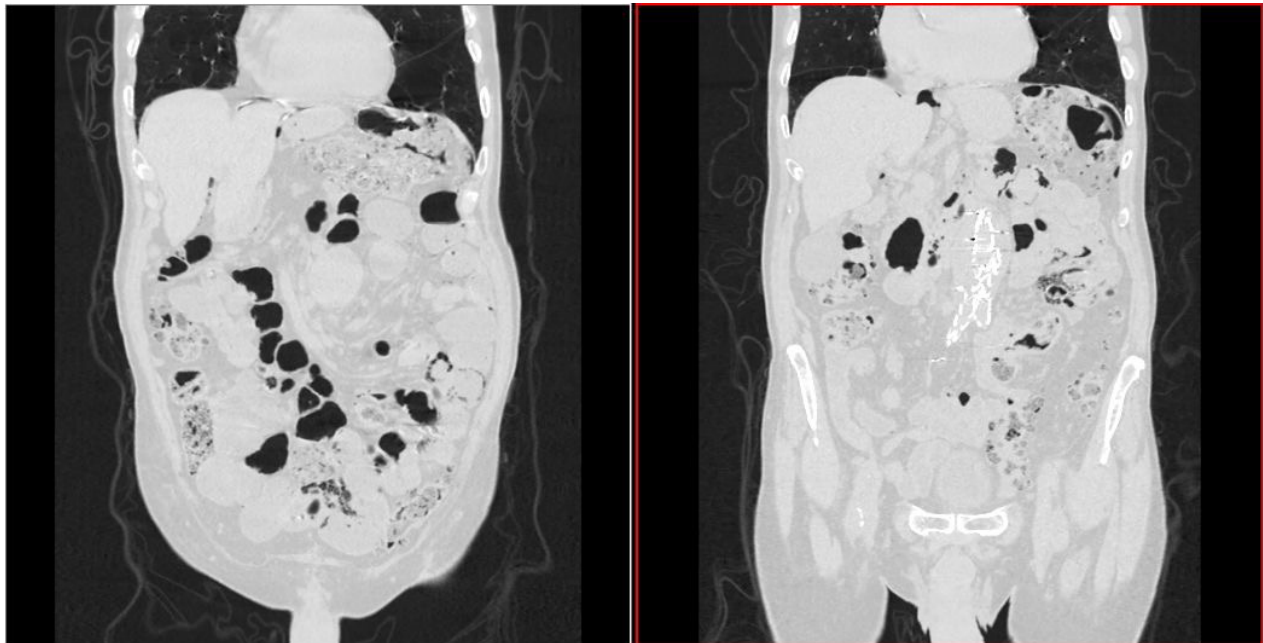


Figure 3: Transversal CT images in lung window showing pneumoperitoneum, “bubbles” within the walls of small intestine and in the mesentery.

CT findings are not pathognomonic of PCI. Intestinal perforation caused by an ischemic process should be excluded²⁴. Detailed medical history, physical examination, and laboratory tests are pivotal to establish the correct diagnosis²⁴. Elevated leukocytosis, elevated systemic inflammation markers such as CRP, and lactate > 2 also suggest that pneumoperitoneum may be associated with a secondary life-threatening disease^{10,27,29,43}. Laparoscopy is often conducted, even in stable patients, to determine whether the case is benign, especially because pneumatosis and pneumoperitoneum heavily influence the decision to operate^{8,18,44,45}. This procedure has the advantage of directly evaluating the intestine and safely excluding ischemic processes associated with perforation^{24,46}. However, the increase in PCI recognition has reduced the number of unnecessary surgical procedures⁷.

A multidisciplinary evaluation with a physician, radiologist, and surgeon is effective to determine the benign and spontaneous origin of pneumoperitoneum and to avoid unnecessary invasive procedures^{12,14,17,20,47,48}. Pathological examination of the resected cyst wall often shows a chronic inflammatory process³.

Endoscopic procedures are important to investigate the presence of submucosal cysts and exclude the presence of associated pathologies or differential diagnoses, such as lymphoma, liquid cysts, dysbacteriosis, carcinoma, inflammatory disease, polyps, and polyposis²⁷. During colonoscopy, polypoid grape-like masses protruding through the mucosa may be indicative of PCI⁴⁹. Such findings should

be biopsied, and polyposis or neoplasia should be excluded. In the absence of rheumatologic diseases, we suggest that an evaluation should be conducted by an in- or out-of-hospital specialist after emergency resolution, which helps to identify predisposing factors.

PCI may be self-limited, and conservative treatments are effective in 90% of cases, consisting of oxygen and antibiotic use as needed and individualized management^{3,12,13,16,22,24,30,50,51}. Although hyperbaric oxygen therapy has been used, its efficacy has not been established. Some authors have reported an efficacy of 50% in patients with PCI undergoing treatment with hyperbaric oxygen therapy^{12,13,24}. High-flow inhaled oxygen creates a PaO_2 diffusion gradient that promotes gas outflow through the cyst wall. In addition, high O_2 tissue concentrations are toxic to gas-producing anaerobic bacteria¹⁰. Patients should be appropriately informed of their illness and especially of the need for future medical evaluations, considering that benign pneumoperitoneum may persist for years or forever¹⁷. Predisposing factors or secondary causes should be investigated and managed accordingly.

Laparoscopy should be considered in patients with PCI and pneumoperitoneum if leukocytosis and metabolic acidosis are present or if there is clinical worsening. Ischemia and hollow visceral perforation should be excluded^{6,7,11,16,20,24,26,42,44,45}. Long-term outcomes are still not well known, with reports of complications that may or may not be

associated with PCI, such as intestinal ischemia secondary to volvulus^{24,47}.

PCI is a challenging and rare condition to diagnose and manage. It should be suspected in patients with pneumoperitoneum and mild symptoms. A precise diagnosis should be established to avoid unnecessary surgical procedures.

Diagnosis may be achieved by CT combined with endoscopic evaluation. Clinical observation is essential, with serial reassessment of the patient, given that PCI management is not well established. Increased recognition of this benign form of pneumatosis intestinalis and pneumoperitoneum may reduce the number of unnecessary surgical procedures.

REFERENCES

- Moyon FX, Molina GA, Tufiño JF, Basantes VM, Espin DS, Moyon MA, et al. Pneumoperitoneum and Pneumatosis cystoides intestinalis, a dangerous mixture. A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2020;74:222-5.
- Rathi C, Pipaliya N, Poddar P, Pandey V, Ingle M, Sawant P. A rare case of hypermobile mesentery with segmental small bowel pneumatosis cystoides intestinalis. *Intest Res.* 2015;13(4):346-9.
- Rachapalli V, Chaluvashetty SB. Pneumatosis cystoides intestinalis. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(6):TJ01-2.
- Chuang CH, Lai CC. Man with abdominal pain. *Ann Emerg Med.* 2018;72(3):255-320.
- Rajan R, Maundura M, Wallace M. Pneumatosis intestinalis: a diagnostic dilemma. *ANZ J Surg.* 2017;87(10):E155-6.
- Mora-Guzmán I, Muñoz de Nova JL, Del Campo Del Val L, Martín-Pérez E. Diffuse pneumatosis intestinalis and pneumoperitoneum. *Dig Liver Dis.* 2017;49(8):938.
- Dhadlie S, Mehanna D, McCourtney J. Pneumatosis intestinalis a trap for the unwary: case series and literature review. *Int J Surg Case Rep.* 2018;53:214-7.
- Jenkins M, Courtney H, Pope E, Williamson J. A case report and approach to management in pneumatosis intestinalis. *Ann Med Surg (Lond).* 2017;23:25-7.
- Rottenstreich A, Agmon Y, Elazary R. A rare case of benign pneumatosis intestinalis with portal venous gas and pneumoperitoneum induced by acarbose. *Intern Med.* 2015;54(14):1733-6.
- Koysombat K, Capanna MV, Stafford N, Orchard T. Combination therapy for systemic sclerosis-associated pneumatosis intestinalis. *BMJ Case Rep.* 2018;2018:bcr2018225068.
- Ling FY, Zafar AM, Angel LF, Mumbower AL. Benign pneumatosis intestinalis after bilateral lung transplantation. *BMJ Case Rep.* 2015;2015:bcr2015210701.
- Brighi M, Vaccari S, Lauro A, D'Andrea V, Pagano N, Marino IR, et al. "Cystamatic" review: is surgery mandatory for pneumatosis cystoides intestinalis? *Dig Dis Sci.* 2019;64(10):2769-75.
- Iida A, Naito H, Tsukahara K, Yumoto T, Nosaka N, Kawana S, et al. Pneumatosis cystoides intestinalis presenting as pneumoperitoneum in a patient with chronic obstructive pulmonary disease: a case report. *J Med Case Rep.* 2017;11(1):55.
- Tseng SM, Li C, Ho CM. Pneumatosis cystoides intestinalis: not uncommon cause of free air in acute abdomen. *J Visc Surg.* 2019;156(2):177-8.
- Wong CW, Chung PH, Wong KK, Tam PK. Pneumatosis intestinalis presenting as pneumoperitoneum in a teenage girl with pyloric stenosis. *BMJ Case Rep.* 2015;2015:bcr2014208496.
- Ogul H, Pirimoglu B, Kisaoglu A, Karaca L, Havan N, Ozogul B, et al. Pneumatosis cystoides intestinalis: an unusual cause of intestinal ischemia and pneumoperitoneum. *Int Surg.* 2015;100(2):221-4.
- Koppikar S, Yu D, Ropeleski M, Robertson D. Recurrent benign pneumatosis intestinalis in a patient with mixed connective tissue disease. *Arch Rheumatol.* 2018;33(4):478-81.
- Ooi S, Das K, Toh JWT. Pneumatosis cystoides intestinalis: a benign differential diagnosis for computed tomographic evidence of pneumoperitoneum in a stable patient. *ANZ J Surg.* 2018;88(3):E210-1.
- Lee YS, Han JJ, Kim SY, Maeng CH. Pneumatosis cystoides intestinalis associated with sunitinib and a literature review. *BMC Cancer.* 2017;17(1):732.
- Chandola R, Elhenawy A, Lien D, Laing B. Massive gas under diaphragm after lung transplantation: pneumatosis intestinalis simulating bowel perforation. *Ann Thorac Surg.* 2015;99(2):687-9.
- Johnstone C, Salih T, Saha A. A case of small bowel mesenteric pneumatosis: a multidisciplinary approach to clinical interpretation and intervention. *Int J Surg Case Rep.* 2016;23:17-9.
- Calabrese E, Ceponis PJ, Derrick BJ, Moon RE. Successful treatment of pneumatosis intestinalis with associated pneumoperitoneum and ileus with hyperbaric oxygen therapy. *BMJ Case Rep.* 2017;2017:bcr2017219209.
- Santos MD, Silva C, Silva AC, Salgado M, França M. Pneumatosis cystoides intestinalis – an incidental finding with unpredictable evolution. *J Coloproctology (Rio J).* 2020;40(1):94-7.
- Belkhir A, Jrad M, Sebei A, Soudani M, Haddad A, Boukriba S, et al. Pneumatosis cystoides intestinalis revealed after a hand-to-hand aggression: a case report. *Int J Surg Case Rep.* 2019;62:100-2.
- Sooby P, Harshen R, Joarder R. An unusual triad of pneumatosis intestinalis, portal venous gas and pneumoperitoneum in an asymptomatic patient. *J Surg Case Rep.* 2015;2015(4):rjv035.
- Hakim S, Shafi MA, Ganeshan D, Bhutani MS. Chronic Spontaneous Pneumoperitoneum with Pneumatosis Cystoides Intestinalis of the Small and Large Intestine. *Curr Health Sci J.* 2020;46(4):442-6.

27. Vargas Rubio R, Bejarano Rengifo J, Ardila Silva E. Pneumatosis intestinalis as a presentation of Crohn's disease: a case report. *Rev Gastroenterol Peru.* 2020;40(2):188-92.
28. Khalid F, Kaiyasah H, Binfadil W, Majid M, Hazim W, ElTayeb Y. Pneumatosis intestinalis due to gastrointestinal amyloidosis: a case report & review of literature. *Int J Surg Case Rep.* 2016;23:29-32.
29. Than VS, Nguyen MD, Gallon A, Pham MT, Nguyen DH, Boyer L, et al. Pneumatosis intestinalis with pneumoperitoneum: not always a surgical emergency. *Radiol Case Rep.* 2020;15(11):2459-63.
30. Werwie N, Dyer B, Richmond BK. Chronic pneumatosis intestinalis with pneumoperitoneum and a consistently benign abdominal examination. *Am Surg.* 2019;85(7):e333-5.
31. Smyth AI, Osmanska J, Lip S, Chong PS, Dalzell JR. An unusual gastrointestinal complication following heart transplantation. *Ulster Med J.* 2019;88(1):56.
32. Huang YH, Siao FY, Yen HH. Abdominal distension in a patient with hepatocellular carcinoma. benign pneumatosis intestinalis and pneumoperitoneum associated with sorafenib therapy. *Gastroenterology.* 2015;149(2):e12-3.
33. Telegrafo M, Stabile Ianora AA, Angelelli G, Moschetta M. Reversible pneumatosis cystoides intestinalis after liver transplantation. *G Chir.* 2017;38(5):239-42.
34. Chaudhry NS, Bi WL, Gupta S, Keraliya A, Shimizu N, Chiocci EA. Pneumatosis intestinalis after molecular-targeted therapy. *World Neurosurg.* 2019;125:312-5.
35. Pérez Santiago L, Gadea Mateo R, Alfonso Ballester R. Extensive colonic pneumatosis. Conservative or Surgical approach? *Rev Esp Enferm Dig.* 2020;112(8):661.
36. de la Serna S, Luna A, de la Rosa H. Intestinal pneumatosis and pneumoperitoneum in an oncological scenario: a change of attitude. *Rev Esp Enferm Dig.* 2018;110(1):68-9.
37. Mitsuyoshi Y, Takakura K, Kobayashi T, Ogawa N, Sakurai T, Nakano M, et al. Chronic intestinal pseudo-obstruction with pneumatosis cystoides intestinalis in a patient with systemic sclerosis: a case report. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(18):e15480.
38. Ribolla M, Conti L, Baldini E, Palmieri G, Grassi C, Banchini F, et al. Asymptomatic pneumoperitoneum in pneumatosis coli: a misleading operative indication. *Int J Surg Case Rep.* 2020;69:92-5.
39. Alassaf M. Recurring spontaneous aseptic pneumoperitoneum presenting secondary to an unrelated chief complaint: a case report. *Int J Surg Case Rep.* 2015;7C:96-8.
40. Beetz O, Kleine M, Vondran FWR, Cammann S, Klempnauer J, Kettler B. A case of recurrent pneumoperitoneum and pneumatosis intestinalis after bilateral lung transplant. *Exp Clin Transplant.* 2019;17(1):124-7.
41. Mehrkhu M, Shirvani Dehkordi I, Shirvani Dehkordi P, Shirvani Dehkordi A. Pneumatosis intestinalis in an adult patient with antral stenosis and midgut malrotation. *BMJ Case Rep.* 2018;2018:bcr2017223238.
42. Khan T, Mujtaba M, Flores MS, Nahum K, Carson MP. A case of pneumatosis intestinalis with pneumoperitoneum as a potential delayed adverse effect of capecitabine. *World J Oncol.* 2019;10(3):151-2.
43. Lee CI, Wu YH. Pneumatosis intestinalis and pneumoretroperitoneum post steroid use in a patient with superior mesenteric artery syndrome. *Am J Emerg Med.* 2019;37(10):1993.e1-1993.e3.
44. Kinjo M. Lurking in the wall: pneumatosis cystoides intestinalis with scleroderma. *Am J Med.* 2016;129(4):382-3.
45. Chen YY, Ko TY, Huang YF. Pneumatosis intestinalis causing pneumoperitoneum. *Dig Liver Dis.* 2020;52(3):351.
46. Ooi SM. Pneumoperitoneum in a non-acute abdomen-pneumatosis cystoides intestinalis. *Surg Case Rep.* 2015;1(1):44.
47. Okuda Y, Mizuno S, Koide T, Suzaki M, Isaji S. Surgical treatment of pneumatosis cystoides intestinalis with pneumoperitoneum secondary. *Turk J Gastroenterol.* 2018;29(1):131-3.
48. Hanna P, Kassir R, Tarek D, Bassile B, Saint-Eve P, Elias B. Pneumatosis cystoides intestinalis presenting as bowel perforation, a rare entity. *Int J Surg Case Rep.* 2016;20:7-9.
49. Lommen MJ, Zineldine O, Mehta TI, Radtke LE, Serrano O. Pneumatosis cystoides intestinalis identified on screening colonoscopy with associated pneumoperitoneum. *Cureus.* 2020;12(8):e9512.
50. Pata F, Di Saverio S. Pneumatosis cystoides intestinalis with pneumoperitoneum. *N Engl J Med.* 2019;380(13):e17.
51. Park CS, Hwang S, Jung DH, Song GW, Moon DB, Ahn CS, et al. Pneumatosis intestinalis after adult living donor liver transplantation: report of three cases and collective literature review. *Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2015;19(1):25-9.

Received: nov 10 , 2021

Accepted: feb 15, 2022

ANÁLISE DE QUESTIONÁRIOS DE AVALIAÇÃO DE APLICATIVOS NA ÁREA DA SAÚDE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

EVALUATION OF MOBILE APPLICATION QUESTIONNAIRES IN THE HEALTH CARE SETTING: A SYSTEMATIC REVIEW

Silvia Regina Gralha¹ , Otavio Neves da Silva Bittencourt¹ 

Clin Biomed Res. 2022;42(2):152-164

¹ Programa de Pós-Graduação em Tecnologias da Informação e Gestão em Saúde, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil.

Autor correspondente:

Silvia Regina Gralha
E-mail: silvia.gralha@ufcspa.edu.br
PPG Tecnologias da Informação e Gestão em Saúde, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA)
Rua Sarmento Leite, 245 - Centro Histórico
90050-170, Porto Alegre, RS, Brasil.

RESUMO

Este estudo teve como objetivo identificar modelos de questionários para avaliação de aplicativos móveis na área da saúde. Trata-se de uma Revisão sistemática da literatura, em que a busca foi realizada em julho de 2021, nas bases de dados PubMed, ScienceDirect, Scopus, SciELO e Web of Science. Foram utilizados os descritores: “mobile”, “mhealth”, “evaluation”, “questionnaire”, “guide”, “assessing”, “validation” e “assessment”, sendo necessárias adaptações para atender as especificidades das bases. Foram identificados 1.786 estudos e após aplicar os critérios de seleção, 37 publicações alcançaram o nível de qualidade para inclusão e síntese. Os artigos revisados apresentam perguntas significativas para os usuários, sobre os aplicativos avaliados. Este estudo é recomendado para auxiliar nos estudos de pesquisa visando o aumento da qualidade dos aplicativos móveis na saúde.

Palavras-chaves: *Aplicativo; Avaliação; Questionário; Validação*

ABSTRACT

The objective of this study was to identify questionnaire models for the evaluation of mobile health applications. We conducted a systematic literature review in July 2021 in PubMed, ScienceDirect, Scopus, SciELO, and Web of Science databases using the following descriptors: “mobile,” “mhealth,” “evaluation,” “questionnaire,” “guide,” “evaluating,” “validation,” and “evaluation.” Adaptations were required to meet database specificities. Of 1,786 studies initially identified, only 37 met the quality criteria for inclusion and synthesis. All studies analyzed in this review asked relevant app-related questions to users. This study is intended to assist scientific research in the development of quality mobile health applications.

Keywords: *Application; Evaluation; Questionnaire; Validation*

INTRODUÇÃO

O mundo da tecnologia continua crescendo exponencialmente a cada ano, e o uso de aplicativos móveis está se tornando cada vez mais comum¹.

Mobile Health é uma prática definida pelo World Health Organization² como “prática médica de saúde suportada por dispositivos móveis, como telefones celulares, dispositivos de monitoramento de pacientes, assistentes pessoais digitais e outros dispositivos sem fio”. Aplicativos (*apps*) de saúde móvel (*mHealth*) têm o potencial de fornecer acesso ininterrupto a informações de saúde baseadas em evidências, educação e tratamento para usuários finais em uma escala global³. À medida que o número de smartphones e de aplicativos de saúde móvel aumentou dramaticamente, a tecnologia *mHealth* foi amplamente adotada em muitos países em todo o mundo⁴.

Apesar de existirem oportunidades promissoras relacionadas à saúde móvel nos países em desenvolvimento, existem vários obstáculos, por exemplo,

a baixa alfabetização, infraestrutura deficiente, falta de profissionais qualificados e questões culturais que impedem a adoção em larga escala da saúde móvel. Para a implementação bem-sucedida de projetos de saúde móvel, esses desafios precisam ser enfrentados fornecendo os serviços de saúde necessários que combinem com os sistemas de saúde já existentes⁵.

Para fins de saúde, os aplicativos de saúde móvel precisam estar ativos e disponíveis o tempo todo, caso contrário, os usuários podem se encontrar em uma situação de risco de vida⁶. Esses *apps* muitas vezes precisam lidar com comunicações em tempo real e altamente sensíveis entre pacientes e prestadores de cuidados de saúde.

Os modelos de avaliações são importantes na pesquisa, pois estes fornecem pontuações confiáveis, essenciais para identificar a qualidade dos aplicativos disponíveis e distingui-los dos mal projetados⁷. Bem como, os questionários de usabilidade existentes utilizados nos estudos de aplicativos *mHealth*, que devem ser avaliados para determinar quais são os mais eficazes na avaliação da usabilidade do aplicativo⁶.

No entanto, há poucos dados sobre o valor comparativo e a consistência dos questionários existentes. A área da saúde se beneficiaria consideravelmente se estudos que orientassem o desenvolvimento de novos aplicativos e avaliassem comparativamente a qualidade dos sistemas existentes⁷.

É neste contexto que se questiona como está sendo o uso de ferramentas de avaliação de qualidade de aplicativos de saúde móvel. As informações são limitadas a orientar a avaliação da qualidade dos apps *mHealth*, e as ferramentas de avaliação disponíveis podem ser pouco conhecidas ou amplamente utilizadas¹.

Neste sentido, o objetivo deste trabalho de revisão sistemática foi identificar e analisar quais os modelos existentes na literatura sobre a temática de avaliações de aplicativos móveis na área da saúde.

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo se configura como uma revisão sistemática cujo objetivo é identificar, selecionar, avaliar, interpretar e sumarizar estudos disponíveis considerados relevantes para um tópico de pesquisa ou fenômeno de interesse⁸.

A revisão sistemática (RS) deve ser realizada de acordo com um plano predefinido. Esse plano é chamado protocolo da revisão e formaliza todo o processo para a execução da RS. O protocolo contém itens como questões utilizadas para a pesquisa, estratégia de busca, critérios para avaliação dos estudos considerando para inclusão ou exclusão da revisão e as estratégias para seleção, extração e sumarização dos dados⁹.

Planejamento da pesquisa

De modo a atingir o objetivo deste trabalho, foi elaborado o planejamento com estratégias de

busca e exclusão de artigos primários, descritos nas subseções seguintes.

Questões de pesquisa

Foram elaboradas cinco questões norteadoras para investigação desta pesquisa, apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1: Questões norteadoras de busca para a pesquisa.

Quais modelos de avaliação de aplicativos estão sendo aplicados nas pesquisas?
Para qual perfil de paciente o aplicativo avaliado é destinado?
Qual a metodologia aplicada a esses estudos?
Em quais países foi aplicado?
Quais os pontos positivos e limitações de aplicar esse modelo de avaliação?

Nota. Fonte: elaborada pelo autor

Processo de busca

Houve um estudo das palavras-chave necessárias com intenção de responder às perguntas descritas na Tabela 1. Então, a base PubMed foi selecionada como exemplo para a construção da *String* e funcionar como um modelo a ser aplicado nas outras bases de dados, conforme Tabela 2. Assim, com as palavras-chave definidas e a base exemplo, as *Strings* foram adaptadas para aplicar nas outras bases de dados selecionadas para fazer parte desta revisão:

Tabela 2: Fontes e *Strings* de busca utilizada para a pesquisa.

Fonte	String
PubMed	((mhealth[Title]) OR (mobile[Title])) AND ((Assessment[Title]) OR (questionnaire[Title]) OR (guide[Title]) OR (Assessing[Title]) or (validation[Title]) or (evaluation[Title])))
ScienceDirect	((“mobile” OR “mhealth”) AND (“evaluation” OR “questionnaire” OR “guide” OR “Assessing” OR “validation” OR “Assessment”))
SciELO	((ti:(mhealth)) OR (ti:(mobile))) AND ((ti:(evaluation)) OR (ti:(questionnaire)) OR (ti:(guide)) OR (ti:(Assessing)) OR (ti:(validation)) OR (ti:(Assessment)))
Scopus	OA (all) (TITLE (mhealth) OR TITLE (mobile)) AND (TITLE (questionnaire) OR TITLE (assessment) OR TITLE (guide) OR TITLE (Assessing) OR TITLE (validation) OR TITLE (evaluation))
Web of Science	((TI=(mhealth)) OR TI=(mobile)) AND (TI=(Assessment) OR TI=(questionnaire) OR TI=(guide) OR TI=(Assessing) or TI=(validation) or TI=(evaluation))

Nota. Fonte: elaborada pelo autor

Realizada a pesquisa e com as *Strings* definidas, foram adicionados os critérios de inclusão, sendo eles: artigos escritos a partir de 2015; escritos em português, inglês e espanhol; artigos completos; abertos e publicados em bases de periódicos. A Tabela 3 apresenta a quantidade de publicações apresentadas após pesquisa pela *String* e critérios de inclusão.

Tabela 3: Quantidade de artigos encontrada em cada fonte.

PubMed	ScienceDirect	SciELO	Scopus	Web of Science
469	105	45	533	634

Nota. Fonte: elaborada pelo autor

Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão visam remover os trabalhos que não se enquadram no objetivo desta revisão. De modo a oferecer uma seleção de artigos específicos para a análise deste trabalho, foram elaborados quatro critérios de exclusão, apresentados na Tabela 4.

Uma leitura aprofundada dos artigos pré-selecionados foi inicialmente realizada pela base PubMed. A maioria dos artigos foi excluída, pois as avaliações eram muito específicas para alguma categoria de doença, sendo assim, impossibilitando a aplicação na avaliação de outro aplicativo na área

da saúde. Outra causa de exclusão de artigos foi devido ao objetivo de a avaliação estar voltada para a evolução da doença do paciente e não para avaliação do aplicativo. Nas bases estudadas, foi verificado um grande volume de artigos duplicados.

Tabela 4: Critérios de exclusão.

Artigos duplicados.
Não respondem qualquer questão norteadora de pesquisa.
Pesquisas não direcionadas a pacientes ou usuários. Ou seja, exclusivo para profissionais de TI do aplicativo.
Questionários com foco em um aplicativo específico.

Nota. Fonte: elaborada pelo autor

Após a leitura e análise de 1.786 títulos e resumos retornados, foram pré-selecionadas as publicações que possuíam potencial de responder às questões norteadoras e atendiam os critérios de inclusão e exclusão. Restaram 37 publicações para leitura na íntegra. Todavia, durante a leitura foram identificados ao corpo de artigos selecionados, o modelo dos instrumentos de coleta utilizados nas pesquisas. Na Tabela 5, é apresentada a quantidade de artigos após os critérios de exclusão de cada base e o total de artigos que serão analisados.

Tabela 5: Quantidade de artigos remanescentes após a aplicação dos critérios de exclusão.

	PubMed	ScienceDirect	SciELO	Scopus	Web of Science	Final
Excluídos	442	99	42	525	607	1.786
Total Parcial	27	4	2	2	2	37

Nota. Fonte: elaborada pelo autor

RESULTADOS

Por meio desta revisão, foi possível verificar volumes maiores de avaliação no contexto de aplicativos, principalmente, entre os anos de 2018 e 2020.

Foram encontrados oito instrumentos de avaliação: Escala de Usabilidade do Sistema (*System Usability Scale – SUS*), Questionário de Usabilidade de Sistemas Pós-Estudo (*Post-Study System Usability Questionnaire – PSSUQ*), *Mobile Health App Trustworthiness Checklist (MHat)*, Escala de Classificação de Aplicativos Móveis (*Mobile Application Rating Scale – MARS*), Questionário de Usabilidade de Aplicativos de saúde móvel (*mHealth App Usability Questionnaire – MAUQ*), *Mobile App Development and Assessment Guide (MAG)*, *Computer Software Usability Questionnaire (CSUQ)*, *mHealth Satisfaction Questionnaire (mHealthS)* e 3 dos artigos selecionados o autor utilizou o questionário de sua própria autoria. A Figura 1 abaixo mostra a quantidade de artigos encontrados por instrumento de avaliação.

A *System Usability Scale (SUS)* “é uma escala de usabilidade do sistema (*SUS*) é uma escala

simples de dez itens que oferece uma visão global das avaliações subjetivas de usabilidade”¹⁰. Segundo Brooke¹⁰, a usabilidade de qualquer ferramenta ou sistema deve ser vista em termos do contexto. Desta forma, é impossível especificar a usabilidade de um sistema sem antes definir quem são os usuários e as tarefas que eles realizarão.

A abordagem adotada pela ISO 9241-11 foi semelhante, definindo usabilidade como: “Até que ponto um produto pode ser usado por usuários específicos para atingir objetivos especificados com eficácia, eficiência e satisfação em um contexto de uso especificado”¹¹.

A *SUS* utiliza uma escala de dez itens que se baseia na escala Likert, em que 0 = não relevante, 1 = importância muito baixa, 2 = importância baixa, 3 = importância média, 4 = importância alta e 5 = muito alta importância. A escala Likert é uma escala de classificação comumente utilizada em pesquisas de ciências sociais para avaliar a atitude humana, que pode ser considerada uma interação de cognição, sentimento e ação humana¹².

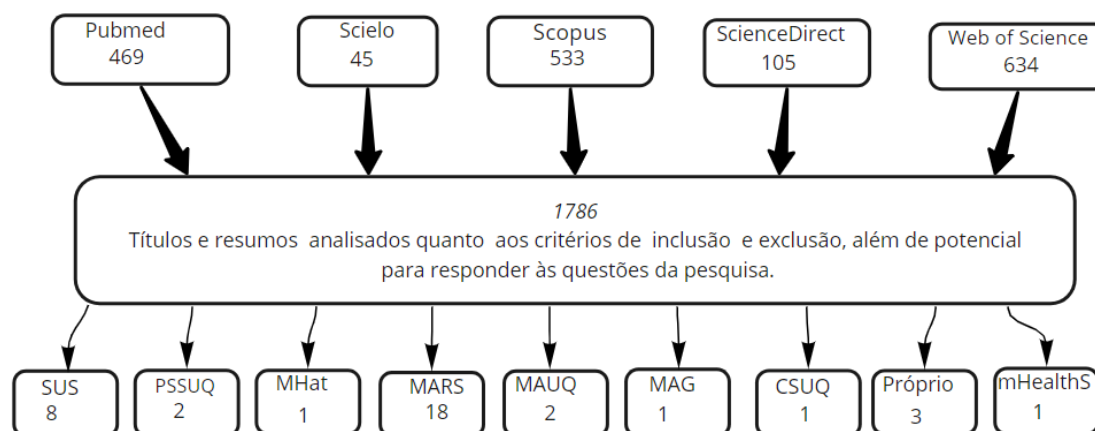


Figura 1: Número de artigos encontrados por instrumento de avaliação.

O *Post-Study System Usability Questionnaire* (PSSUQ), ou Questionário de Usabilidade de Sistemas Pós-Estudo, foi criado por Lewis em 1992 por meio da IBM Design Center. Esse instrumento avalia a satisfação percebida pelos usuários com sistemas baseados em computação. Os 19 itens da segunda versão do questionário ajudam a medir cinco características: conclusão rápida do trabalho, facilidade de aprendizado, documentação de alta qualidade e informações online, adequação funcional e rápida aquisição de produtividade. Seus itens possuem escala de 7 pontos (onde 1 = Concordo fortemente e 7 = Discordo fortemente)¹³.

O *mHealth App Usability Questionnaire* (MAUQ), é o questionário de usabilidade de aplicativos voltado para área da saúde, foi criado por Zhou et al.¹⁴ a partir de uma revisão bibliográfica sobre uma série de questionários de usabilidade já existentes na literatura. Após este estudo, um questionário com 18 itens foi elaborado e subdivido em 3 subescalas: 5 itens são para validar a facilidade de uso e satisfação; 6 itens estão relacionados ao arranjo de informações do sistema e 7 itens para validação da utilidade do aplicativo.

O *Mobile Health App Trustworthiness Checklist* (MHat) é uma lista de verificação de confiabilidade de aplicativos de saúde móvel para desenvolvedores criarem apps de saúde confiáveis¹⁵. Segundo Van Haasteren et al.¹⁵, a lista de verificação de 41 itens é composta por cinco categorias principais: conteúdo informativo, atributos organizacionais, influências sociais, fatores relacionados à tecnologia e controle do usuário, com 11 subcategorias: precisão das informações, compreensão, transparência, familiaridade com a marca, reputação, recomendações, fator externo, usabilidade, privacidade, autonomia e capacitação.

A *Mobile Application Rating Scale* (MARS) é uma Escala de Classificação de Aplicativos Móveis, que fornece uma medida multidimensional de

indicadores de qualidade do aplicativo, com 23 itens subdivididos em: engajamento, funcionalidade, estética e qualidade da informação, bem como, qualidade subjetiva do aplicativo. Esses indicadores de qualidade de aplicativos foram extraídos de pesquisas anteriores em UX (*User Experience*), técnica, interação humana-computador e literatura de saúde móvel, mas não haviam sido combinados anteriormente em uma estrutura única¹⁶.

O *Mobile App Development and Assessment Guide* (MAG) foi criado em 2020, a partir de uma avaliação de itens considerados importantes para um aplicativo de saúde móvel de qualidade, realizado por 158 participantes. Um total de 48 critérios foram estabelecidos e subdivididos por categorias. A quantidade de itens por categoria que apresentam concordâncias foram: 8 de usabilidade; 14 de privacidade; 9 de segurança; 2 de adequação e idoneidade; 2 de transparência e conteúdo; 7 de proteção; 2 de suporte técnico e atualizações; e 4 de tecnologia¹⁷.

O *Computer Software Usability Questionnaire* (CSUQ) é uma variante do PSSUQ, desenvolvido para permitir a coleta de muitos questionários preenchidos e para ver se a estrutura fatorial encontrada para o PSSUQ em uma configuração de teste de usabilidade permaneceria a mesma em uma pesquisa enviada¹⁸.

Em 2020 foi criado o *mHealth Satisfaction Questionnaire* (mHealthS) e consiste em 14 itens de avaliação em que o respondente é solicitado a avaliar até que ponto concorda com cada item em uma escala Likert de 5 pontos. Segundo os autores, as seções do questionário incluem declarações gerais sobre a usabilidade e a vontade de recomendar o aplicativo¹⁹, por exemplo.

Na Tabela 6, é possível visualizar para quais categorias de aplicativos foram usadas as ferramentas de avaliação, qual o país de origem, quais os pontos positivos e quais suas limitações.

Tabela 6: Artigos incluídos e ferramentas utilizadas para cada aplicativo, constando país de origem, pontos positivos e limitações.

Aplicativo - Autor – ano – País	Metodologia	Pontos Positivos – Limitações
Instrumento: MARS		
Aplicativos voltados para pacientes com Covid ²⁰ ; 2020; Índia, UK e EUA	Uma revisão sistemática foi registrada no PROSPERO, em que foi fornecida uma visão geral das aplicações de COVID-19. Após isso, a qualidade de 63 aplicativos foi avaliada em engajamento, funcionalidade, estética e informações fornecidas usando a ferramenta MARS.	Esse estudo mostrou que a maioria dos aplicativos avaliados se concentra em seu funcionamento, sem considerar os recursos que os tornam envolventes e importantes para seus usuários. Foi possível identificar quais os pontos fortes e quais as limitações. As propriedades psicométricas da escala MARS são comprovadamente confiáveis e válidas, portanto, o uso desta ferramenta forneceu grande força para o estudo.
Aplicativo para pacientes com dores na região lombar ²¹ ; 2020; Espanha e Inglaterra	Dois revisores fisioterapeutas avaliaram 17 aplicativos por meio da MARS.	A MARS é uma ferramenta de avaliação objetiva, válida e fácil de usar, projetada para classificar e avaliar a qualidade de aplicativos de saúde móvel (<i>mHealth</i>). Esta ferramenta tem se mostrado uma forma confiável e amplamente aplicada para sistematizar a avaliação da qualidade de aplicativos móveis. A escala avalia as informações fornecidas por desenvolvedores e a credibilidade da fonte (conflitos de interesse, interesse comercial, origem acadêmica, etc.). Limitações: A MARS inclui algumas questões, por exemplo: se os controles de acesso foram introduzidos no aplicativo usando opções de <i>login</i> ou senha para melhorar a privacidade. No entanto, esses itens estão incluídos em uma seção de aspectos técnicos dos aplicativos; isso é, apenas para fins descritivos e não influencia a pontuação de qualidade.
Aplicativos para prevenção primária da saúde ²² ; 2016; Itália	Uma versão italiana foi utilizada para avaliação de 48 aplicativos por dois avaliadores. As propriedades psicométricas da versão final da escala foram avaliadas incluindo confiabilidade, consistência interna, validade convergente, divergente e concorrente.	As avaliações MARS de aplicativos de prevenção primária à saúde podem beneficiar os médicos de clínica geral e outros profissionais de saúde, fornecendo diretrizes claras sobre quais são os aplicativos de alta qualidade nas áreas de medicina preventiva e promoção da saúde.
Aplicativo móvel relacionado à saúde mental e bem-estar ¹⁶ ; 2015; Austrália	Uma pesquisa bibliográfica foi realizada para identificar artigos contendo critérios de classificação de qualidade da Web ou de aplicativos publicados entre janeiro de 2000 e janeiro de 2013. Sessenta aplicativos de saúde foram selecionados usando uma pesquisa do iTunes para classificação MARS. Dez deles foram utilizados para testar o procedimento de classificação e os 50 restantes forneceram dados sobre a confiabilidade entre avaliadores.	A MARS é uma medida de qualidade de aplicativo fácil de usar (com treinamento apropriado), simples, objetiva, confiável e amplamente aplicável, desenvolvida por uma equipe multidisciplinar especializada. A ferramenta fornece aos avaliadores um indicador confiável da qualidade geral do aplicativo, bem como da qualidade do engajamento, funcionalidade, estética e qualidade da informação do aplicativo. A classificação por estrelas da escala provavelmente fornecerá uma medida mais confiável da qualidade geral do aplicativo, já que é avaliada após a conclusão de todo a MARS, portanto, é informada pelos itens anteriores. Limitações: Recomenda-se que os avaliadores MARS concluam um treinamento antes de começar o uso. Os <i>slides</i> para esse treinamento estão disponíveis com o autor correspondente.
Aplicativos sobre alergias ou intolerâncias alimentares disponíveis ²³ ; 2020; Espanha	Foi realizada uma pesquisa sistemática de aplicativos sobre alergias ou intolerâncias alimentares. Após isso, dois autores realizaram, por meio da MARS, a validação dos 14 aplicativos escolhidos.	A ferramenta MARS fornece uma avaliação multidimensional da qualidade do aplicativo, enquanto outras ferramentas utilizam, principalmente, medidas unidimensionais. Portanto, é uma ferramenta confiável com alta consistência interna. Limitações: A ferramenta MARS deve ser validada para aumentar seu valor e, dependendo da área de interesse do aplicativo (por exemplo, saúde, nutrição, esportes, psicologia), os itens de cada seção devem ser mais específicos e baseados nos respectivos temas. Aplicativos para alergias ou intolerâncias alimentares, por exemplo, devem incluir itens que indiquem se as informações sobre alérgicos alimentares são fornecidas aos usuários de maneira adequada e eficaz.
Aplicativos que tratam o zumbido ²⁴ ; 2020; Alemanha	Foi realizada uma revisão sistemática sobre aplicativos que tratam o zumbido. Após, aplicamos a Escala de Classificação de Aplicativos Móveis (MARS) para avaliar os aplicativos em qualidade geral e experiência do usuário.	MARS é uma ferramenta confiável e válido para a avaliação da qualidade de aplicativos médicos para smartphones ou aplicativos <i>mHealth</i> . Ela oferece um processo de classificação multidimensional direto, para avaliar objetivamente os aplicativos de saúde sem exigir excessivo treinamento para o avaliador. Além disso, a MARS tem sido amplamente utilizada na avaliação de aplicativos de saúde para <i>smartphones</i> , por exemplo, aplicativos de gerenciamento de dor, aplicativos de controle de peso, aplicativos de gerenciamento de diabetes e aplicativos de reumatologia.

Continua

Tabela 6: Continuação

Aplicativo -Autor – ano – País	Metodologia	Pontos Positivos – Limitações
Instrumento: MARS		
Aplicativos para gerenciamento do peso ²⁵ ; 2020; Líbano	Dois pesquisadores pilotaram a <i>MARS</i> em árabe (<i>MARS-Ar</i>) com uma amostra de 10 aplicativos de gerenciamento de peso obtidos no Google Play e na App Store. Depois que a confiabilidade foi verificada, os dois pesquisadores avaliaram independentemente um conjunto de 56 aplicativos.	Os resultados deste estudo mostram que a <i>MARS-Ar</i> é um instrumento confiável e válido, que “especialistas” treinados podem usar para avaliar a qualidade dos aplicativos de saúde. De acordo com especialistas, foi identificado que as avaliações da qualidade dos aplicativos através da <i>MARS-Ar</i> , não estão associadas às classificações de cinco estrelas relatadas nas lojas de aplicativos.
Aplicativos foram identificados com os termos de pesquisa: “ansiedade”, “medo”, “ataque de ansiedade”, “pavor”, “pânico” e “preocupação” ²⁶ ; 2020; Alemanha	Foram 104 aplicativos móveis de saúde avaliados duas vezes, por oito pesquisadores bilíngues independentes, usando o <i>MARS-G</i> e a <i>MARS</i> . <i>MARS-G</i> tem esse nome devido à tradução dos itens da <i>MARS</i> realizado neste estudo. A consistência interna, validade e confiabilidade de ambas as escalas foram avaliadas. A análise da escala de Mokken foi usada para investigar a escalabilidade das pontuações gerais.	A <i>MARS</i> tem sido usada para avaliar cientificamente a qualidade do aplicativo em diversas áreas da saúde. Portanto, é a ferramenta de classificação da qualidade do aplicativo na saúde, mais amplamente utilizada na comunidade científica. Além disso, vários esforços internacionais para promover o uso seguro de aplicativo na saúde (por exemplo, <i>Mobile Health App Database</i> , <i>PsyberGuide</i> ou <i>App Script</i> , <i>Reachout</i> , <i>Kinds Helpline</i> , <i>Health Navigator</i> e <i>Vic Health</i>) são baseados na <i>MARS</i> .
Aplicativo para tratamento de dor crônica ²⁷ ; 2020; Alemanha	Um total de 11 profissionais de saúde com experiência em tratamento de dor crônica e 2 especialistas em saúde móvel participaram deste estudo. Cada especialista recebeu uma apresentação detalhada do aplicativo. Depois, eles testaram o Pain-Mentor e avaliaram a sua qualidade usando a escala de avaliação de aplicativos móveis (<i>MARS</i>) em uma entrevista semiestruturada.	O estudo mostrou que a aplicação da <i>MARS</i> em combinação com perguntas adicionais, mais específicas do aplicativo em uma entrevista semiestruturada pode fornecer <i>insights</i> sobre as avaliações dos participantes e divulgar possíveis áreas de melhoria. A abordagem aplicada, portanto, ajuda a ajustar aplicativos de saúde para um público-alvo específico e identificar cenários adicionais para aplicação.
Aplicativos para evitar o zumbido ²⁸ ; 2019; Inglaterra	Uma pesquisa foi aplicada para obter informações demográficas, informações sobre zumbido e perda auditiva e informações específicas do aplicativo móvel. A qualidade dos aplicativos mais citados foi avaliada por meio da <i>Mobile Apps Rating Scale (MARS)</i> .	A escala <i>MARS</i> foi desenvolvida para ser uma ferramenta simples, objetiva e confiável para avaliar a qualidade de aplicativos <i>mHealth</i> . Ela contém 23 itens avaliados em uma escala de 5 pontos (1 = inadequado, 2 = ruim, 3 = aceitável, 4 = bom e 5 = excelente) ou não aplicável. Um total de 19 questões formam a seção de qualidade objetiva, dividida em 4 escalas: engajamento, funcionalidade, estética e qualidade da informação. Além disso, quatro perguntas formam a seção de qualidade subjetiva que avalia a satisfação dos usuários.
Aplicativo desconhecido ²⁹ ; 2020	As revisões que usaram a <i>MARS</i> para avaliar a qualidade dos aplicativos, foram identificadas por pesquisas bibliográficas realizadas no Google Acadêmico e no PubMed em julho de 2019, usando termos como revisões do <i>MHA (Mobile Health Application)</i> , qualidade do aplicativo ou <i>MARS</i> . As pesquisas bibliográficas foram conduzidas por três autores.	A avaliação métrica da <i>MARS</i> demonstrou sua adequação para a avaliação da qualidade. Como tal, a <i>MARS</i> poderia ser usada para tornar a qualidade do aplicativo transparente para as partes interessadas em cuidados de saúde e pacientes. Os resultados mostraram que tanto a confiabilidade quanto a objetividade da <i>MARS</i> foram de bons a excelentes. Geralmente, considerando os resultados de validade, confiabilidade e objetividade, a <i>MARS</i> parece ser uma ferramenta de avaliação de qualidade de aplicativo de alta qualidade métrica.
Aplicativo para apoiar ou melhorar a prestação de serviços de saúde mental ³⁰ ; 2021; Austrália	A <i>MARS</i> foi adaptada para incluir itens específicos para aplicativos e ferramentas eletrônicas relacionada à saúde. Quarenta e um aplicativos foram avaliados de forma independente por dois avaliadores especialistas usando a A- <i>MARS</i> .	A A- <i>MARS</i> demonstrou ser uma escala confiável com consistência interna de aceitável a excelente e confiabilidade entre avaliadores de moderada a excelente em todas as subescalas. Limitações: Embora a A- <i>MARS</i> seja uma ferramenta útil para orientar os profissionais de saúde, enquanto exploram os aplicativos e ferramentas eletrônicas disponíveis para uso clínico em potencial, o treinamento é necessário para conseguir usar a escala de forma eficaz.

Continua

Tabela 6: Continuação

Aplicativo -Autor – ano – País	Metodologia	Pontos Positivos – Limitações
Instrumento: MARS		
Aplicativos que fornecem orientação dietética para apoiar um estilo de vida saudável e gerenciamento de doenças ³¹ ; 2020; China	Foram 44 aplicativos relacionados à nutrição avaliados por dois revisores com a versão da Escala de Classificação de Aplicativos Móveis para usuários (<i>uMARS</i>).	<i>uMARS</i> apresenta seções-chave semelhantes às da <i>MARS</i> , sendo relativamente mais simples de usar. A qualidade dos aplicativos relacionados à nutrição foi considerada aceitável (pontuação média geral do <i>uMARS</i> 3,5), sendo a seção de funcionalidade a mais bem avaliada das quatro seções testadas na <i>uMARS</i> . A qualidade dos aplicativos relacionados à nutrição, avaliados pela <i>uMARS</i> , foi razoável, e apresentou grande variedade. Limitações: Outra escala de classificação pode ser necessária para avaliar mais especificamente a qualidade das informações relacionadas à nutrição de uma perspectiva nutricional.
Aplicativos móveis relacionados à dieta, promovendo uma alimentação saudável e nutrição adequada ³² ; 2021; Coreia	Foram conduzidas análises exploratórias de conteúdo com uma amostra de 29 aplicativos móveis relacionados à dieta e nutrição. Após essa etapa, quatro revisores realizaram uma avaliação da qualidade dos aplicativos usando a Escala de Classificação de Aplicativos Móveis (<i>MARS</i>).	Neste estudo, alguns dos aplicativos com classificação mais alta receberam pontuações baixas na <i>MARS</i> , demonstrando a baixa qualidade. Isso demonstra que as avaliações com estrelas, com o número de avaliações por aplicativo, nem sempre refletem a qualidade ou a presença de conteúdo útil, portanto, podem não ser um indicador confiável de aplicativos eficazes relacionados à dieta e nutrição. Os desenvolvedores de aplicativos podem resolver isso incorporando critérios de avaliação de qualidade em seu trabalho e colaborando com plataformas <i>host</i> para melhorar os sistemas de classificação. Isso pode aumentar a plausibilidade da avaliação do usuário em termos da relação entre a qualidade do aplicativo e o conteúdo e, assim, informar melhor os novos usuários que procuram aplicativos relacionados ao tema.
Para pacientes ortodônticos ³³ ; 2021; Inglaterra	Um total de 20 pacientes tiveram acesso ao aplicativo <i>My braces</i> e solicitados a preencher o questionário <i>uMARS</i> .	A <i>uMARS</i> é uma ferramenta confiável para avaliar a qualidade do aplicativo e consiste em seções relacionadas ao envolvimento, funcionalidade, estética e informações do aplicativo. A pontuação de qualidade <i>uMARS</i> pode variar de 1 ("Inadequado") a 5 ("Excelente")
Para pacientes de terapia ocupacional ¹ ; 2019; USA	Um total de 25 aplicativos para terapia ocupacional foram avaliados individualmente por dois pesquisadores treinados usando a <i>uMARS</i> .	A <i>uMARS</i> foi desenvolvida como uma alternativa mais simples e intuitiva para a ferramenta <i>MARS</i> . A <i>uMARS</i> elimina a necessidade de especialistas treinados e fornece uma ferramenta confiável para ajudar os desenvolvedores de aplicativos e pesquisadores a avaliarem a qualidade dos aplicativos <i>mHealth</i> . A <i>uMARS</i> fornece uma medida precisa da qualidade do aplicativo para os usuários. Limitações: Um aspecto importante é a segurança dos dados coletados nos aplicativos <i>mHealth</i> . Este é um recurso crítico não medido especificamente por meio da <i>uMARS</i> , mas deve ser considerado ao usar aplicativos <i>mHealth</i> em ambientes clínicos.
Aplicativo para minimizar danos do álcool e aplicativo que ensina a gerenciar o afeto usando a música ³ ; 2016; Austrália	Foram realizados dois estudos. Estudo um: um piloto da <i>uMARS</i> foi aplicado para dois aplicativos na área da saúde e avaliados por 13 jovens entre 16 e 25 anos. Estudo dois: 164 jovens com média de 19 anos, a maioria estudantes testou a consistência interna e confiabilidade da <i>uMARS</i> .	A pontuação total da <i>uMARS</i> teve excelente consistência interna. Segundo os autores, a <i>uMARS</i> oferece a possibilidade de obter informações valiosas dos usuários sobre aplicativos móveis. A escala pode ser usada para obter opinião do usuário sobre a qualidade dos aplicativos móveis, durante o processo de desenvolvimento e teste, o que pode resultar em melhorias gerais em sua qualidade.
Aplicativo para pacientes com condições crônicas de saúde ⁷ ; 2021; Espanha	Foram avaliados quatro aplicativos de saúde mais baixados para condições crônicas de saúde. Um grupo de 8 revisores incluindo: pesquisadores clínicos, engenheiros, profissionais de saúde e usuários finais como pacientes em potencial, avaliaram independentemente a qualidade dos aplicativos usando o <i>MAG</i> e a <i>MARS</i> .	A <i>MARS</i> utiliza uma das escalas de classificação mais usadas para medir a qualidade de aplicativos relacionados à saúde. O <i>MAG</i> foi reconhecido como um guia de boa qualidade por um grupo internacional e interdisciplinar de partes interessadas. As categorias com maior confiabilidade entre avaliadores no <i>MAG</i> foram "Segurança" e "Privacidade". Limitações: A <i>MARS</i> foi criada com base na análise de estudos sobre aplicativos móveis existentes, omitindo informações de outras fontes relevantes, por exemplo, padrões que regem o <i>design</i> de <i>software</i> para dispositivos médicos. Bem como, ausência de perguntas sobre a segurança do aplicativo.

Continua

Tabela 6: Continuação

Aplicativo -Autor – ano – País	Metodologia	Pontos Positivos – Limitações
Instrumento: MAG		
Aplicativo desconhecido ¹⁷ ; 2020; Espanha	A pesquisa foi realizada com 158 participantes: 45 pacientes, 41 profissionais de saúde e 72 desenvolvedores. Foi enviada aos participantes uma pesquisa <i>online</i> e solicitado que avaliassem a importância de cada item do guia em uma escala de 0 a 10. Duas rodadas foram suficientes para chegar a um consenso.	A maioria dos itens no guia foi considerada importante para um aplicativo relacionado à saúde móvel; um total de 48 critérios foram estabelecidos como importantes. “Privacidade”, “segurança” e “usabilidade” foram as categorias que incluíram a maioria dos critérios importantes. A maioria dos itens pertence às categorias privacidade e segurança, evidenciando na avaliação da qualidade, que essas são as questões que mais preocupam os participantes em relação aos aplicativos móveis de saúde.
Instrumento: PSSUQ		
Aplicativo para nutrição parenteral ³⁴ ; 2018; Espanha	Foi avaliado por 21 profissionais o processo geral de nutrição parental usando um aplicativo <i>mHealth</i> .	A avaliação e validação foi realizada com o PSSUQ. Foi verificada a capacidade do aplicativo <i>mHealth</i> de registrar todos os processos projetados e registrar não conformidades ocorridas.
Pacientes com HIV ³⁵ ; 2018; USA	Uma amostra de 92 adultos residentes na comunidade vivendo com HIV, usou um novo aplicativo móvel para autogerenciamento de sintomas. De modo a validar um questionário (<i>Health-ITUES</i>) para validação do aplicativo, foi utilizado o questionário PSSUQ para validar os resultados obtidos.	Foi avaliada a correlação entre cada uma das subescalas do <i>Health-ITUES</i> com cada uma das subescalas do PSSUQ. Cada uma das subescalas <i>Health-ITUES</i> e a escala geral foram moderadas a fortemente correlacionadas com as escalas PSSUQ. Este estudo forneceu evidências preliminares para apoiar a validade e confiabilidade do <i>Health-ITUES</i> através do PSSUQ para avaliações de usabilidade de tecnologia móvel. Os autores recomendam o uso do <i>Health-ITUES</i> como uma ferramenta de medição para avaliar a usabilidade de tecnologias móveis.
Instrumento: MAUQ		
Aplicativo para melhorar o condicionamento físico ³⁶ ; 2021; Malásia	Foram realizadas as traduções e as validações de conteúdo e de interface. As análises foram validadas com 10 especialistas e 10 usuários. Após isso, a confiabilidade do MAUQ foi avaliada por 51 usuários.	O questionário é composto por 3 subescalas, facilidade de uso (5 itens), interface e satisfação (7 itens) e utilidade (6 itens). Os participantes avaliam cada um dos itens usando uma escala Likert de 7 pontos variando de 1 (discordo totalmente) a 7 (concordo totalmente). MAUQ tem excelente validade e confiabilidade e pode ser usado para avaliar a usabilidade de aplicativos <i>mHealth</i> entre usuários.
Foram avaliados dois aplicativos: Um para pacientes com cuidados primários e outro para medir frequência cardíaca e duração do sono ¹⁴ ; 2019; EUA	Um questionário de usabilidade de aplicativos <i>mHealth</i> (MAUQ) foi elaborado pela equipe de pesquisa, com base em uma série de questionários usados em estudos anteriores de usabilidade de aplicativos móveis, especialmente os questionários bem validados. No total, 128 participantes, avaliaram dois aplicativos na área da saúde através do MAUQ.	O questionário de usabilidade de aplicativos para saúde recém-criada – MAUQ – tem a confiabilidade e a validade necessárias para avaliar a usabilidade do aplicativo voltado para saúde. As questões neste questionário foram aprovadas em numerosos estudos, tornando o uso de um grande recurso uma melhor escolha do que a criação de um novo questionário. O desempenho do MAUQ foi comparado com dois questionários de usabilidade utilizados com frequência – PSSUQ e SUS. Limitações: O estudo foi realizado com estudantes universitários. Para estudos futuros, é preciso avaliar a aplicação do questionário para a população em geral.
Instrumento: SUS		
Aplicativo para monitoramento de energia ³⁷ ; 2019; Filipinas	O estudo empregou uma avaliação quantitativa e amostragem na escolha dos 35 participantes para avaliar a usabilidade da interface do usuário do aplicativo chamado <i>EnerTrApp</i> .	A satisfação do usuário foi obtida por meio da escala SUS e resultou em uma alta classificação de satisfação e experiência do usuário. A experiência geral dos participantes com base na escala é 87,28, o que indica que os participantes gostam do aplicativo da <i>web</i> móvel e vai recomendá-lo a outros. Limitações: A amostra incluiu participantes que eram alunos, professores e funcionários de apenas uma escola. Para estudos futuros, incluir participantes de outras escolas.
Aplicativo para ambiente virtual ³⁸ ; 2018; Lituânia	Neste estudo, foi utilizada a versão lituana da SUS, adaptada linguisticamente e culturalmente. Um total de 41 voluntários adultos foi convidado a avaliar separadamente a usabilidade do sistema VIRVEST.	Existem várias características da escala SUS que tornam seu uso atraente: ela é composta por apenas dez afirmações, portanto, é relativamente rápida e fácil para os participantes do estudo preencher e para os administradores pontuarem, é econômico e pode ser pontuado muito rapidamente. Imediatamente após a conclusão, a SUS pode ser utilizada por um amplo grupo de usuários para avaliar quase qualquer categoria de interface. O resultado da SUS é uma pontuação única, variando de 0 a 100, e é relativamente fácil de entender por uma ampla gama de pessoas de outras disciplinas, que trabalham em temas de projetos.

Continua

Tabela 6: Continuação

Aplicativo -Autor – ano – País	Metodologia	Pontos Positivos – Limitações
Instrumento: SUS		
Aplicativo desconhecido ³⁹ ; 2018; Malásia	Foi realizada a tradução do questionário Malay Escala de Usabilidade do Sistema para aplicativos móveis foi validado por 10 especialistas. A eficácia do questionário foi primeiramente validada por 10 usuários, seguido por testes de confiabilidade envolvendo 54 usuários.	A escala de usabilidade do sistema (SUS) é um dos questionários mais usados para avaliar a usabilidade de um sistema ou produto. O questionário é organizado para alternar entre afirmações positivas e negativas para evitar o preconceito habitual do respondente.
Pacientes com mobilidade limitada do ombro ⁴⁰ ; 2017; Áustria	De modo a avaliar a viabilidade da intervenção <i>mHealth</i> , um estudo piloto de um aplicativo desenvolvido para pacientes com problemas no ombro foi conduzido com cinco pacientes por três semanas.	A principal questão de pesquisa deste trabalho foi se a intervenção <i>mHealth</i> baseada em um aplicativo móvel seria viável. Um argumento forte para a viabilidade da intervenção do <i>mHealth</i> , pode ser considerado através dos resultados satisfatórios na utilização do questionário de usabilidade, e o fato de que os pacientes realmente usaram o aplicativo em casa realizando os exercícios corretamente. Com base na análise dos dados quantitativos de uso do aplicativo, conclui-se que foi alcançada uma conformidade excelente tanto para o modo de treinamento quanto para a avaliação da mobilidade.
A viabilidade do uso de aplicativos para pacientes geriátricos ⁴¹ ; 2018; Estados Unidos	Em um estudo piloto, foram incluídos pacientes com idade ≥ 65 anos, em tratamento para câncer sistêmico e seus cuidadores para avaliar o aplicativo TouchStream. Vinte pacientes e 14 cuidadores consentiram com o estudo.	A partir do questionário aplicado, foi possível reunir informações e identificar barreiras ao uso de um aplicativo móvel da perspectiva dos pacientes e cuidadores. Essas barreiras estão sendo usadas atualmente para refinar e melhorar o sistema <i>TouchStream</i> .
Aplicativo de avaliação de marcha para idosos ⁴² ; 2020; China	A usabilidade foi medida por meio da escala de usabilidade do sistema (SUS) por 148 idosos.	As respostas do questionário revelaram que os participantes entre 60 e 69 anos tiveram um nível de satisfação mais alto do que os participantes com mais de 80 anos. Houve uma diferença também na pontuação da SUS entre os participantes em Pequim e Chongqing, indicando que os participantes em Pequim tiveram um maior nível de satisfação com o aplicativo em comparação com os participantes em Chongqing. Uma possível razão para essa diferença, é que os participantes em Pequim têm ensino superior do que os participantes em Chongqing.
Aplicativo direcionado para as equipes dos Núcleos Ampliados de Saúde da Família e Atenção Básica (NASF-AB) ⁴³ ; 2020; Brasil	Estudo metodológico, em que participaram 18 especialistas, pesquisadores e profissionais, de diferentes áreas de formação, visando a validação de conteúdo e de usabilidade do aplicativo por meio da SUS.	A partir da aplicação do questionário pode-se observar que a usabilidade é um atributo principal da qualidade de qualquer produto interativo.
Aplicativo de visualização tridimensional móvel para prevenção de quedas ⁴⁴ ; 2017; Inglaterra	Dez terapeutas ocupacionais avaliaram a usabilidade de um protótipo para visualização tridimensional móvel	Os resultados da SUS evidenciaram um consenso de que o aplicativo era fácil de usar, e que aprender a usá-lo também era simples. Estes são resultados promissores. É provável que a fase inicial de <i>design</i> conceitual e as sessões de <i>design</i> participativo conduzidas pelos terapeutas ocupacionais, tenham desempenhado um papel importante para garantir que o aplicativo 3D-MAP fosse adequado para o propósito. Conseguiu gerar uma variedade de comentários sobre o conceito geral de uso de tecnologias de visualização 3D durante o teste principal, em vez de estar relacionado apenas a questões fundamentais de usabilidade.
Instrumento: mHealth Satisfaction Questionnaire		
Aplicativo para mudanças de hábitos ¹⁹ ; 2020; Suécia	Foram 112 entrevistados que avaliaram a satisfação com o aplicativo, usando o novo Questionário de Satisfação de Saúde Móvel composto por 14 itens. As classificações foram dadas em uma escala Likert de cinco pontos.	O Questionário de Satisfação de Saúde Móvel consiste em 14 itens em que o respondente deve avaliar até que ponto concorda com cada item em uma escala Likert de cinco pontos – As perguntas são ordenadas das mais fáceis de avaliar o produto até as mais difíceis. Limitações: O questionário é recente e aplicado para apenas um aplicativo. Há a necessidade de inclusão de itens adicionais para fechar lacunas e criar uma medida mais granulada com menos incertezas de medição. Adicionar mais itens também pode ajudar a remover a dependência das perguntas, pois as avaliações parecem ser menos confiáveis quando há menos de 20 itens.

Continua

Tabela 6: Continuação

Aplicativo - Autor – ano – País	Metodologia	Pontos Positivos – Limitações
Instrumento: mHat Checklist		
Aplicativo desconhecido ¹⁵ ; 2020; Suíça	Uma pesquisa <i>online</i> de 44 itens foi administrada por 37 profissionais e avaliada pela escala Likert.	A lista de verificação <i>mHAT</i> é um recurso valioso para o desenvolvimento de aplicativos <i>mHealth</i> confiáveis. Os itens da lista de verificação podem ser considerados viáveis em muitas configurações diferentes, visto que a maioria dos itens foi avaliada positivamente pelas partes interessadas que revisaram o conteúdo. Limitações: Estudos futuros devem avaliar se a lista de verificação é adequada para todos os aplicativos <i>mHealth</i> ou se é mais adequada para determinados aplicativos do que outros. Por estudos adicionais, o conteúdo da lista de verificação pode ser aprimorado para incluir itens úteis e excluir itens redundantes.
Instrumento: CSUQ		
Aplicativo para diagnosticar distúrbios de linguagem em pacientes pediátricos ⁴⁵ ; 2021; Arábia Saudita	Os 77 usuários finais avaliaram a usabilidade, através do Questionário de Usabilidade do protótipo do aplicativo que usaram entre 2017 e 2019.	O Questionário de Usabilidade de Sistema de Computador (CSUQ) é um questionário de usabilidade padronizado, generalizável e amplamente aplicado para avaliar a satisfação dos usuários com a usabilidade do sistema em pesquisas de campo. A classificação de usabilidade positivamente alta do protótipo, deve inspirar os profissionais a aprender como seus projetos podem ser avaliados em uma fase inicial para eficácia de custo e qualidade aprimorada.
Instrumentos: Próprios		
Aplicativos para atendimento primário na saúde ⁴⁶ ; 2020; Irã	Este foi um estudo transversal em duas etapas. Na etapa inicial, foi construído um questionário que testou sua confiabilidade e validade. Na segunda fase, foi calculada a pontuação bruta de cada construto, então foi calculada a média das respostas de todos os itens.	Foi sugerido um questionário com 28 questões em cinco partes de eficácia dos serviços de saúde, educação, avisos, consultas, bem como, acompanhamento. Com base nos resultados do presente estudo, é possível sugerir que o questionário elaborado pode ser utilizado em outras áreas da saúde, para avaliar a opinião dos profissionais sobre o uso do telefone celular na prestação de serviços.
Aplicativo móvel para a saúde materna e infantil ⁴⁷ ; 2015; Filipinas	Cinco participantes foram convidados a responder perguntas derivadas das Normas ISO 9126 para avaliar o aplicativo escolhido, <i>BabyBump Pregnancy</i> .	Os padrões ISO 9126 são usados para avaliar a qualidade dos aplicativos de <i>software</i> . Neste artigo, as características usadas na avaliação de aplicativos existentes foram: funcionalidade, confiabilidade e usabilidade. Foi possível identificar que o aplicativo <i>BabyBump</i> tem algumas características valiosas em funcionalidade, confiabilidade e usabilidade, mas ainda carece de alguns recursos que identificam as necessidades da população.
Aplicativo voltado às pessoas com necessidades especiais ⁴⁸ ; 2020; Espanha	Avaliação da conformidade com os padrões de acessibilidade estabelecidos pelo W3C por meio das Diretrizes de Acessibilidade de Conteúdo da Web (WCAG) e do <i>Mobile Web Best Practices (MWBP)</i> , com base nas melhores práticas para aplicativos móveis da web para pessoas com deficiência.	O questionário proposto permite realizar uma avaliação mais abrangente da acessibilidade, incluindo os aspectos visuais, interação e coerência do conteúdo no aplicativo.

Fonte: elaborada pelo autor

Foi verificado que os questionários aplicados pelo escala *SUS*, tiveram suas avaliações relacionadas à boa funcionalidade proposta pelo aplicativo para o paciente ao longo de um período de tratamento, ou seja, para avaliações como a de monitoramento de atividades diárias, por exemplo. A *SUS* foi bem avaliada por ser fácil de usar e rápido, pois contém apenas 10 questões. Ainda, foi identificado que o resultado da aplicação do questionário *SUS* pode variar conforme a idade do paciente e região onde o paciente mora, devido ao seu grau de instrução.

A *MARS* é a ferramenta de classificação de qualidade de aplicativos na saúde, mais amplamente utilizada na comunidade científica. Foi observado que a ferramenta foi recentemente traduzida para o

italiano, espanhol, alemão e árabe. Mais de um artigo encontrado recomenda a conclusão de um treinamento prévio para os avaliadores que utilizaram a *MARS*.

Nesta revisão sistemática foi possível identificar que a *uMARS* é adaptada para usuários da *MARS*, que tem sido amplamente utilizada para avaliar aplicativos em diferentes áreas da saúde. Os autores escolhem a *uMARS* ao invés da *MARS* para avaliar os aplicativos da perspectiva do usuário, assim evitando o viés de compreensão, usando a versão mais simples da *uMARS*. A *uMARS* é composta por quatro seções: engajamento, funcionalidade, estética e informação. Na seção de engajamento, os usuários podem avaliar se o aplicativo é divertido, interessante, personalizável, interativo ou tem *prompts* (por exemplo, alerta,

mensagens, lembretes, opinião, compartilhamento habilitado). Na seção de funcionalidade, eles podem avaliar se o aplicativo é funcional, fácil de aprender e de navegar. Na seção estética, é possível pontuar os aplicativos de acordo com seu *design* gráfico, visual, em geral, e cores. Na seção de informações, os usuários podem avaliar se o aplicativo contém informações de alta qualidade (por exemplo, texto, *feedback*, medida, referência) de uma fonte confiável.

O instrumento de avaliação *PSSUQ* para os artigos encontrados neste estudo, foi considerado bastante útil para avaliar tarefas ou processos de sistema. Além de avaliar a interface e informações do aplicativo. A principal diferença entre o *PSSUQ* e o *CSUQ* está no tempo dos itens. O texto *PSSUQ* é apropriado para uso no final de um estudo de usabilidade de tarefas padrão, e os itens são formulados no passado para fazer referência às tarefas recém-concluídas (por exemplo, consegui usar este sistema). Em contraste, o texto *CSUQ* é apropriado para levantamentos e pesquisas de campo, e os itens são redigidos no tempo presente (por exemplo, é simples de usar o sistema).

Foi identificado neste estudo que o questionário *MAUQ* foi criado para aplicar especialmente em aplicativos voltados para saúde, contendo questões específicas voltadas ao paciente. Entretanto, os instrumentos *SUS* e *PSSUQ* não foram criados e direcionados para avaliar aplicativos apenas da saúde, embora alguns estudos tenham utilizado essas duas ferramentas para avaliar aplicativos para a saúde. No entanto, a *MARS* tem em sua última seção, questões relativas ao cuidado com a saúde.

O *MAG* apresentou questões importantes sobre segurança e privacidade do aplicativo, como mecanismos de criptografia, gerenciamento de senha e riscos associados ao uso de dados pessoais pelo aplicativo. Questões relevantes à segurança que nenhum outro instrumento de avaliação apresentou.

Segundo Erfannia et al.⁴⁶, por meio da elaboração de um questionário de avaliação própria, foi possível obter uma visão positiva dos respondentes, mostrando a utilidade do celular em diversas áreas da saúde pública, para que os gestores possam utilizar essa ferramenta em diversas áreas de atendimento em centros de saúde públicos, como, por exemplo, comunicação com pacientes, lembretes de medicamentos e consultas, educando-os e mudando o estilo de vida.

Neste estudo foi apresentado um questionário próprio, em que os autores avaliaram itens de acessibilidade para pessoas com habilidades especiais, justificando que a ausência desses itens em uma avaliação de aplicativo pode ser um problema, pois essas avaliações não consideram todos os aspectos que uma pessoa com deficiência pode ter⁴⁸.

Os questionários elaborados pelos próprios autores não apresentaram nenhuma avaliação de consistência do instrumento. Além disso, apenas uma categoria de aplicativo foi avaliada por cada autor.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo apresentou modelos de questionário generalizados que podem ser utilizados para avaliação de qualquer aplicativo móvel na área da saúde.

Apesar da diversidade de questionários apresentados para avaliação de aplicativos, os instrumentos de avaliação mais utilizados encontrados na comunidade científica foram a escala *SUS* e a *MARS*. Entretanto, foi constatada a ausência de avaliação sobre itens importantes relacionados à segurança, bem como, a questão de não apresentarem itens de avaliação para pessoas com algum tipo de deficiência física.

Alguns autores relataram que as classificações cinco estrelas das lojas de aplicativos, diferem dos resultados de avaliações dos questionários aplicados. Essa classificação pode induzir o usuário a utilização ou não de um aplicativo. Com o aumento do uso de tecnologias móveis e tendência crescente para que a população assuma o controle de sua própria saúde e se tornem maiores usuários de tecnologia para aquisição de informações sobre saúde, é importante o acesso a ferramentas ou instrumentos de avaliação consolidadas para que os ajudem a avaliar a qualidade dos aplicativos. Além disso, o resultado deste estudo pode estimular pesquisas científicas de modo a garantir a qualidade das tecnologias móveis e, particularmente, auxiliar no desenvolvimento de tecnologias voltadas à área da saúde.

Os autores utilizaram ferramentas potencialmente úteis, com questões que facilitaram a análise do conteúdo, usabilidade e recursos dos aplicativos. Foi identificado, a partir deste estudo, que a maioria dos artigos apresentados, foram aplicados para uma população de países desenvolvidos como EUA e Europa, nos quais, foram selecionados usuários de aplicativos desde jovens universitários, especialistas a pacientes em geral.

Desta forma, este estudo revelou algumas lacunas nas ferramentas de avaliação existentes como: medição de eficiência com relação à saúde do paciente e avaliação de aplicativos direcionados para população mais carente ou com baixo grau de instrução. No Brasil, sabemos que há aplicativos desenvolvidos pela gestão pública, porém, é ainda muito difícil encontrar avaliações tanto de questionários elaborados pelo próprio autor ou utilização de ferramentas de avaliação já elaboradas e validadas por outros autores sobre esses aplicativos.

Por fim, cabe salientar, como limitações do presente estudo, que não foram adotadas as recomendações⁴⁹ de dois revisores independentes na busca, avaliação, seleção e extração dos resultados, bem como, não foram contactados pesquisadores primários e com pesquisadores experientes em revisão sistemática.

REFERÊNCIAS

1. LeBeau K, Huey LG, Hart M. Assessing the quality of mobile apps used by occupational therapists: evaluation using the User Version of the Mobile Application Rating Scale. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2019;7(5):e13019.
2. World Health Organization. mHealth: new horizons for health through mobile technologies: second global survey on eHealth [Internet]. Geneva: WHO; 2011 [citado em 10 set 2021]. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44607/9789241564250_eng.pdf
3. Stoyanov SR, Hides L, Kavanagh DJ, Wilson H. Development and validation of the User Version of the Mobile Application Rating Scale (uMARS). *JMIR Mhealth Uhealth*. 2016;4(2):e72.
4. Benjumea J, Roper J, Rivera-Romero O, Dorrnoro-Zubiete E, Carrasco A. Privacy assessment in mobile health apps: scoping review. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2020;8(7):e18868.
5. Latif S, Rana R, Qadir J, Ali A, Imran MA, Younis MS. Mobile health in the developing world: review of literature and lessons from a case study. *IEEE Access*. 2017;25:11540-56.
6. Zhou L, Bao J, Parmanto B. Systematic review protocol to assess the effectiveness of usability questionnaires in mHealth app studies. *JMIR Res Protoc*. 2017;6(8):e151.
7. Miró J, Llorens-Vernet P. Assessing the quality of mobile health-related apps: interrater reliability study of two guides. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2021;9(4):e26471.
8. Kitchenham B. *Procedures for performing systematic reviews*. Keele: Keele University; 2004 [citado em 22 ago 2021]. Disponível em: http://www.elizabete.com.br/rs/Tutorial_IHC_2012_files/Conceitos_RevisaoSistemica_kitchenham_2004.pdf
9. Felizardo KR, Nakagawa EY, Fabbri SCP, Ferrari FC. *Revisão sistemática da literatura em engenharia de software: teoria e prática*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2017.
10. Brooke J. SUS: a “quick and dirty usability” scale. In: Jordan PW, Thomas B, McClelland IL, Weerdmeester B, editors. *Usability evaluation in industry*. Abingdon: Taylor & Francis; 1996. p. 189-94.
11. Bevan N, Carter J, and Harker S. *ISO 9241-11 revised: what have we learnt about usability since 1998?* Proceedings of the 17th International Conference on Human-Computer Interaction; 2015; Los Angeles. New York: Springer; 2015.
12. Joshi A, Kale S, Chandel S, Pal DK. Likert scale: explored and explained. *Br J Appl Sci Technol*. 2015;7(4):396-403.
13. Lewis JR. Psychometric evaluation of the PSSUQ using data from five years of usability studies. *Int J Hum Comput Interact*. 2002;14(3-4):463-88.
14. Zhou L, Bao J, Setiawan I, Saptoro A, Parmanto B. The mHealth App Usability Questionnaire (MAUQ): development and validation study. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2019;7(4):e11500.
15. van Haasteren A, Vayena E, Powell J. The mobile health app trustworthiness checklist: usability assessment. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2020;8(7):e16844.
16. Stoyanov SR, Hides L, Kavanagh DJ, Zelenko O, Tjondronegoro D, Mani M. Mobile app rating scale: a new tool for assessing the quality of health mobile apps. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2015;3(1):e27.
17. Llorens-Vernet P, Miró J. The Mobile App Development and Assessment Guide (MAG): Delphi-Based validity study. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2020;8(7):e17760.
18. Lewis JR. IBM computer usability satisfaction questionnaires: psychometric evaluation and instructions for use. *Int J Hum Comput Interact*. 1995;7(1):57-78.
19. Melin J, Bonn SE, Pendrill L, Trolle Lagerros Y. A questionnaire for assessing user satisfaction with mobile health apps: development using Rasch Measurement Theory. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2020;8(5):e15909.
20. Davalbhakta S, Advani S, Kumar S, Agarwal V, Bhojar S, Fedirko E, et al. A systematic review of smartphone applications available for Corona Virus Disease 2019 (COVID19) and the assessment of their quality using the Mobile Application Rating Scale (MARS). *J Med Syst*. 2020;44(9):164.
21. Escriche-Escuder A, De-Torres I, Roldán-Jiménez C, Martín-Martín J, Muro-Culebras A, González-Sánchez M, et al. Assessment of the quality of mobile applications (Apps) for management of low back pain using the Mobile App Rating Scale (MARS). *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(24):9209.
22. Domnich A, Arata L, Amicizia D, Signori A, Patrick B, Stoyanov S, et al. Development and validation of the Italian version of the Mobile Application Rating Scale and its generalisability to apps targeting primary prevention. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2016;16:83.
23. Mandracchia F, Llauro E, Tarro L, Valls R, Solà R. Mobile phone apps for food allergies or intolerances in app stores: systematic search and quality assessment using the Mobile App Rating Scale (MARS). *JMIR Mhealth Uhealth*. 2020;8(9):e18339.
24. Mehdi M, Stach M, Riha C, Neff P, Dode A, Pryss R, et al. Smartphone and mobile health apps for tinnitus: systematic identification, analysis, and assessment. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2020;v(n):pp-pp.
25. Bardus M, Awada N, Ghandour LA, Fares EJ, Gherbal T, Al-Zanati T, et al. The Arabic version of the mobile app rating scale: development and validation study. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2020;8(3):e16956.
26. Messner E, Terhorst Y, Barke A, Baumeister H, Stoyanov S, Hides L, et al. The German version of the Mobile App Rating Scale (MARS-G): development and validation study. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2020;8(3):e14479.
27. Hoffmann A, Faust-Christmann CA, Zolynski G, Bleser G. Toward gamified pain management apps: mobile application rating scale-based quality assessment of pain-mentor's first prototype through an expert study. *JMIR Form Res*. 2020;4(5):e13170.
28. Sereda M, Smith S, Newton K, Stockdale D. Mobile apps for management of tinnitus: users' survey,

- quality assessment, and content analysis. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2019;7(1):e10353.
29. Terhorst PP, Sander LB, Schultchen D, Paganini S, Bardus M, Santo K, et al. Validation of the Mobile Application Rating Scale (MARS). *PLoS One*. 2020;15(11):e0241480.
 30. Roberts AE, Davenport TA, Wong T, Moon HW, Hickie IB, LaMonica HM. Evaluating the quality and safety of health-related apps and e-tools: adapting the Mobile App Rating Scale and developing a quality assurance protocol. *Internet Interventions*. 2020;24:100379.
 31. Li Y, Ding J, Wang Y, Tang C, Zhang P. Nutrition-Related mobile apps in the China app store: assessment of functionality and quality. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2019;7(7):e13261.
 32. Choi J, Chung C, Woo H. Diet-related mobile apps to promote healthy eating and proper nutrition: a content analysis and quality assessment. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(7):3496.
 33. Sharif M, Newton J, Cunningham S. Assessing the effectiveness and acceptability of a personalized mobile phone app in improving adherence to oral hygiene advice in orthodontic patients: protocol for a feasibility study and a randomized controlled trial. *JMIR Res Protoc*. 2021;10(1):e18021.
 34. Cervera PM, Alonso RV, Santos GJ, Álvarez SL, Wanden-Berghe C, Sanz-Valero J. Management of the general process of parenteral nutrition using mHealth technologies: evaluation and validation study. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2018;6(4):e79.
 35. Schnall R, Cho H, Liu J. Health Information Technology Usability Evaluation Scale (Health-ITUES) for Usability assessment of mobile health technology: validation study. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2018;6(1):e4.
 36. Mustafa N, Safii N, Jaffar A, Sani N, Mohamad M, Abd Rahman A, et al. Malay version of the mHealth App Usability Questionnaire (M-MAUQ): translation, adaptation, and validation study. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2021;9(2):e24457.
 37. Escanillan-Galera KMP, Vilela-Malabanan CM. Evaluating on user experience and user interface (UX/UI) of EnerTrApp a Mobile Web Energy Monitoring System. *Procedia Computer Science*. 2019;161:1225-32.
 38. Ulozienė I, Totilienė M, Paulauskas A, Blažauskas T, Marozas V, Kaski D, et al. Subjective visual vertical assessment with mobile virtual reality system. *Medicina*. 2017;53(6):394-402.
 39. Mohamad MM, Yaacob N, Yaacob N. Translation, cross-cultural adaptation, and validation of the malay version of the system usability scale questionnaire for the assessment of mobile apps. *JMIR Hum Factors*. 2018;5(2):e10308.
 40. Stutz T, Emsenhuber G, Huber D, Domhardt M, Tiefengrabner M, Oostingh G, et al. Mobile phone-supported physiotherapy for frozen shoulder: feasibility assessment based on a usability study. *JMIR Rehabil Assist Technol*. 2017;4(2):e6.
 41. Loh KP, Ramsdale E, Culakova E, Mendler JH, Liesveld JL, O'Dwyer KM, et al. Novel mHealth app to deliver geriatric assessment-driven interventions for older adults with cancer: pilot feasibility and usability study. *Revista*. 2018;4(2):e10296.
 42. Zhong R, Pei-Luen PR. A mobile phone-based gait assessment app for the elderly: development and evaluation. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2020;8(5):e14453.
 43. Jorge MSB, Costa LSP, Carvalho MRR, Mamede RSB, Moraes JB, Paula ML. Aplicativo móvel para utilização do Núcleo Ampliado de Saúde da Família e Atenção Básica: validação de conteúdo e de usabilidade. *Revista CEFAC*. 2020;22(3).
 44. Hamm J, Money AG, Atwal A, Ghinea G. Mobile three-dimensional visualisation technologies for clinician-led fall prevention assessments. *Health Informatics Journal*. 2019;v(n):788-810.
 45. Alabdulkarim L. End users' rating of a mHealth app prototype for paediatric speech pathology clinical assessment. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2021;28(8):4484-9.
 46. Erfannia L, Barman MP, Hussain S, Barati R, Arji G. How mobile health affects primary healthcare? Questionnaire design and attitude assessment. *DIGITAL HEALTH*. 2020;v(n):pp-pp.
 47. Nocum AA, Baltao JM, Agustin DR, Portus AJ. Ergonomic evaluation and design of a mobile application for maternal and infant health for smartphone users among lower-income class Filipinos. *Procedia Manufacturing*. 2015;3:5411-8.
 48. Paniagua A, Bedoya D, Mera C. A method for assessing the accessibility and usability in mobile applications. *TecnoLógicas*. 2020;23(48):98-116.
 49. De-la-Torre-Ugarte-Guanilo M, Takahashi RF, Bertolozzi MR. Revisão sistemática: noções gerais. *Rev Esc Enferm USP*. 2011;45(5):1260-6.

Recebido: 11 out, 2021

Aceito: 17 jan, 2022

PROTOCOLO ASSISTENCIAL DE INJEÇÕES INTRAVÍTREAS DO HCPA: EDEMA MACULAR DIABÉTICO

HCPA'S PATIENT CARE PROTOCOL FOR INTRAVITREAL INJECTIONS: DIABETIC MACULAR EDEMA

Lúcio Falavigna¹ , Karla Scheid¹ , Daniel Lavinsky^{1,2} ,
Felipe Mallmann¹ 

RESUMO

O edema macular diabético é uma das principais causas de baixa visual no mundo e a indicação mais frequente de injeções intravítreas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O tratamento com injeção intra-vítrea de medicamentos *anti-vascular endothelial growth factor*, incluindo o bevacizumabe revolucionou o desfecho visual destes pacientes às custas de múltiplas aplicações mensais. Assim como em outros centros, discrepâncias entre condutas da equipe assistencial e dificuldades logísticas acabam comprometendo a efetividade do tratamento. Portanto, desenvolvemos um protocolo de tratamento para a doença embasado na literatura, estabelecendo critérios de inclusão, exclusão, regime de tratamento e seguimento do paciente. Com isto, esperamos otimizar a efetividade e assistência do paciente com edema macular diabético.

Palavras-chave: *Injeções intravítreas; Anti-VEGF; Bevacizumabe; Edema macular diabético; Retinopatia diabética*

ABSTRACT

Diabetic macular edema is one of the leading causes of visual impairment worldwide and the most common indication for intravitreal injections at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Treatment with intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor drugs, including bevacizumab, has revolutionized patient outcome at the expense of multiple monthly injections. As in other hospitals, discrepancies in health team conduct and logistical difficulties compromise treatment effectiveness. Therefore, we developed a literature-based treatment protocol for diabetic macular edema, in which we established criteria for patient inclusion and exclusion, treatment regimen, and patient follow-up. We expect the treatment protocol to optimize patient care effectiveness in diabetic macular edema.

Keywords: *Intravitreal injections; Anti-VEGF; Bevacizumab; Diabetic macular edema; Diabetic retinopathy*

INTRODUÇÃO

O edema macular diabético (EMD) é um espessamento da região central da retina (mácula), sendo a principal causa de dificuldade visual em pacientes com diabetes mellitus (DM)^{1,2}. O EMD acomete cerca de 8,4-11,1% dos pacientes com DM². Caso não acometa o centro da mácula (fóvea), pode ser assintomático. Entretanto, com a progressão do espessamento para a região foveal, há piora da visão central e comprometimento significativo das atividades diárias. O diagnóstico pode ser realizado através do exame fundoscópico, ao observar-se espessamento da retina neurosensorial, comumente associado com microaneurismas, exsudatos duros e hemorragias intrarretinianas. Exames complementares como a tomografia de coerência

Clin Biomed Res. 2022;42(2):165-175

1 Serviço de Oftalmologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil.

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

Autor correspondente:

Felipe Mallmann
felipemallmann@hcpa.edu.br
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350
90035-903, Rio Grande do Sul, Brasil.

óptica (OCT: *Optical Coherence Tomography*) podem confirmar o diagnóstico e servir de parâmetro para a resposta terapêutica³.

Inúmeros fatores inflamatórios e angiogênicos desencadeados pelo dano hiperglicêmico estão envolvidos no desenvolvimento do EMD. Contudo, o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF: *Vascular Endothelium Growth Factor*) tem papel central na fisiopatogenia da doença, estimulando a permeabilidade vascular com consequente extravasamento do conteúdo hemático para retina. A presença de fluido e fatores inflamatórios na retina neurosensorial comprometem a transmissão de sinal e geram dano progressivo com perda celular, remodelamento e atrofia da unidade neurovascular³⁻⁶. O prognóstico visual em paciente não tratados é ruim. No estudo *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS), os pacientes com edema macular clinicamente significativo (EMCS) de envolvimento central, 33% apresentaram perda visual moderada (15 ou mais letras) ao longo de 3 anos⁷. O controle metabólico é fundamental para a prevenção do desenvolvimento do EMD e a redução dos índices glicêmicos diminui de forma significativa o risco de EMD, tendo efeitos benéficos persistentes, mesmo anos após o período de controle metabólico^{8,9}.

O tratamento do EMD modificou-se drasticamente após 2005, quando os resultados de estudos clínicos randomizados (ECRs) demonstraram eficácia superior dos agentes que bloqueiam a ação do VEGF (ranibizumabe – RAZ, bevacizumabe – BEZ e aflibercepte – AFC) em relação ao LASER¹⁰⁻¹³. Atualmente, estes medicamentos constituem a primeira linha de tratamento do EMD e diversos estudos demonstraram que os anti-VEGF são capazes de reduzir o espessamento da retina central e melhorar em mais de 15 letras a visão em pelo menos 50% dos pacientes ao longo de 2 anos. Em virtude da sua melhor custo-efetividade, utilizou-se o BEZ, como o agente de escolha para o manejo do EMD no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)¹⁴. Entretanto, como outros anti-VEGF, cerca de 30% dos casos podem ser refratários ao tratamento, sendo necessário o uso de corticosteróides intravítreos, de fototerapia a laser ou vitrectomia para o controle da doença¹⁴. Além disso, os ótimos resultados obtidos nos ECRs, muitas vezes não foram replicados em estudos de vida real (EVR)¹⁵. A conclusão para esta discrepância é de que muitos centros não conseguiram manter o mesmo **número de aplicações**, regime de tratamento e seguimento utilizados nos protocolos de pesquisa¹⁵.

No HCPA, observou-se um acompanhamento irregular dos pacientes, um maior espaçamento entre as consultas e uma média de injeções abaixo do esperado nos ECRs. Os motivos são diversos, desde dificuldades logísticas institucionais, sociais e até uma falta de

uniformidade de manejo terapêutico por parte da equipe assistente. Isto acaba comprometendo a efetividade do tratamento e, consequentemente, o prognóstico visual dos pacientes. Portanto, o desenvolvimento de condutas baseadas em evidências científicas pode contribuir para que dúvidas sobre o manejo do EMD sejam respondidas, haja maior uniformidade no controle da doença e efetividade do tratamento. Assim, o objetivo deste trabalho é elaborar um protocolo terapêutico do EMD embasado na literatura com a finalidade de uniformizar, otimizar e melhorar a assistência ao paciente.

MÉTODOS

Realizou-se uma busca na literatura através do site pubmed utilizando os termos: “*bevacizumab and diabetic macular edema*” dia 12/06/2020, restringindo para metanálises, línguas inglesa, espanhola e portuguesa. Foram incluídos pelo menos três estudos para embasar as respostas de cada uma das seguintes questões: 1) critérios de inclusão; 2) critérios de exclusão; 3) regimes de tratamento; 4) monitoramento e classificação da resposta ao tratamento; 5) critérios de indicação de tratamento; 6) critérios de troca de terapêutica; 7) critérios para indicação de LASER de resgate; 8) critérios de interrupção do tratamento. A partir das metanálises, foram selecionados apenas ECRs com, pelo menos, um ano de seguimento. Questões não respondidas pelos ECRs incluídos foram pesquisadas em diretrizes de sociedade, órgãos governamentais ou artigos de interesse sobre o tema. A tomada de decisão foi realizada pelos autores, após a avaliação das metanálises disponíveis, tomando como base os protocolos de tratamento dos ECRs.

RESULTADOS

O resultado da busca identificou 84 referências, das quais, foram selecionados 18 estudos. A partir das 3 metanálises mais recentes³⁻⁵, identificou-se ECRs com BEZ para a elaboração deste protocolo de tratamento, incluindo 4 estudos: Michaelides et al.¹⁶, Ekinci et al.¹⁷, Nepomuceno et al.¹⁸, Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net)¹⁹.

No estudo de Michaelides et al.¹⁶, o BEZ foi comparado com LASER. Ekinci et al.¹⁷ e Nepomuceno et al.¹⁸ compararam o BEZ ao RAZ, enquanto que no Protocolo T do grupo DRCR.net¹⁹ os três anti-VEGF (AFC/BEZ/RAZ) foram avaliados entre si. O desfecho primário mais utilizado para avaliar a resposta ao tratamento foi a modificação, em 1 ano, da acuidade visual (AV) na tabela ETDRS. Desfechos secundários incluíram a melhora ou piora de $\geq 10/15/30$ letras^{16,20}, modificações na OCT¹⁶⁻¹⁹ e

ocorrência de complicações^{18,20}. O BEZ apresentou eficácia superior ao laser e equivalência funcional e anatômica ao RAZ^{16,18,19}. No protocolo T, o BEZ foi inferior ao AFC no grupo de pacientes que se apresentavam com AV < 20/50, sendo observado um ganho médio de 11,8 letras versus 18,9 letras em 1 ano, respectivamente²⁰. O BEZ não esteve associado com maior risco de eventos adversos oculares ou sistêmicos significativos em relação ao laser e aos outros anti-VEGFs⁴⁻⁶. Por apresentar um custo unitário significativamente menor que seus pares (RAZ e AFC), o BEZ é o medicamento com melhor custo-efetividade para o tratamento do EMD atualmente²¹.

Critérios de inclusão

Todos os estudos incluíram pacientes com idade ≥ 18 anos e diagnóstico de edema macular de etiologia diabética (EMD). O EMD deveria envolver o centro da fóvea e estar associado com aumento de espessura e perda de visual (Tabela 1). No estudo de Michaelides et al.¹⁶, a medida do subcampo central ≥ 270 µm na OCT *time domain* foi utilizada como critério de aumento

de espessura. Nepomuceno et al.¹⁸ utilizaram medida de 300 µm no OCT *spectral domain* e o grupo DRCR.net¹⁹ o limiar foi de ≥ 250 µm no OCT *time domain* ou equivalente no OCT *spectral domain*. O OCT *time domain* raramente é utilizado atualmente, informando medidas da espessura central menores que o OCT *spectral domain*. Além disso, as medidas normais podem variar entre os equipamentos, admitindo-se de maneira geral que medidas acima de 300 são indicativas de aumento de espessura no aparelho Cirrus (Zeiss), utilizado no HCPA. Portanto, foram seguidos os seguintes critérios de indicação:

- **Indicação precisa:** olhos de pacientes com perda de visão (MAVC entre 20/40-20/400) atribuídas ao EMD com presença de fluido no centro da fóvea (OCT > 300 µm no 1 mm central) (Figura 1).
- **Indicações condicionais: a) olhos com MAVC pior que 20/400:** serão incluídos somente OLHOS ÚNICOS funcionais que apresentem EMD, envolvendo o centro da fóvea (Figura 2). Ou seja, naqueles pacientes que apresentarem com cegueira irreversível no olho contralateral.

Tabela 1: Características, desfechos, critérios de inclusão e de exclusão dos grupos tratados com bevacizumabe em estudos randomizados.

Estudos	BOLT ¹⁶	Ekinci et al. ¹⁷	Nepomuceno et al. ¹⁸	DRCR.net ¹⁹
Ano, Local	2012, Reino Unido	2014, Turquia	2013, Brasil	2015, EUA
n	80	100	63	660
Randomização	1 BEZ:1 Laser	1 BEZ:1 RAZ	1 BEV:1 RAZ	1AFC:1RAZ:1BEZ
Protocolo	Fixo – PRN	Fixo – PRN	Fixo – PRN	Fixo – PRN
Seguimento (desfecho principal)	24 meses	12 meses	12 meses	12 meses
Ganho de letras de visão com BEZ	8,6 +/- 9,1	8	11,5 +/- 1	9,7
Ganho ≥ 15 letras com BEZ	32%		39%	41%
Redução da espessura na OCT	-146 +/- 171	-141	-126 +/- 125	-101 +/- 121 µm
OCT < 250 µm				36%
Número de injeções em 1 ano	13	5,1 +/- 0,74	9,84	10
Critérios de inclusão				
Idade ≥ 18 anos e portador de DM	x			x
EMD com envolvimento central	x	x	x	x
TD – OCT com espessura no subcampo central ≥ 250 µm ou equivalente no SD-OCT		x	x	x
TD – OCT com espessura no subcampo central ≥ 270 µm	x			
Acuidade Visual	20/40-20/320		20/40-20/800	20/32-20/320
Tratamento com laser > de 3 meses	x		x	
Critérios de exclusão				
EM secundário à cirurgia ocular	x			x
EM secundário a anormalidades na interface vítreoretiniana	x		x	x
Baixa probabilidade de melhora da visão (atrofia foveal, ED subfoveais densos)	x	x	x	x

Continua

Tabela 1: Continuação

Estudos	BOLT ¹⁶	Ekinci et al. ¹⁷	Nepomuceno et al. ¹⁸	DRCR.net ¹⁹
Outra doença ocular que poderia afetar o resultado terapêutico	x	x	x	x
Catarata significativa com probabilidade de causar piora ≥ 3 linhas de visão	x			x
Qualquer tratamento para EMD nos últimos 4 meses ou anti-VEGF nos últimos 12 meses				x
Qualquer tratamento para EMD nos últimos 3 meses	x			
Laser ou cirurgia intraocular nos últimos 6 meses		x		
Afacia	x			x
Retinopatia diabético proliferativa de alto risco	x		x	

BEZ: Bevacizumabe; TCN: Triancinolona; RAZ: Ranibizumabe; AFC: Aflibercepte; AV: Acuidade visual; OCT: Tomografia de coerência óptica; TD-OCT: Tomografia de coerência óptica time domain; SD-OCT: Tomografia de coerência óptica spectral domain; EMD: Edema macular diabético; EM: Edema macular; PRN: *Pro re nata*; ED: Exsudatos duros; VEGF: *Vascular endothelial growth factor*.

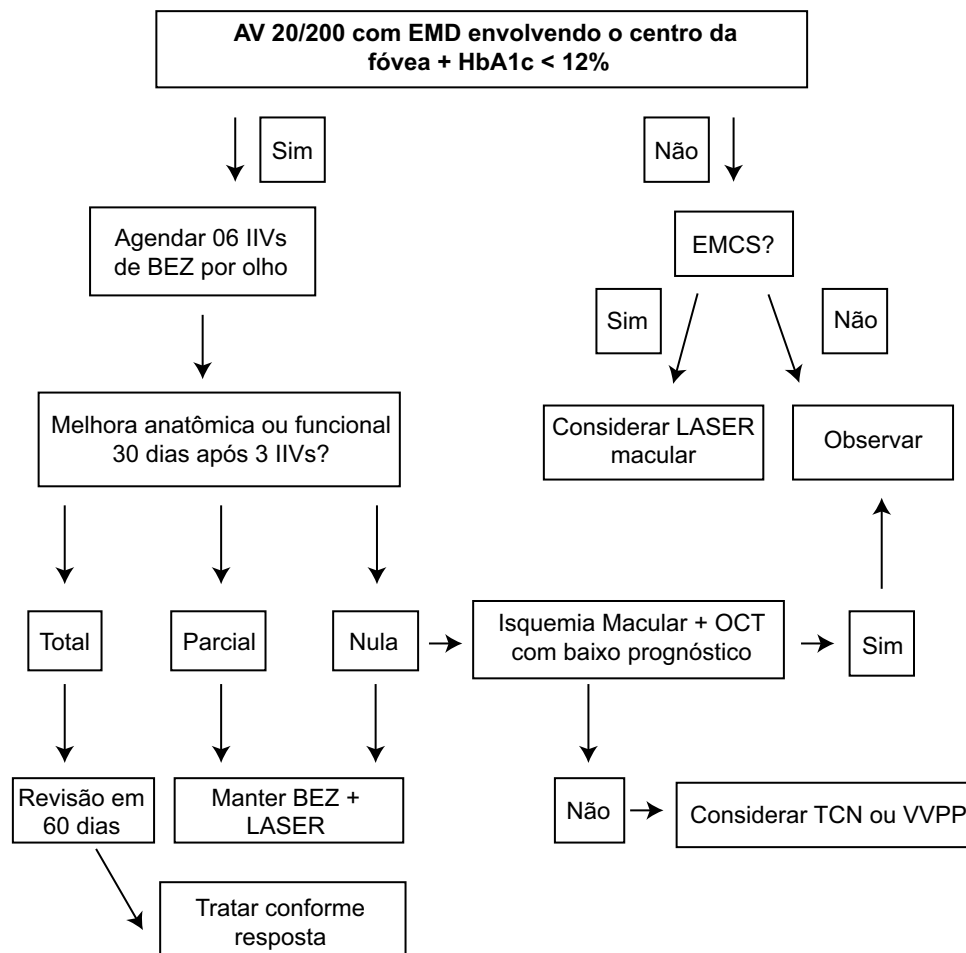


Figura 1: Tratamento padrão para edema macular diabético dos pacientes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Resposta total: AV de 20/20 e resolução do edema macular; Resposta parcial: Melhora de 5 ou mais letras e/ou redução de pelo menos 10% da espessura macular central; Resposta nula: Melhora de menos de 5 letras e redução de menos de 10% da espessura macular central.

AV: Acuidade visual; EMD: Edema macular diabético; HbA1c: hemoglobina glicada; IIV: injeção intravítrea; BEZ: Bevacizumabe; EMCS: Edema macular clinicamente significativo; OCT: Tomografia de coerência óptica; TCN: Acetato de triancinolona intravítrea; VVPP: Vitrectomia posterior via pars plana.

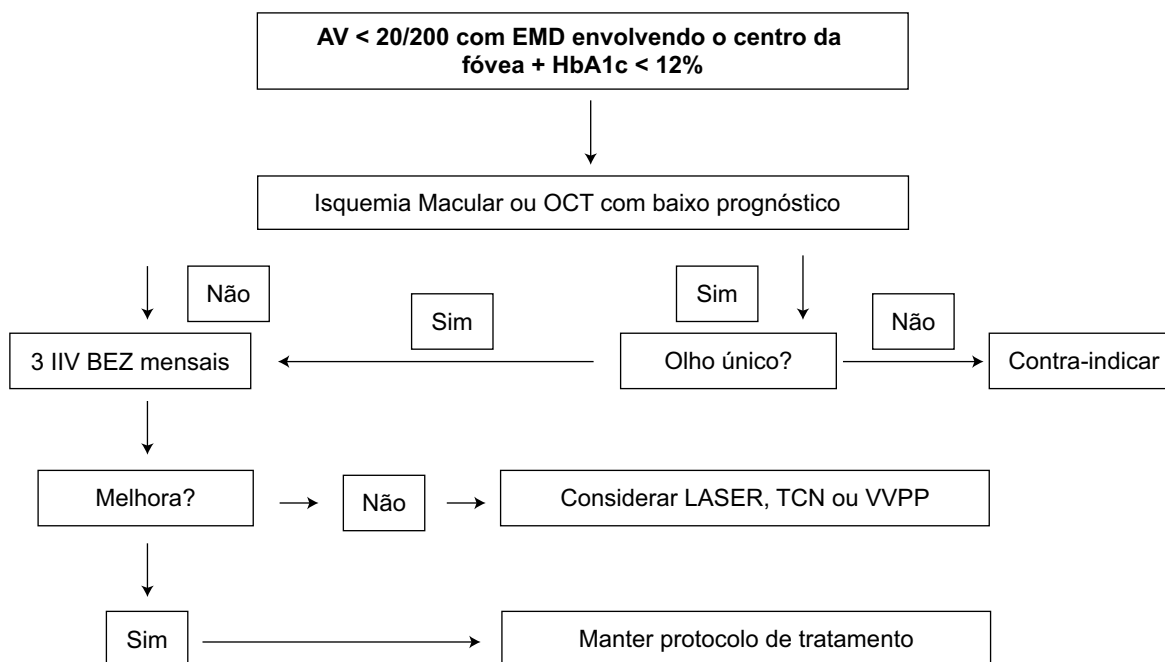


Figura 2: Tratamento para edema macular diabético em paciente com visão abaixo de 20/200.

Considera-se melhora o aumento de 5 ou mais letras de acuidade visual e redução de pelo menos 10% da espessura macular central.

AV: Acuidade visual; EMD: Edema macular diabético; HbA1c: hemoglobina glicada; IIV: injeção intravítrea; BEZ: Bevacizumabe; OCT: Tomografia de coerência óptica; TCN: Acetato de triancinolona intravítrea; VVPP: Vitrectomia posterior via pars plana.

Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão oculares, basearam-se na MAVC e na presença de achados anatômicos sugestivos de mau prognóstico como: fibrose, placa de exsudatos no centro da fóvea e presença de isquemia macular significativa. Não tem-se dados de ECR orientando a conduta em olhos apresentando MAVC $\leq 20/800$. No presente protocolo, estes casos terão uma avaliação prognóstica [baseada na OCT e/ou angiografia fluoresceínica (AGF)] e individual (MAVC do outro olho, condições de seguimento, etc.) para a tomada de decisão, conforme descrito em "Indicações condicionais".

No estudo ETDRS report 11, as características avaliadas na AGF para melhor definição e graduação da maculopatia isquêmica incluem: o tamanho da zona avascular foveal (ZAF), a regularidade do seu contorno e os focos de não perfusão capilar na região macular central. Acredita-se que o aumento da ZAF, a desorganização do seu contorno e focos extensos de não perfusão capilar são associados com pior prognóstico visual²².

Na OCT, desorganização da retina neurosensorial, evidenciada por uma perda de diferenciação das camadas internas no milímetro central, a irregularidade e descontinuidade da elipsoide e membrana limitante externa (linhas representativas da integridade dos

fotorreceptores), bem como a presença de placa de exsudatos duros e fibrose subretiniana foveolar são sinais de mau prognóstico^{23,24}.

Nos ECR avaliados, o descontrole metabólico foi considerado como critério de exclusão¹⁶⁻¹⁹. A medida da hemoglobina glicada é parâmetro mais objetivo associado com o controle glicêmico e, assim como outros autores, o presente estudo considerou uma HbA1c acima de 12% como um critério de exclusão para o início da terapia intravítrea¹⁵⁻¹⁸. Mau controle da pressão arterial sistêmica (PAS) ($> 180/110$ mmHg), insuficiência renal necessitando de diálise e evento cardiovascular recente (IAM, AVC) também foram considerados para exclusão destes pacientes nos estudos¹⁵⁻¹⁸. Portanto, estes parâmetros oculares e sistêmicos serão considerados no momento da inclusão no nosso protocolo.

Regime de tratamento

O regime de tratamento variou entre os ECRs (Tabela 2). No estudo de Michaelides et al.¹⁶, o tratamento foi realizado a cada 6 semanas, incluindo 3 doses de carregamento (indução), seguindo de aplicações até haver estabilidade da doença em 3 visitas consecutivas (espessura macular até 20 μ m da medida mais fina na OCT *time-domain*). Nepomuceno et al.¹⁸ realizaram injeções mensais até obter uma espessura central igual

ou menor do que 275 um na OCT *spectral-domain*. No protocolo T, os pacientes foram tratados a cada 4 semanas até atingir uma MAVC $\geq 20/20$ com OCT abaixo do limiar de tratamento e caso não houvesse melhora ou piora após 2 injeções consecutivas¹⁹. Como existe uma grande dificuldade logística no HCPA e,

dificilmente, os grupos em estudos receberam menos de 6 aplicações em sequência, optou-se por seguir o regime semelhante ao Protocolo T com fase de indução (carregamento) de 3 aplicações mensais, seguida de uma fase de manutenção onde o tratamento será flexibilizado, conforme abaixo (Tabela 2).

Tabela 2: Características dos protocolos de tratamento dos estudos randomizados¹⁶⁻¹⁹.

Estudos	BOLT	Ekinci	Nepomuceno	DRCR.net
Protocolo de tratamento dos regimes flexíveis (PRN e TREX)				
Fase de indução	6/6 sem	4/4 sem	4/4 sem	4/4 sem
Posologia inicial	3 injeções	3 injeções	3 injeções	3-6 injeções
Posologia na fase de manutenção	6/6 sem	4/4 sem	4/4	4/4 sem
Avaliação clínica	6/6 sem	Mensal	Mensal	Mensal
Indicação de manter tratamento na fase de manutenção ou de reiniciar tratamento				
EMC $\geq 10\%$ em relação às últimas 2 avaliações e/ou piora de 5 letras de AV				x
Melhora ($< 10\%$ na EMC e/ou > 5 ou mais letras de AV) em relação às 2 últimas avaliações				x
Ausência de estabilidade na EMC (variando $\pm 20\mu\text{m}$ em relação ao menor registro) em 3 consultas consecutivas	x			
EMC $\geq 275\mu\text{m}$ e/ou sem estabilidade da AV (variação de 2-3 letras)		x		
EMC $> 275\mu\text{m}$			x	
Laser de resgate				
Pacientes tratados (%)			3%	56%
Iniciado após 24 semanas se EMD persistente				x
Iniciado após 3 injeções caso ausência de resposta, a critério do oftalmologista			x	
Interrupção do tratamento				
AV $> 20/20$ + EMC $< 250\mu\text{m}$				x
Estabilização (variação de até 5 letras de AV e 10% de EMC) após 2 injeções consecutivas				x
Piora da visão ≥ 5 letras ou aumento de EMC $> 10\%$ após 2 injeções consecutivas				x
EMC dentro de uma variação de $20\mu\text{m}$ da menor espessura registrada em 3 consultas consecutivas	x			
EMC $< 275\mu\text{m}$ e acuidade visual estável		x		
EMC $< 275\mu\text{m}$			x	

AV: Acuidade visual; PRN: *Pro re nata*; TREX: *Treat and extended*; EMC: Espessura macular central; EMD: Edema macular diabético.

Fase de indução

6 IIVs de BEZ com intervalo mensal (preferencialmente de 4/4 semanas).

Fase de manutenção

Inicia-se após o carregamento com 3 aplicações mensais de BEZ. No mês 4 e 7, os pacientes serão classificados como respondedores ao BEZ ou não (ver “Monitoramento e classificação da resposta ao tratamento”). Nos olhos não respondedores, a medicação poderá ser trocada para triancinolona, por outro agente anti-VEGF ou indicada vitrectomia (ver “Critérios para troca terapêutica”). Naqueles respondedores (totais ou parciais), o BEZ será mantido ou indicado caso haja

reativação da doença. No mês 4, os respondedores parciais poderão ter indicação de LASER adjuvante (ver “Critérios para troca terapêutica”).

Monitoramento e classificação da resposta ao tratamento

Monitoramento da resposta

Na maioria dos ECRs, a resposta ao tratamento foi avaliada funcionalmente através da modificação da MAVC e anatomicamente pela OCT¹⁶⁻¹⁹. Os critérios de resposta funcional, normalmente foram expressos pelo ganho, manutenção ou perda de 15 letras de visão ou pela diferença entre o número de letras do seguimento/desfecho em relação à avaliação

basal¹⁶⁻¹⁹. Os critérios da avaliação anatômica normalmente contemplaram a presença de fluido na OCT e a espessura central da fóvea¹⁶⁻¹⁹. Em virtude de motivos logísticos, econômicos, sociais e individuais, o acompanhamento mensal, realizado nos protocolos de pesquisa, é inviável de se manter por longo prazo na vida real.

Portanto, durante a fase de indução com tratamento fixo, realizou-se um monitoramento a cada 12 semanas (3 avaliações: basal, mês 4 e mês 7). Durante a fase de manutenção, será realizada a avaliação 4 semanas após a última IIV, podendo espaçar para até 8 semanas ao longo do primeiro ano de tratamento (Tabela 2). Após este período, o monitoramento será particularizado, conforme a resposta terapêutica.

Classificação da resposta

Baseando-se nos critérios estabelecidos pelos estudos randomizados controlados do grupo¹⁹, foram estabelecidos os seguintes desfechos para acompanhar a resposta ao tratamento e definir os passos seguintes do nosso fluxograma:

- **Resposta completa:** Respostas anatômica e funcional completas, com resolução do edema macular e melhora da acuidade visual para 20/20. Ao OCT, espessura macular central < 300 µm e ausência de líquido intrarretiniano e subretiniano. Pode-se considerar adequada uma visão pior que 20/20 caso haja outra alteração ocular que justifique, como por exemplo a presença de catarata.
- **Resposta parcial:** Respostas anatômica e/ou funcional parciais. Há persistência de espessamento da região macular central, porém com redução maior ou igual a 10% em relação à medida anterior ao tratamento e/ou melhora na MAVC de pelo menos 1 linha de visão na tabela Snellen, sem atingir visão de 20/20.
- **Resposta nula:** Ausência de resposta à intervenção. Não houve melhora de pelo menos 1 linha de visão (MAVC) e a redução na espessura macular central foi menor do que 10%.

Indicação de tratamento

Nos estudos de Michaelides et al.¹⁶ e de Nepomuceno et al.¹⁸, o tratamento era indicado caso houvesse ≥ 270 µm no subcampo central. A piora visual ou o aumento de espessura no subcampo central (OCT) foi utilizado como critério de reiniciar o tratamento no Protocolo T¹⁹. Portanto, o tratamento será reiniciado na fase de manutenção, caso:

- Piora da visão (pelo menos 1 linha) atribuído ao EMD
- Aumento da espessura na OCT (subcampo central) atribuído ao EMD

Critério de troca terapêutica

Não há um consenso claro na literatura quanto aos critérios para troca do tratamento, porém há estudos sugerindo situações em que a troca parece ser benéfica, conforme abaixo:

Corticoides

Evidências sugerem que as situações a seguir são favoráveis à troca do tratamento para corticosteroides intravítreos em detrimento da persistência com injeções de anti-VEGF^{14,25,26}.

- Edema macular crônico
- Edema macular com líquido subretiniano e/ou pontos hiperrefletivos intrarretinianos
- Pacientes vitrectomizados
- Pacientes pseudofácicos
- Resposta nula ou parcial após 3-6 injeções mensais de anti-VEGF

No protocolo sugerido pelo presente estudo, optou-se por avaliar a troca para acetato de triancinolona intravítreo após a terceira e após a sexta injeção de anti-VEGF, levando em consideração a resposta apresentada pelo paciente até aquele momento e as características listadas acima na tomada de decisão.

Vitrectomia posterior

O racional teórico embasando a realização de vitrectomia posterior para o tratamento do edema macular diabético é a melhora da oxigenação retiniana e redução dos níveis de mediadores inflamatórios no segmento posterior após remoção do vítreo, assim como redução de trações maculares nos casos em que estão presentes. Estudos, porém, não demonstraram benefício funcional significativo a longo prazo dessa intervenção nos casos em que não há tração macular associada^{27,28}.

Tendo em vista o caráter mais invasivo dessa intervenção, com perfil de riscos mais elevado que as alternativas, optamos por indicar vitrectomia posterior como recurso terapêutico apenas após falha dos demais tratamentos e na presença de tração vitreomacular e/ou membrana epirretiniana evidenciada pelo OCT. Exceção a essa regra são casos em que a tração apresenta-se de forma clara como principal componente patológico ao edema macular diabético, quando então a cirurgia pode ser indicada de forma mais precoce.

Troca para outra classe de anti-VEGF

No HCPA, o anti-VEGF BEZ está disponível para o tratamento das patologias vítreo retinianas. Diversos estudos compararam a eficácia desse medicamento com os demais anti-VEGF disponíveis no mercado (AFC e RAZ) para o manejo do edema macular diabético, demonstrando uma tendência à

superioridade do AFC em relação aos demais após 1 ano de tratamento. O protocolo T demonstrou eficácia superior do AFC em relação ao BEZ nos desfechos funcionais após 2 anos de tratamento no subgrupo de pacientes com MAVC de 20/50 ou pior no *baseline* e melhores desfechos anatômicos de forma geral. Não há evidência de qualidade para guiar a decisão de troca precoce do BEZ para outro anti-VEGF no caso de resposta insatisfatória após 3 ou 6 injeções intravítreas. Alguns estudos com número pequeno de pacientes ou com avaliação retrospectiva sugerem haver benefício na troca precoce para AFC. Tendo em vista a dificuldade na obtenção do AFC no nosso contexto de sistema de saúde público, juntamente com a ausência de evidências fortes demonstrando benefício dessa medida, optamos por não adotar essa conduta de forma rotineira em nosso serviço^{6,11,29,30}.

Critério para LASER de resgate

Baseado nos resultados dos estudos realizados pelo grupo DRRCR.net e pelo estudo ETDRS, optamos por considerar LASER macular de forma sistemática nos seguintes contextos^{11,31}:

- Persistência de edema macular após 6 injeções mensais de anti-VEGF
- Edema macular clinicamente significativo com acuidade visual melhor que 20/40

Situações menos frequentes, como pacientes não respondedores a múltiplas modalidades terapêuticas (corticoterapia, anti-VEGF, vitrectomia), edema macular crônico com sinais de baixo prognóstico e baixa acuidade visual, presença de contraindicação ocular ou sistêmica para o uso de corticoide e/ou anti-VEGF intravítreos serão avaliados de forma individualizada. O tratamento com laser é precedido por avaliação angiográfica e com OCT e é aplicado nas áreas de vazamento do contraste utilizando-se parâmetros de fotocoagulação macular (spot 50-100 micra, duração 50 ms e potência para obter marcas leves), respeitando 500 micra do centro da fóvea e a região peripapilar. Decidiu-se por associar tratamento com fotoestimulação macular principalmente nos casos com edema envolvendo o centro da fóvea, maiores detalhes quanto às características dessa modalidade de tratamento em Lavinsky et al.³². De forma geral, o laser macular é considerado com uma terapia adjuvante no tratamento do edema macular diabético e pode ser repetido a cada 4 meses caso hajam áreas passíveis de tratamento.

Critério para interrupção do tratamento

Baseado nos estudos realizados pelo grupo DRRCR.net e com algumas adaptações pertinentes à realidade do serviço desenvolvido no HCPA, optou-se por interromper o tratamento nos seguintes contextos:

- Resposta completa (conforme ítem 4.2.1)
- Resposta parcial após 6 injeções mensais de anti-VEGF, porém sem resposta anatômica e funcional adicional em relação às duas últimas injeções. Nesses casos é considerado tratamento adicional com laser macular, corticoide intravítreo e/ou vitrectomia posterior no caso de tração macular. Caso persista sem resposta o paciente é apenas observado e reiniciado tratamento no caso de piora.
- Olho único com edema macular apresentando sinais de baixo prognóstico (acuidade visual pior que 20/200, aumento e irregularidade da ZAF, DRIL, descontinuidade da elipsoide e membrana limitante externa, afinamento retiniano) e sem resposta após 3 injeções intravítreas de anti-VEGF. Nesses casos, pode ser realizada uma tentativa adicional com corticoide intravítreo e/ou vitrectomia posterior antes de interromper o tratamento.

DISCUSSÃO

Um dos fatores que motivou a revisão da conduta atual foi a observação de que nossos pacientes recebem em média três injeções para tratamento do EMD no primeiro ano, bem abaixo dos números descritos nos principais estudos, em torno de dez no primeiro ano^{10,11}. Em virtude dos recursos limitados para a realização de injeções intravítreas no HCPA, acredita-se que um número menor de pacientes será tratado com o protocolo proposto, porém de forma adequada.

Atualmente, um grande número de pacientes é tratado com subdoses e, portanto, apresentando respostas funcionais insuficientes. A conduta até então consistia em realizar uma dose de ataque com três injeções intravítreas de anti-VEGF e a continuidade do tratamento avaliada a partir da resposta inicial. Avaliações post hoc dos principais trials com anti-VEGF para o EMD demonstraram que até 33% dos pacientes que persistiram com EMD após três injeções mensais de anti-VEGF apresentaram resolução com três injeções adicionais³³. Além disso, entre os pacientes com EMD persistente crônico (após seis injeções mensais), uma porcentagem significativa apresentou resolução anatômica ao longo de dois anos de tratamento com o protocolo DRRCR.net. Mesmo entre os pacientes que não apresentaram resolução anatômica ao final de dois anos, o desfecho funcional ao final desse período foi semelhante ao grupo de pacientes sem edema³⁴.

A resposta funcional inicial (após três injeções de bevacizumabe) teve correlação com o ganho de letras ao final de dois anos de tratamento. Pacientes com respostas funcionais iniciais ruins (ganho menor de cinco letras em relação ao baseline) apresentaram chance de 50% de permanecerem com ganhos nessa

faixa após dois anos de tratamento. No entanto, 31% evoluíram com resposta favorável, ganhando mais de dez letras em relação ao baseline ao final de dois anos de tratamento. Mesmo nos pacientes com ganhos menores do que cinco letras ao final de dois anos, muitos apresentaram acuidades visuais finais de 20/25 ou 20/32, demonstrando que uma parcela deles pode não ter apresentado ganho significativo em função de visão boa no baseline³⁵.

Esses dados sugerem que a adoção de um protocolo com dose de ataque e posteriormente PRN, mantendo o mesmo anti-VEGF e adicionando laser macular conforme critérios, tende a atingir bons resultados visuais a longo prazo, mesmo em pacientes com respostas funcionais ou anatômicas ruins inicialmente. É possível que a troca precoce entre diferentes agentes anti-VEGF ou para corticoides intravítreos não acrescente benefício significativo^{33,35}. Em contrapartida, há estudos prospectivos demonstrando benefício na troca precoce para implante de dexametasona (Ozurdex) nos pacientes com ausência de resposta após 3 IIV de anti-VEGF^{36,37}.

O protocolo I evidenciou boa resposta do EMD ao tratamento com acetato de triancinolona intravítrea associado ao laser macular em pacientes pseudofácicos. Consenso europeu para tratamento do EMD sugere ser adequada a troca para corticoesteroides nos casos com resposta insatisfatória ao tratamento inicial com 3 a 6 IIV de anti-VEGF, individualizando caso a caso e priorizando o subgrupo de pseudofácicos. Tratamento inicial com corticoesteroides pode ser considerado nos pacientes que não querem realizar o protocolo de injeções mensais, gestantes ou com comorbidades cardiovasculares graves¹⁴. O número de injeções de anti-VEGF para controle da doença também tende a diminuir de forma significativa ao

longo dos anos, com até metade dos pacientes não necessitando de nenhuma injeção no quarto e quinto anos de tratamento³⁸.

Apesar do nosso novo protocolo almejar um número maior de injeções no primeiro ano em relação às condutas prévias do nosso serviço, possivelmente não atingiremos o número de injeções apresentados nos principais trials, tanto por motivos de disponibilidade de recursos quanto por questões sociais e médicas dos pacientes. Já é descrito na literatura que a média de injeções anuais realizadas em contextos de vida real tende a ser bem menor do que o apresentando em estudos randomizados controlados.

CONCLUSÃO

O EMD é uma patologia de elevada prevalência e morbidade ocular, acometendo uma parcela significativa da população economicamente ativa no mundo. O uso de anti-VEGF intravítreo foi estabelecido em diversos estudos de elevada qualidade como tratamento de primeira linha para essa patologia. Dentre os agentes disponíveis, o bevacizumab apresenta maior custo-efetividade em um contexto populacional. Um número elevado de injeções é preconizado no primeiro ano de tratamento para a obtenção de bons resultados funcionais a longo prazo. Visando a melhoria da qualidade assistencial, revisou-se o protocolo de tratamento do HCPA com base na melhor evidência disponível. Apresentamos um protocolo baseado na literatura, com modificações que contemplem a realidade do sistema único de saúde (SUS).

Agradecimentos

Agradecimentos aos demais preceptores, residentes e funcionários do serviço de oftalmologia do HCPA.

REFERÊNCIAS

1. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 1984;91(12):1464-74.
2. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35(3):556-64.
3. Virgili G, Parravano M, Evans JR, Gordon I, Lucenteforte E. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10:CD007419.
4. Low A, Faridi A, Bhavsar KV, Cockerham GC, Freeman M, Fu R, et al. Comparative effectiveness and harms of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor agents for three retinal conditions: a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2019;103(4):442-51.
5. Pham B, Thomas SM, Lillie E, Lee T, Hamid J, Richter T, et al. Anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinal conditions: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(5):e022031.
6. Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, Krzystolik MG, Hawkins BS. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3:CD005139.
7. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema: early treatment diabetic retinopathy study report no. 4. *Int Ophthalmol Clin*. 1987;27(4):265-72.

8. Lachin JM, Genuth S, Cleary P, Davis MD, Nathan DM; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med*. 2000;342(6):381-9.
9. Lachin JM, White NH, Hainsworth DP, Sun W, Cleary PA, Nathan DM; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive diabetes therapy on the progression of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes: 18 years of follow-up in the DCCT/EDIC. *Diabetes*. 2015;64(2):631-42.
10. Elman MJ, Qin H, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, et al. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: three-year randomized trial results. *Ophthalmology*. 2012;119(11):2312-8.
11. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Bressler NM, Bressler SB, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial. *Ophthalmology*. 2016;123(6):1351-9.
12. Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*. 2010;33(11):2399-405.
13. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2013;120(10):2013-22.
14. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, Berg K, Chakravarthy U, Gerendas BS, et al. Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2017;237(4):185-222.
15. Ciulla TA, Huang F, Westby K, Williams DF, Zaveri S, Patel SC. Real-world outcomes of anti-vascular endothelial growth factor therapy in neovascular age-related macular degeneration in the United States. *Ophthalmol Retina*. 2018;2(7):645-53.
16. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, Fraser-Bell S, Rajendram R, Quhill F, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1078-86.e2.
17. Ekinici M, Ceylan E, Çakici Ö, Tanyildiz B, Olcaysu O, Çagatay HH. Treatment of macular edema in diabetic retinopathy: comparison of the efficacy of intravitreal bevacizumab and ranibizumab injections. *Expert Rev Ophthalmol*. 2014;9(2):139-43.
18. Nepomuceno AB, Takaki E, Paes de Almeida FP, Peroni R, Cardillo JA, Siqueira RC, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab versus ranibizumab for the management of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2013;156(3):502-10.e2.
19. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015;372(13):1193-203.
20. Dewan V, Lambert D, Edler J, Kymes S, Apte RS. Cost-effectiveness analysis of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2012;119(8):1679-84.
21. Ross EL, Hutton DW, Stein JD, Bressler NM, Jampol LM, Glassman AR; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Cost-effectiveness of aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab for diabetic macular edema treatment: analysis from the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Comparative Effectiveness Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134(8):888-96.
22. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Classification of diabetic retinopathy from fluorescein angiograms: ETDRS report number 11. *Ophthalmology*. 1991;98(Suppl 5):807-22.
23. Sun JK, Lin MM, Lammer J, Prager S, Sarangi R, Silva PS, et al. Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center-involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(11):1309-16.
24. Seo KH, Yu SY, Kim M, Kwak HW. Visual and morphologic outcomes of intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema based on optical coherence tomography patterns. *Retina*. 2016;36(3):588-95.
25. Kodjikian L, Bellocq D, Bandello F, Loewenstein A, Chakravarthy U, Koh A, et al. First-line treatment algorithm and guidelines in center-involving diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol*. 2019;29(6):573-84.
26. Elman MJ, Bressler NM, Qin H, Beck RW, Ferris FL 3rd, Friedman SM, et al. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4):609-14.
27. Haller JA, Qin H, Apte RS, Beck RR, Bressler NM, Browning DJ, et al. Vitrectomy outcomes in eyes with diabetic macular edema and vitreomacular traction. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1087-1993.e3.
28. Figueroa MS, Contreras I, Noval S. Surgical and anatomical outcomes of pars plana vitrectomy for diffuse nontractional diabetic macular edema. *Retina*. 2008;28(3):420-6.
29. Lim JW, Lee HK, Shin MC. Comparison of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus triamcinolone in diabetic macular edema: a randomized clinical trial. *Ophthalmologica*. 2012;227(2):100-6.
30. Mira F, Paulo M, Henriques F, Figueira J. Switch to aflibercept in diabetic macular edema patients unresponsive to previous anti-VEGF therapy. *J Ophthalmol*. 2017;2017:5632634.
31. Photocoagulation for diabetic macular edema: early treatment diabetic retinopathy study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Arch Ophthalmol*. 1985;103(12):1796-806.
32. Lavinsky D, Sramek C, Wang J, Huie P, Dalal R, Mandel Y, et al. Subvisible retinal laser therapy: titration algorithm and tissue response. *Retina*. 2014;34(1):87-97.

33. Maturi RK, Glassman AR, Liu D, Beck RW, Bhavsar AR, Bressler NM, et al. Effect of adding dexamethasone to continued ranibizumab treatment in patients with persistent diabetic macular edema: a DRCR Network Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* 2018;136(1):29-38.
34. Bressler NM, Beaulieu WT, Glassman AR, Blinder KJ, Bressler SB, Jampol LM, et al. Persistent macular thickening following intravitreal aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for central-involved diabetic macular edema with vision impairment: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol.* 2018;136(3):257-69.
35. Bressler NM, Beaulieu WT, Maguire MG, Glassman AR, Blinder KJ, Bressler SB, et al. Early response to anti-vascular endothelial growth factor and two-year outcomes among eyes with diabetic macular edema in Protocol T. *Am J Ophthalmol.* 2018;195:93-100.
36. Bonfiglio V, Reibaldi M, Pizzo A, Russo A, Macchi I, Faro G, et al. Dexamethasone for unresponsive diabetic macular oedema: optical coherence tomography biomarkers. *Acta Ophthalmol.* 2019;97(4):e540-4.
37. Lazic R, Lukic M, Boras I, Draca N, Vlasic M, Gabric N, et al. Treatment of anti-vascular endothelial growth factor-resistant diabetic macular edema with dexamethasone intravitreal implant. *Retina.* 2014;34(4):719-24.
38. Grzybowski A, Told R, Sacu S, Bandello F, Moisseiev E, Loewenstein A, et al. 2018 Update on intravitreal injections: Euretina expert consensus recommendations. *Ophthalmologica.* 2018;239(4):181-93.

Recebido: 29 jul, 2022

Aceito: 19 jan, 2022

RELAÇÃO ENTRE A INFECÇÃO POR *HELICOBACTER PYLORI* E DOENÇAS HEMATOLÓGICAS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

*THE RELATIONSHIP BETWEEN *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION AND HEMATOLOGIC DISEASES: AN INTEGRATIVE REVIEW*

Giovana Alice Sampaio Soares¹ , Felipe Augusto de Sousa Moraes¹ ,
Mônica Santiago Barbosa² 

RESUMO

Clin Biomed Res. 2022;42(2):176-185

1 Faculdade de Farmácia,
Universidade Federal de Goiás.
Goiânia, GO, Brasil.

2 Departamento de Biociências e
Tecnologia, Instituto de Patologia
Tropical e Saúde Pública,
Universidade Federal de Goiás.
Goiânia, GO, Brasil.

Autor correspondente:

Mônica Santiago Barbosa
santiago@ufg.br
Departamento de Biociências e
Tecnologia, Instituto de Patologia
Tropical e Saúde Pública,
Universidade Federal de Goiás
R. 235, s/n
74605-050, Goiânia, GO, Brasil.

Helicobacter pylori, uma bactéria gram-negativa, desde 1984 vem sendo associada às doenças gástricas. A partir da década de 1990, surgiram crescentes relatos indicando a relação da infecção com manifestações extragástricas. Nesse sentido, o objetivo do estudo foi investigar, através de uma revisão integrativa, as evidências relacionadas à *H. pylori* e a presença de doenças hematológicas, focando na anemia por deficiência de ferro (ADF) e na púrpura trombocitopênica idiopática (PTI). Bases de dados foram consultadas com as palavras-chave e descritores *Helicobacter pylori*, Doenças extragástricas, Doenças hematológicas, Anemia ferropriva e Púrpura Trombocitopênica Idiopática, nos idiomas inglês, português e espanhol, combinados com o operador booleano "AND". Após a leitura de 1.964 títulos, 85 artigos atendiam aos critérios de inclusão. Com a exclusão dos artigos duplicados e pela análise dos resumos, 62 trabalhos foram selecionados e lidos na íntegra. Por fim, 27 estudos foram incluídos: 13 relacionados à ADF e 77% deles encontraram associação com *H. pylori*, e 14 relacionados à PTI, nos quais a relação com a bactéria foi encontrada em 93%. As evidências que associam essas doenças hematológicas com *H. pylori* são expressivas, portanto, mais estudos são necessários para elucidar os mecanismos relacionados e contribuir para prevenção, diagnóstico e tratamento mais eficazes.

Palavras-chave: *Helicobacter pylori*; Infecções bacterianas; Doenças hematológicas; Anemia ferropriva; Púrpura trombocitopênica idiopática

ABSTRACT

Helicobacter pylori is a gram-negative bacterium that has been associated with gastric diseases since 1984. Since the 1990s, there have been increasing reports indicating that the infection may also be associated with extragastric manifestations. This integrative review aimed to investigate the evidence on the relationship between *H. pylori* and hematological diseases, specifically iron deficiency anemia (IDA) and idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). Databases were searched for the keywords "*Helicobacter pylori*," "extragastric diseases," "hematologic diseases," "iron deficiency anemia," and "idiopathic thrombocytopenic purpura" in English, Portuguese, and Spanish, combined with the boolean operator "AND." The search yielded 1,964 studies. After reading the titles, only 85 met the inclusion criteria. Sixty-two studies were selected for full-text reading after exclusion of duplicates and abstract analysis. Finally, 27 studies were included in this review. Thirteen studies addressed IDA, among which 77% found an association with *H. pylori*; whereas 14 studies addressed ITP, among which 93% found a relationship with *H. pylori*. There is strong evidence supporting the association between hematologic diseases and *H. pylori*. Further studies are needed to elucidate the mechanisms involved in this relationship, contributing to more effective prevention, diagnosis, and treatment.

Keywords: *Helicobacter pylori*; Bacterial infections; Hematologic diseases; Anemia; Iron-deficiency; Purpura thrombocytopenic idiopathic

INTRODUÇÃO

Helicobacter pylori é uma bactéria gram-negativa adaptada à mucosa gástrica¹. Essa bactéria é um dos patógenos humanos mais relevantes e estima-se que sua prevalência é superior a 50% da população mundial². Existem diferenças geográficas na prevalência de infecção, sendo mais comum nos países emergentes em relação aos países desenvolvidos³. A transmissão de *H. pylori* requer principalmente contato direto ou indireto com saliva, vômito ou matéria fecal⁴.

A partir de 1984, a infecção crônica por *H. pylori* foi associada à várias doenças gástricas, incluindo gastrite ativa crônica, úlcera péptica, linfoma do tecido linfóide associado à mucosa (linfoma MALT) e adenocarcinoma gástrico (AdG)⁵. Na década de 1990 surgiram os primeiros relatos entre a associação dessa infecção e doenças extragástricas. Desde então, diversas patologias vêm sendo potencialmente vinculadas à bactéria, dentre elas as doenças hematológicas, tais como: anemia por deficiência de ferro (ADF), também denominada anemia ferropriva, e púrpura trombocitopênica idiopática (PTI)⁶.

Anemia é definida pela Organização Mundial da Saúde, como uma condição na qual a concentração de hemoglobina no sangue é menor que o normal. Estima-se que ela afeta aproximadamente um terço da população mundial e mais de 800 milhões de mulheres e crianças. Deficiências nutricionais, doenças e distúrbios genéticos da hemoglobina são os mais comuns contribuintes para anemia. AADF é a causa dominante (60%) da anemia globalmente^{7,8}.

Essa condição tem consequências significativas para a saúde humana, bem como para o desenvolvimento social e econômico. Quando a concentração de hemoglobina diminui, a capacidade do sangue de transportar o oxigênio para os tecidos é comprometido, resultando em sintomas como fadiga, redução da capacidade de trabalho físico e falta de ar. Além disso, a anemia está associada ao baixo desenvolvimento cognitivo e motor em crianças e, quando ocorre na gravidez, está associada a problemas ao recém-nascido, bem como mortalidade materna e perinatal⁸.

A PTI se caracteriza pela baixa contagem de plaquetas (trombocitopenia) sem causa conhecida (idiopática). Apesar da etiologia desconhecida, reconhecem-se autoanticorpos direcionados a antígenos da membrana plaquetária. Esses anticorpos são reconhecidos por macrófagos localizados no baço e em outras áreas de tecido reticuloendotelial, onde as plaquetas são destruídas. A destruição dessas células leva a um menor tempo de vida médio plaquetário e, conseqüentemente, a menores contagens de plaquetas circulantes. Dessa forma, a PTI também é conhecida como púrpura trombocitopênica imunológica, autoimune ou isoimune. A detecção de anticorpos

contra plaquetas ocorre em aproximadamente 60% dos pacientes^{9,10}.

A incidência dessa doença no mundo é de 50 a 100 novos casos por milhão por ano, com crianças representando metade desse valor. A maioria das crianças acometidas (cerca de 70%) apresenta a forma aguda e autolimitada da doença, definida como a recuperação das contagens de plaquetas em até 6 meses, mesmo na ausência de tratamento específico. Na população adulta, ao contrário, as remissões espontâneas não são tão frequentes, ocorrendo em menos de 10% dos casos^{9,10}.

Embora a maioria dos casos sejam assintomáticos, nos casos agudos de PTI, os pacientes apresentam hematomas; petéquias, hemorragias nasais e gengivais também podem ocorrer nesses casos. Em casos mais graves, os pacientes podem apresentar sangramento nos pulmões, cérebro ou outros órgãos vitais¹⁰.

A bactéria *H. pylori* reduz o ácido ascórbico gástrico e plasmático, e interfere nos níveis séricos de hepcidina, diminuindo a absorção e desregulando a homeostase do ferro, levando à anemia ferropriva. A associação de PTI com *H. pylori* é sugerida principalmente pela reação cruzada entre os autoanticorpos, resultantes da infecção, e os anticorpos plaquetários, por prováveis semelhanças na estrutura molecular¹¹.

Em função da alta prevalência da infecção por *H. pylori* na população global e dos altos índices de doenças hematológicas potencialmente relacionadas a essa bactéria, o presente estudo se propôs a investigar as evidências científicas disponíveis na literatura sobre essa associação.

MÉTODOS

O estudo é de natureza bibliográfica, caracterizado como uma revisão integrativa da literatura. A revisão foi conduzida a partir do delineamento da seguinte pergunta: “Existem evidências que demonstrem a associação entre *H. pylori* e doenças hematológicas?”.

Para responder à questão norteadora, foram consultadas as bases de dados eletrônicas *Scientific Eletronic Library on-line* (SciELO), *US National Library of Medicine* (PubMed), *Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line* (Medline) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). As palavras-chave e descritores identificados no Descritores de Ciências da Saúde (DeCS) utilizados para a busca dos artigos foram: *Helicobacter pylori*, Doenças extragástricas, Doenças hematológicas, Anemia ferropriva e Púrpura Trombocitopênica Idiopática, nos idiomas inglês, português e espanhol. A consulta foi feita combinando os termos com o operador booleano “AND”.

Os critérios de inclusão definidos foram: artigos que referiam à temática; artigo original e relato de

caso; publicados nos idiomas português, inglês e espanhol; com acesso completo gratuito e indexados no período de 2009 a 2019. Enquanto foram atribuídos como critérios de exclusão: estudos realizados com animais; pesquisas que envolviam outros micro-organismos; revisões ou editoriais; artigos que analisaram apenas os parâmetros hematológicos ou do ferro e artigos que classificaram a anemia ferropriva apenas com valores de hemoglobina.

Para a identificação dos estudos, realizou-se a leitura criteriosa dos títulos localizados pela estratégia de busca. Posteriormente, verificou-se a adequação aos critérios de inclusão do estudo. Do material obtido, procedeu-se à leitura minuciosa de cada resumo, destacando aqueles que responderam ao objetivo proposto por este estudo. A etapa seguinte configurou-se na leitura na íntegra dos artigos para

verificar a aderência ao tema e a capacidade de responder ao objetivo definido para esta revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como resultado das buscas, obtiveram-se 1.964 publicações. A partir da leitura dos títulos, foram aplicados os critérios de inclusão. Em seguida, houve a exclusão de trabalhos que se encontravam indexados repetidamente nas bases de dados. Após este refinamento, foi totalizado 85 produções. A partir da leitura dos resumos, foram selecionadas 62 publicações. Ao proceder a leitura completa desses artigos, identificou-se a incompatibilidade de 35 trabalhos, os quais não responderam ao objetivo desta revisão e foram excluídos da análise. Ao final do refinamento, 27 publicações permaneceram para a coleta dos dados (Figura 1).

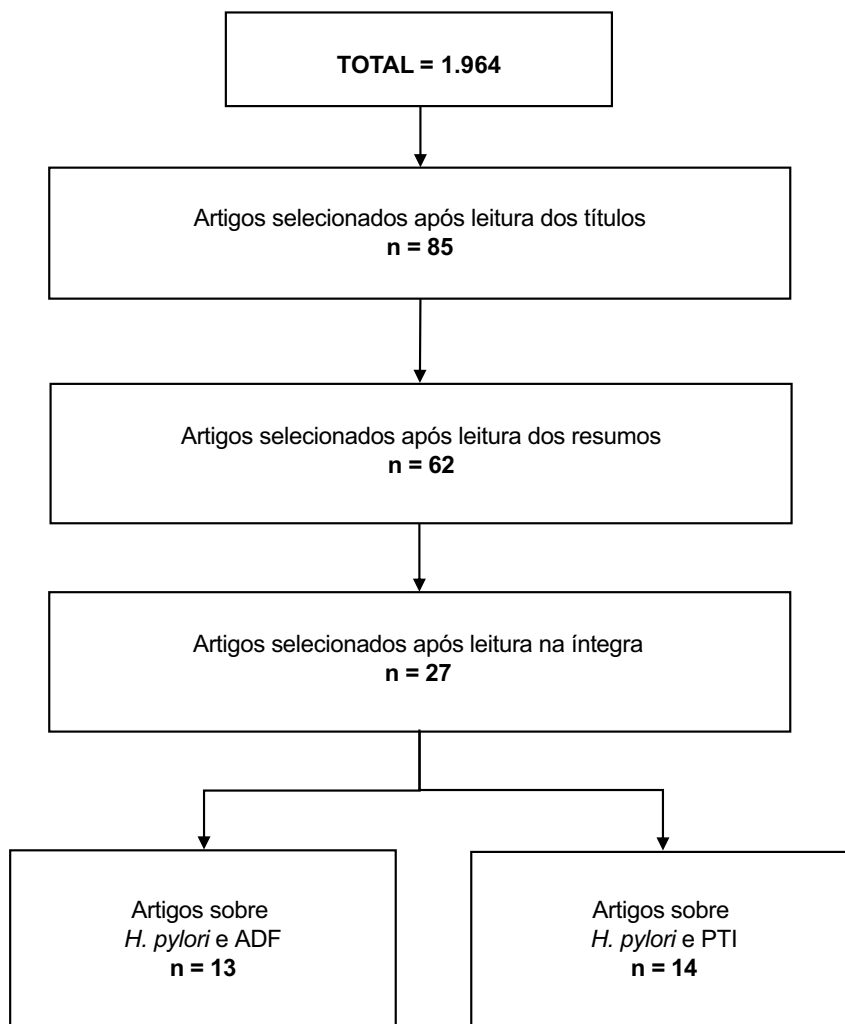


Figura 1: Fluxograma da seleção de artigos científicos da revisão integrativa.

Anemia por deficiência de ferro

Dos 27 artigos incluídos, 13 abordaram a ADF e infecção por *H. pylori*. Dentre os 13 artigos, dez (77%) encontraram e três (23%) não encontraram associação entre a doença e *H. pylori*. Esses dados demonstram que boa parte das evidências são

favoráveis à hipótese de que há associação entre ADF e a bactéria.

A caracterização dos estudos foi realizada conforme o local e tipo do estudo, tamanho da amostra (n), média de idade, número de pacientes com ADF, número de pacientes com *H. pylori* e método de diagnóstico da infecção por *H. pylori* (Tabela 1).

Tabela 1: Características dos estudos sobre anemia ferropriva incluídos na revisão.

Autor e ano de publicação	Local do estudo	Tipo de estudo	n	Idade média (anos)	Pacientes com ADF	Pacientes com <i>H. pylori</i>	Método de diagnóstico de <i>H. pylori</i>	Relação entre <i>H. pylori</i> e ADF
Tseng et al., 2019	EUA	Coorte	508	58	508	508/508 (100%)	Histopatológico/ Antígeno fecal/UBT/ Sorologia	Não
Demerdash et al., 2018	Egito	Caso-controle	174	39,6 ± 10,84	104	64/104 (61,5%)	Antígeno fecal	Sim
Kato et al., 2017	Japão	Caso-controle	8	13 a 16*	4	8/8 (100%)	Histologia/Cultura	Sim
Hacibekiroglu et al., 2015	Turquia	Estudo transversal	207	36,30 ± 13,27	115	ND	Sorologia	Não
Darvishi et al., 2015	Irã	Caso-controle	134	5,23 ± 0,65	64	52/64 (81,3%)	Sorologia	Sim
Sandström et al., 2014	Suécia	Ensaio clínico randomizado	127	15 a 19*	1	18/127 (14%)	Sorologia	Não
Monzón et al., 2013	Espanha	Estudo prospectivo	89	46,0 ± 11,8	89	89/89 (100%)	UBT/Histologia	Sim
Queiroz et al., 2013	América Latina	Coorte	311	10,7 ± 3,2	3	86/311 (27,7%)	Histologia/Cultura/ Teste da urease	Sim
Xia et al., 2012	China	Caso-controle	1037	12 a 18*	177	83/177 (46,9%)	Sorologia/Antígeno fecal	Sim
Malik et al., 2011	Índia	Ensaio clínico randomizado	201	≤ 20-30*	80	50/80 (62,5%)	Antígeno fecal	Sim
Lee et al., 2010	Coreia do sul	Ensaio clínico randomizado	38	37,55 ± 11,6	38	29/38 (76,3%)	Histologia/Teste da urease/Sorologia	Sim
Ferrara, Capozzi e Russo, 2009	Itália	Estudo retrospectivo	102	10 a 12*	102	45/102 (44,11%)	Antígeno fecal	Sim
Fagan et al., 2009	EUA	Ensaio clínico randomizado	219	7 a 11*	49	219/219 (100%)	UBT	Sim

*Artigos que disponibilizaram a faixa etária. ND: dados não disponíveis; EUA: Estados Unidos da América; UBT: *urea breath test* (teste respiratório da ureia).

A maior parte dos estudos foram realizados em países asiáticos, em que a incidência de câncer gástrico é alta. Devido ao risco que *H. pylori* representa no desenvolvimento dessa doença, programas preventivos e pesquisas recebem grande fomento, como forma de reduzir as prevalências da infecção e, conseqüentemente, do câncer gástrico¹². Entre os tipos de estudo, há um predomínio de caso-controle. Também se destacam na presente revisão os ensaios clínicos randomizados.

Um total de 3.155 pacientes foram analisados nos diferentes estudos e o tamanho amostral variou de 8 a 1.037 indivíduos. A média de idade dos pacientes variou de 5 a 58 anos, com predominância de indivíduos com faixa etária entre 7 e 20 anos. Essa faixa etária compreende indivíduos com maior demanda de ferro, necessário para o crescimento e desenvolvimento dos tecidos. Portanto, esse resultado condiz com a hipótese de que crianças e adolescentes podem

ser mais propensos a desenvolver ADF associada à infecção por *H. pylori*.

Dos 3.155 pacientes incluídos nos estudos, 1.334 (42,3%) apresentaram diagnóstico de ADF. A prevalência de *H. pylori* foi de 39,6% (1.251 indivíduos), sendo 977 (31%) infectados e acometidos pela ADF. A sorologia foi o método de diagnóstico não invasivo mais utilizado na identificação da bactéria. Esse método é comum em estudos epidemiológicos, devido seu custo-benefício, além de ser útil no diagnóstico em crianças. O método invasivo mais comum foi a análise histopatológica. Considerada padrão-ouro entre os métodos invasivos, essa técnica permite a identificação direta da bactéria no tecido, além de fornecer dados essenciais sobre o estado da mucosa¹³.

Um dos primeiros relatos da associação entre ADF e infecção por *H. pylori* foi descrito por Blecker et al.¹⁴ em 1991. Esses pesquisadores observaram uma mulher de 15 anos com síncope relacionada à anemia e hemorragia ativa crônica induzida por gastrite que, após a erradicação sem suplementação de ferro, obteve melhora do quadro clínico.

H. pylori possivelmente pode causar ADF pelo aumento da perda de ferro, que se deve principalmente à hemorragia ativa secundária às doenças gastrointestinais; competição com o hospedeiro pelo íon, sequestrado na síntese proteica bacteriana, durante a colonização; diminuição da secreção ácida, ocasionada pela atrofia das glândulas na mucosa gástrica, comprometendo a absorção de ferro da dieta; e secreção reduzida de ácido ascórbico, um importante promotor da absorção de ferro, promovendo a redução para a forma ferrosa e formando um complexo molecular absorvível com ferro férrico, insolúvel em pH maior que 5. Além disso, os níveis elevados de pró-hepcidina sérica, decorrentes da inflamação provocada pela infecção, também podem indicar o papel do micro-organismo na etiologia de ADF¹⁵.

Em uma coorte com 311 crianças, Queiroz et al.¹⁶ demonstraram que a infecção por *H. pylori* influencia as concentrações séricas de ferritina e hemoglobina, marcadores de depleção precoce dos estoques de ferro e anemia. Além disso, ADF foi detectada em três crianças infectadas e nenhuma criança não infectada apresentava a doença. Lee et al.¹⁷ constataram níveis séricos reduzidos de pró-hepcidina e melhora da ADF em pacientes submetidos à erradicação de *H. pylori* e à administração de ferro. Além disso, demonstraram que a concentração sérica de pró-hepcidina está relacionada com o status de anemia e não com status atual da infecção.

Kato et al.¹⁸ demonstraram que *H. pylori* com alta expressão de *sabA* pode causar ADF, especialmente em crianças e adolescentes que aumentaram a demanda diária de ferro. Além disso, é possível que outros genes, incluindo o *vacA*, possam desempenhar um papel sinérgico com o *sabA* no desenvolvimento de ADF.

Além dos mecanismos, o motivo pelo qual apenas uma pequena proporção de pacientes positivos para *H. pylori* desenvolve ADF, não está bem esclarecido. A maioria das pesquisas focadas na ADF associada à bactéria foi realizada em crianças em idade escolar ou na puberdade, quando esses indivíduos são mais vulneráveis à deficiência de ferro, devido à sua alta demanda durante o pico de crescimento e, nas mulheres, à perda de sangue menstrual¹⁹.

Em um estudo caso-controle com pacientes pediátricos, Darvishi et al.²⁰ compararam a prevalência de soropositividade para *H. pylori* entre 64 crianças com diagnóstico de ADF e 70 controles saudáveis e não anêmicos pareados por idade e sexo. No total, 52 (81,3%) crianças com ADF e 10 (14,3%) controles não anêmicos apresentaram níveis positivos de anticorpos para IgG específica para *H. pylori* e a diferença entre os dois grupos foi estatisticamente significativa. Ferrara, Capozzi e Russo²¹ demonstraram que crianças pré-adolescentes, com infecção por *H. pylori* e ADF, possuíam um retardo de crescimento mais significativo, do que crianças com ADF devido a ingestão inadequada de ferro ou perda de sangue.

A evidência mais convincente da relação de causa e efeito entre a ADF e a infecção por *H. pylori* em crianças é a demonstração dos efeitos benéficos da erradicação na ADF pré-existente. Fagan et al.²² evidenciaram em crianças com idade escolar nativas do Alasca, que a resolução da infecção melhorou modestamente o status de ferro e reduziu substancialmente a prevalência de ADF leve.

Baseado em evidências, a IV Conferência de Consenso Brasileiro sobre Infecção por *Helicobacter pylori* (2017), admite uma associação entre infecção pela bactéria e anemia ferropriva de etiologia desconhecida, recomendando a erradicação. Outros consensos internacionais corroboram com essa indicação^{23,24}.

Vários trabalhos demonstraram a melhora da ADF pela erradicação bem-sucedida de *H. pylori*, com e sem suplementos de ferro. Dentre eles, o estudo de Monzón et al.²⁵, que observou a resolução da ADF ou deficiência de ferro em 32 de 84 pacientes que erradicaram *H. pylori*. Em todos eles, a ADF ou recuperação de deficiência de ferro foi observada 6 meses após a erradicação, e não houve recidiva após um seguimento médio de 21 ± 2 meses. Portanto, a infecção foi considerada a etiologia da ADF nesses casos.

Um estudo de Xia et al.²⁶, realizado com 1.037 meninas adolescentes, apresentou uma prevalência da infecção por *H. pylori* no grupo com ADF de 46,9% e no grupo não anêmico de 28,1%. Os autores demonstraram a existência da associação entre a infecção e a ADF. O tratamento da infecção está associado a uma resposta mais rápida à terapia oral de ferro.

Malik et al.²⁷ realizaram um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo

em 40 mulheres entre 14 e 30 semanas de gestação, com ADF leve a moderada e com infecção por *H. pylori*. Esse estudo mostrou uma alta ocorrência da infecção em mulheres grávidas com ADF e a erradicação resultou em uma resposta melhor à suplementação oral de ferro.

No caso-controle de Demerdash et al.²⁸ a infecção por *H. pylori* foi mais prevalente em pacientes com anemia inexplicável ou refratária à deficiência de ferro (61,5%). Dos parâmetros hematológicos investigados, houve correlação apenas entre a infecção por *H. pylori* e o volume corpuscular médio. Além disso, houve correlação entre receber terapia tripla juntamente com suplementação de ferro e melhorias nos parâmetros hematológicos, em comparação com a suplementação de ferro isolada.

Com base nos estudos descritos acima, foi constatado que a infecção por *H. pylori* pode ser considerada um fator de risco para ADF. No entanto, diferenças no desenho do estudo; tamanho amostral; critérios de inclusão; número de indivíduos infectados; diferença da linha de base para o desfecho da hemoglobina, ferro sérico e ferritina sérica; período de acompanhamento e outras questões metodológicas estão entre os fatores que podem limitar a precisão das estimativas, a interpretação e a capacidade de generalizar a relevância dos resultados.

Embora a maioria dos artigos demonstrasse a associação entre a infecção por *H. pylori* e o desenvolvimento de ADF, 23% dos artigos não encontrou associação com a infecção.

Tseng et al.²⁹ conduziram uma coorte com 508 indivíduos da Califórnia com ADF inexplicada. Não houve nenhuma diferença na melhoria dessa condição após o tratamento da infecção por

H. pylori, quando acompanhada por até 2 anos em comparação com aqueles que não foram tratados. Mais especificamente, identificaram que a anemia se resolve na maioria dos pacientes, independentemente de a infecção ter sido tratada ou não.

No estudo transversal realizado por Hacibekiroglu et al.³⁰, na Turquia, com 115 pacientes com ADF e 92 controles saudáveis, não houve correlação entre ADF, oligoelementos e *H. pylori*. Sandström et al.³¹, na Suécia, encontraram a prevalência de anticorpos anti-*H. pylori* IgG de 14% em adolescentes do sexo feminino, mas não demonstraram diferença quanto à frequência de deficiência de ferro e ADF entre aquelas positivas e negativas para *H. pylori*.

A relação entre *H. pylori* e deficiência de ferro pode estar subestimada, uma vez que a maioria dos estudos mencionados acima foi realizada em áreas geográficas onde a infecção por *H. pylori* e deficiência de ferro possuem prevalências menores. Nesse cenário, a ineficácia da erradicação de *H. pylori* relacionada a reversão do quadro de ADF deve ser interpretada com cautela.

Púrpura trombocitopênica idiopática

Entre as 27 publicações incluídas, 14 são acerca da PTI. Dentre os 14 artigos, treze (93%) encontraram e um (7%) não encontrou associação entre PTI e *H. pylori*. As evidências encontradas nessa revisão, portanto, são favoráveis à hipótese de que há associação entre essa doença e a bactéria.

A caracterização dos estudos foi realizada conforme o tamanho amostral (n), média de idade, número de pacientes com PTI, número de pacientes com *H. pylori* e método de diagnóstico da infecção por *H. pylori* (Tabela 2).

Tabela 2: Características dos estudos sobre PTI incluídos na revisão.

Autor e ano de publicação	Local do estudo	Tipo de estudo	n	Idade média (anos)	Pacientes com PTI	Pacientes com <i>H. pylori</i>	Método de diagnóstico de <i>H. pylori</i>	Relação entre <i>H. pylori</i> e PTI
Barbosa et al., 2018	Brasil	Coorte	28	47,4 ± 12,6	28	22/28 (78,5%)	Teste da urease	Sim
Nina García e Peredo Linares, 2018	Bolívia	Relato de caso	4	44,5	4	4/4 (100%)	Sorologia	Sim
Sultan et al., 2016	Paquistão	Estudo transversal prospectivo	197	43,18 ± 12,5	197	22/197 (11,1%)	Antígeno fecal	Sim
Hwang et al., 2016	Coreia do Sul	Estudo prospectivo	102	52,9 ± 19,3	102	42/102 (41,1%)	UBT	Sim
Abdollahi et al., 2015	Irã	Caso-controle	106	6,4 ± 3,4	42	38/42 (90,47%)	Antígeno fecal	Sim
Amiri, 2015	Irã	Ensaio clínico	23	9,5 ± 4,7	23	10/23 (43,5%)	UBT	Sim

Continua

Tabela 2: Continuação

Autor e ano de publicação	Local do estudo	Tipo de estudo	n	Idade média (anos)	Pacientes com PTI	Pacientes com <i>H. pylori</i>	Método de diagnóstico de <i>H. pylori</i>	Relação entre <i>H. pylori</i> e PTI
Rocha et al., 2015	Brasil	Estudo prospectivo	95	45,9 ± 16,4	95	74/95 (77,89)	UBT	Sim
Hill e Tung, 2014	EUA	Relato de caso	1	54	1	1/1 (100%)	Sorologia	Sim
Noonavath et al., 2014	Índia	Caso-controle	36	29,1 ± 10,9	36	17/36 (47,2%)	Teste da urease	Sim
Rocha, Botelho e Rocha, 2014	Brasil	Relato de caso	1	55	1	1/1 (100%)	Teste da urease	Sim
Gan et al., 2013	Malásia	Coorte	50	50	50	11/50 (22%)	UBT	Não
Yujiri et al., 2011	Japão	Estudo prospectivo	15	52,53	15	15/15 (100%)	UBT	Sim
Altemimi et al., 2010	Reino Unido	Relato de caso	1	69	1	1/1 (100%)	Antígeno fecal	Sim
Ferrara, Capozzi, Russo, 2009	Itália	Estudo prospectivo	24	8,0 ± 0,28	24	8/24 (33,3%)	Antígeno fecal	Sim

EUA: Estados Unidos da América. UBT: *urea breath test* (teste respiratório da ureia).

Assim como os estudos sobre anemia ferropriva e *H. pylori*, houve o predomínio de estudos de origem asiática tratando sobre essa bactéria e PTI. Estudos prospectivos predominaram, no quesito desenho metodológico, para tratar dessa associação.

Um total de 683 pacientes foram analisados nos diferentes estudos e o tamanho amostral variou de 1 a 197 indivíduos. Dentre os pacientes incluídos nos estudos, 619 apresentaram diagnóstico de PTI e a prevalência de *H. pylori* foi de 38,9% entre eles. A média de idade dos pacientes variou de 6,4 a 69 anos, com predominância de indivíduos na faixa etária de 40 e 55 anos. De acordo com as diretrizes, essa faixa etária corresponde à média de idade dos adultos no momento do diagnóstico. O número reduzido de estudos com crianças pode ser explicado pelo fato de que 70%, daquelas acometidas pela PTI, apresentam a forma aguda e autolimitada da doença¹⁰.

O método predominante de diagnóstico não invasivo da infecção foi o teste respiratório da ureia, o qual é considerado padrão-ouro, devido à alta sensibilidade, especificidade e precisão. O método invasivo mais comum foi o teste da urease. Esse método costuma ser a primeira escolha, quando se obtém biópsias, por ser rápido, barato e fornecer os resultados em poucas horas. Apesar de depender da densidade bacteriana nas amostras, sua sensibilidade e especificidade são superiores a 90%¹³.

O diagnóstico de PTI normalmente é atribuído por exclusão, após descartar outras etiologias identificáveis. Em 1998, Gasbarrini et al.³² relataram que oito, dos onze

pacientes positivos para *H. pylori*, tiveram sucesso na erradicação da bactéria. Nesses pacientes houve um aumento da contagem de plaquetas após 2 e 4 meses; em seis, destes oito pacientes, desapareceram os autoanticorpos contra plaquetas. Enquanto esse resultado não foi observado nem em pacientes *H. pylori* negativos, nem naqueles tratados, mas nos quais *H. pylori* não foi erradicada. Esse foi um dos primeiros relatos sugerindo uma ligação fisiopatológica entre PTI e infecção crônica por *H. pylori*.

Nas crianças, a história natural da PTI é diferente da observada nos adultos. Assim, os efeitos da erradicação de *H. pylori* na PTI infantil também podem ser diferentes. Abdollahi et al.³³ mostraram, através de um estudo de caso-controle no Irã, que crianças com PTI têm mais antígenos de *H. pylori*, do que o grupo controle saudável. Amir³⁴ também acompanhou pacientes pediátricos iranianos, com púrpura trombocitopênica idiopática crônica (PTIc), com prevalência da infecção de 43,5%. Após a erradicação bem-sucedida nos pacientes infectados, houve um aumento da contagem de plaquetas.

Ferrara, Capozzi e Russo³⁵ investigaram o efeito da terapia de erradicação de *H. pylori* na trombocitopenia em uma população de 24 crianças. O micro-organismo foi detectado em 33,3% dos pacientes e a erradicação bacteriana foi bem-sucedida. Seis dos oito pacientes (75%) tiveram recuperação total da contagem de plaquetas durante o primeiro ano após o tratamento. Diferenças não significativas foram encontradas na contagem de plaquetas entre pacientes infectados

e não infectados antes da erradicação, embora diferenças tenham sido observadas após a terapia.

A principal hipótese em relação aos mecanismos pelos quais *H. pylori* pode induzir o desenvolvimento de PTI envolve a produção de anticorpos contra os componentes da bactéria, que reagiriam de maneira cruzada com as glicoproteínas da superfície das plaquetas. Também foi proposto que *H. pylori* se liga ao fator de von Willebrand, interagindo com glicoproteínas da superfície das plaquetas e induzindo a agregação plaquetária. Outra hipótese seria a modulação do sistema imunológico do hospedeiro, pela bactéria, provocando o surgimento de células B autorreativas. A complexidade do sistema imunológico humano, a variabilidade das cepas de *H. pylori* e a fisiopatologia ainda não bem definida da PTI são fatores que tornam as investigações dessas hipóteses ainda limitadas^{15,36}.

Antígenos de *H. pylori* induzem uma resposta mediada pelas células T e B, o que resulta na produção de anticorpos específicos para *H. pylori* no hospedeiro. Um estudo de Rocha et al.³⁷ avaliou o efeito da erradicação de *H. pylori* na resposta plaquetária e identificaram o perfil sérico de citocinas associadas em 95 pacientes com PTIc. A remissão da PTIc foi observada em 17 (28,8%) dos 59 pacientes nos quais a bactéria foi erradicada. Essa melhoria foi associada a uma supressão mais eficiente da resposta Th1 e Th17, um aprimoramento do perfil de citocinas Th2 e a uma resposta mais pronunciada das células T reguladoras nos pacientes.

Yujiri et al.³⁸ avaliaram quinze pacientes adultos com PTI e infecção por *H. pylori*. Nesse estudo foi observada uma taxa de erradicação da bactéria em 13 (87%) dos 15 pacientes. Quatro meses após o tratamento, observaram um aumento na contagem de plaquetas em sete pacientes tratados com sucesso. O nível médio de fator de ativação de células B sérico nesses pacientes diminuiu após o tratamento. Esses achados sugerem que o fator de ativação de células B pode estar envolvido na patogênese da PTI associada à infecção.

Os tratamentos tradicionais da PTI usam agentes imunossupressores e terapia com imunoglobulina. Embora a base molecular para a associação entre PTI e infecção por *H. pylori* não tenha sido estabelecida, a detecção e erradicação são sugeridas como parte do tratamento da doença. Algumas recomendações reservam testes mais extensos para a infecção somente para pacientes que residem em regiões altamente endêmicas ou exibem sintomas além da trombocitopenia²⁴.

No Brasil, de acordo com a IV Conferência de Consenso Brasileiro sobre Infecção por *Helicobacter pylori*, a PTI é uma das doenças extragástricas em que se recomenda o tratamento de erradicação da bactéria²³.

Essas recomendações se baseiam em estudos como o de Noonavath et al.³⁹, que acompanharam pacientes com PTIc positivos e negativos para *H. pylori* que receberam a terapia de erradicação e a terapia convencional da doença, respectivamente. Tanto a curto prazo, como no acompanhamento de 6 semanas e 3 meses, a erradicação e a terapia convencional alcançaram um aumento na contagem de plaquetas. No entanto, após 6 meses de seguimento, verificou-se que pacientes sem infecção que receberam terapia convencional tiveram uma queda na contagem de plaquetas perto do nível basal, enquanto em pacientes com erradicação houve um aumento sustentado nas contagens de plaquetas.

Em um estudo transversal, Sultan et al.⁴⁰ encontraram a infecção por *H. pylori* em 22 (11,1%) de 197 pacientes com PTI. Embora a prevalência tenha sido baixa, os pacientes se beneficiaram com a terapia de erradicação restaurando a contagem de plaquetas. Hwang et al.⁴¹ evidenciaram que a contagem de plaquetas aumentou 2 e 6 meses após a erradicação no grupo de *H. pylori* positivo e erradicado do que aqueles no grupo de *H. pylori* positivo e não erradicado e nos grupos negativos de *H. pylori*. Além disso, a taxa de sucesso da terapia foi maior no grupo respondedor do que no grupo não respondedor.

Hill e Tung⁴² relataram o caso de uma mulher de 54 anos com PTI, que havia sido tratada com prednisona por 15 anos. Com a detecção de *H. pylori* e subsequente erradicação houve resolução completa da trombocitopenia em 2 meses. A terapia com esteroides foi eliminada e, após 1 ano, a contagem de plaquetas permaneceu na faixa normal. Rocha, Botelho e Rocha⁴³ também relataram o caso de uma paciente de 55 anos diagnosticada com PTI. Como a terapia com corticosteroides era ineficaz, ela foi tratada para infecção por *H. pylori*. Quatro semanas após o tratamento, a contagem de plaquetas aumentou, acompanhada de melhora clínica dos sintomas. A paciente permaneceu em remissão quinze meses após o término da terapia, com uma contagem de plaquetas de $178 \times 10^9/L$.

Altemimi et al.⁴⁴ relataram o caso de uma mulher de 69 anos em que a investigação não revelou uma causa para a trombocitopenia, até que *H. pylori* foi testada e comprovada. A contagem de plaquetas melhorou após a erradicação, evitando tratamento com esteroides e imunoglobulinas. Nina García e Peredo Linares⁴⁵ apresentaram quatro relatos de caso de pacientes com PTI secundária à infecção por *H. pylori*. A erradicação forneceu um impacto positivo na contagem de plaquetas em todos os casos, durante ou no final do tratamento.

Barbosa et al.⁴⁶ realizaram uma coorte que consistia em 28 pacientes com PTIc no nordeste do Brasil, dos quais 22,0 (78,5%) eram positivos

para *H. pylori*. A terapia tripla padrão foi realizada em 15 pacientes e a taxa de erradicação da bactéria foi de 86,6% (13/15). Esses pacientes apresentaram taxas de recuperação de plaquetas relativamente baixas (31,4%) em resposta à terapia, essa resposta foi observada durante um ano.

Em contrapartida, Gan et al.⁴⁷ recrutaram 50 pacientes adultos com PTI e os indivíduos dessa amostra infectados por *H. pylori* foram tratados. A prevalência de infecção foi baixa (22%) e a erradicação da infecção não teve nenhum efeito sustentado na recuperação plaquetária.

Potencial viés de seleção de pacientes deve ser considerado ao interpretar os resultados desses estudos. Muitos pacientes tiveram duração relativamente longa da doença e foram tratados anteriormente. Influências genéticas também podem estar implícitas no desenvolvimento de trombocitopenia na infecção por *H. pylori*. A maioria das publicações são estudos clínicos com taxas

variáveis de resposta ao tratamento, potencialmente devido à biogeografia e subsequente variação genética da bactéria e/ou paciente.

CONCLUSÃO

Através da revisão integrativa, foi possível tecer um compilado de características atribuídas à relação entre *H. pylori* e doenças hematológicas, demonstrando que a literatura publicada é substancial o suficiente para sugerir um vínculo associativo. O reconhecimento disso pelos consensos nacionais e internacionais e a inclusão como indicações para estudo e erradicação da bactéria, representa uma profunda mudança no paradigma do manejo dessas doenças hematológicas e um grande avanço para a ciência.

Estudos adicionais da elucidação dos mecanismos fisiopatológicos, considerando as diferenças genéticas e biogeográficas, poderão contribuir no que diz respeito ao diagnóstico e tratamento de pacientes com PTI e ADF.

REFERÊNCIAS

- Kao CY, Sheu BS, Wu JJ. Helicobacter pylori infection: an overview of bacterial virulence factors and pathogenesis. *Biomed J*. 2016;39(1):14-23.
- Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global prevalence of Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420-9.
- Sjomina O, Pavlova J, Niv Y, Leja M. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*. 2018;23(Suppl 1):e12514.
- Kayali S, Manfredi M, Gaiani F, Bianchi L, Bizzarri B, Leandro G, et al. Helicobacter pylori, transmission routes and recurrence of infection: state of the art. *Acta Biomed*. 2018;89(8-S):72-6.
- Burkitt MD, Duckworth CA, Williams JM, Pritchard DM. Helicobacter pylori-induced gastric pathology: insights from in vivo and ex vivo models. *Dis Model Mech*. 2017;10(2):89-104.
- Gravina AG, Zagari RM, De Musis C, Romano L, Loguercio C, Romano M. Helicobacter pylori and extragastric diseases: a review. *World J Gastroenterol*. 2018;24(29):3204-21.
- Kassebaum NJ; GBD 2013 Anemia Collaborators. The global burden of anemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2016;30(2):247-308.
- World Health Organization. *Nutritional anaemias: tools for effective prevention and control*. Geneva: WHO; 2017.
- Kayal L, Jayachandran S, Singh K. Idiopathic thrombocytopenic purpura. *Contemp Clin Dent*. 2014;5(3):410-4.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. *Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas de púrpura trombocitopênica idiopática*. Brasília (DF): CONITEC; 2019.
- Zendejdel A, Roham M. Biological evidence of the relationship between Helicobacter pylori and associated extragastric diseases. *J Cell Biochem*. 2019;120(8):12128-40.
- Hiroi S, Sugano K, Tanaka S, Kawakami K. Impact of health insurance coverage for Helicobacter pylori gastritis on the trends in eradication therapy in Japan: retrospective observational study and simulation study based on real-world data. *BMJ Open*. 2017;7(7):e015855.
- Makrithatis A, Hirschl AM, Mégraud F, Bessède E. Review: diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*. 2019;24(Suppl. 1):e12641.
- Blecker U, Renders F, Lanciers S, Vandenplas Y. Syncope leading to the diagnosis of a Helicobacter pylori positive chronic active haemorrhagic gastritis. *Eur J Pediatr*. 1991;150(8):560-1.
- Pacifico L, Osborn JF, Tromba V, Romaggioli S, Bascetta S, Chiesa C. Helicobacter pylori infection and extragastric disorders in children: a critical update. *World J Gastroenterol*. 2014;20(6):1379-401.
- Queiroz DM, Harris PR, Sanderson IR, Windle HJ, Walker MM, Rocha AM, et al. Iron status and Helicobacter pylori infection in symptomatic children: an international multi-centered study. *PLoS One*. 2013;8(7):e68833.
- Lee SY, Song EY, Yun YM, Yoon SY, Cho YH, Kim SY, et al. Serum prohepcidin levels in Helicobacter pylori infected patients with iron deficiency anemia. *Korean J Intern Med*. 2010;25(2):195-200.
- Kato S, Osaki T, Kamiya S, Zhang XS, Blaser MJ. Helicobacter pylori sabA gene is associated with iron deficiency anemia in childhood and adolescence. *PLoS One*. 2017;12(8):e0184046.
- Hagymási K, Tulassay Z. Helicobacter pylori infection: new pathogenetic and clinical aspects. *World J Gastroenterol*. 2014;20(21):6386-99.

20. Darvishi M, Ziari K, Mohebbi H, Alizadeh K. Association between iron deficiency anemia and *Helicobacter pylori* infection among children under six years in Iran. *Acta Med Iran*. 2015;53(4):220-4.
21. Ferrara M, Capozzi L, Russo R. Influence of *Helicobacter pylori* infection associated with iron deficiency anaemia on growth in pre-adolescent children. *Hematology*. 2009;14(3):173-6.
22. Fagan RP, Dunaway CE, Bruden DL, Parkinson AJ, Gessner BD. Controlled, household-randomized, open-label trial of the effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on iron deficiency among children in rural Alaska: results at 40 months. *J Infect Dis*. 2009;199(5):652-60.
23. Coelho LGV, Marinho JR, Genta R, Ribeiro LT, Passos MCF, Zaterka S, et al. IVth Brazilian Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection. *Arq Gastroenterol*. 2018;55(2):97-121.
24. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6-30.
25. Monzón H, Forné M, Esteve M, Rosinach M, Loras C, Espinós JC, et al. *Helicobacter pylori* infection as a cause of iron deficiency anaemia of unknown origin. *World J Gastroenterol*. 2013;19(26):4166-71.
26. Xia W, Zhang X, Wang J, Sun C, Wu L. Survey of anaemia and *Helicobacter pylori* infection in adolescent girls in Suihua, China and enhancement of iron intervention effects by *H. pylori* eradication. *Br J Nutr*. 2012;108(2):357-62.
27. Malik R, Guleria K, Kaur I, Sikka M, Radhakrishnan G. Effect of *Helicobacter pylori* eradication therapy in iron deficiency anaemia of pregnancy – a pilot study. *Indian J Med Res*. 2011;134(2):224-31.
28. Demerdash DME, Ibrahim H, Hassan DM, Moustafa H, Tawfik NM. *Helicobacter pylori* associated to unexplained or refractory iron deficiency anemia: an Egyptian single-center experience. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2018;40(3):219-25.
29. Tseng DS, Li D, Cholleti SM, Wei JC, Jodesty Y, Pham HV. Effect of *Helicobacter pylori* treatment on unexplained iron deficiency anemia. *Perm J*. 2019;23:18-195.
30. Hacibekiroglu T, Basturk A, Akinci S, Bakanay SM, Ulas T, Guney T, et al. Evaluation of serum levels of zinc, copper, and *Helicobacter pylori* IgG and IgA in iron deficiency anemia cases. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(24):4835-40.
31. Sandström G, Rödger S, Kaijser B, Börjesson M. *Helicobacter pylori* antibodies and iron deficiency in female adolescents. *PLoS One*. 2014;9(11):e113059.
32. Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, Landolfi R, Pola P, Gasbarrini G. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet*. 1998;352(9131):878.
33. Abdollahi A, Shoar S, Ghasemi S, Zohreh OY. Is *Helicobacter pylori* infection a risk factor for idiopathic thrombocytopenic purpura in children? *Ann Afr Med*. 2015;14(4):177-81.
34. Amiri M. Impact of *Helicobacter pylori* eradication therapy on platelet counts in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Glob J Health Sci*. 2015;8(7):35-40.
35. Ferrara M, Capozzi L, Russo R. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet count in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Hematology*. 2009;14(5):282-5.
36. Frydman GH, Davis N, Beck PL, Fox JG. *Helicobacter pylori* eradication in patients with immune thrombocytopenic purpura: a review and the role of biogeography. *Helicobacter*. 2015;20(4):239-51.
37. Rocha AM, Souza C, Melo FF, Clementino NC, Marino MC, Rocha GA, et al. Cytokine profile of patients with chronic immune thrombocytopenia affects platelet count recovery after *Helicobacter pylori* eradication. *Br J Haematol*. 2015;168(3):421-8.
38. Yujiri T, Tanaka Y, Tanaka M, Takahashi T, Tanizawa Y. Alteration in serum B cell-activating factor levels in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura after *Helicobacter pylori* eradication. *Br J Haematol*. 2011;152(4):496-8.
39. Noonavath RN, Lakshmi CP, Dutta TK, Kate V. *Helicobacter pylori* eradication in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *World J Gastroenterol*. 2014;20(22):6918-23.
40. Sultan S, Irfan SM, Kaker J, Hasan M. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication as an upfront treatment of secondary immune thrombocytopenia: an experience from Pakistan. *Med J Malaysia*. 2016;71(2):53-6.
41. Hwang JJ, Lee DH, Yoon H, Shin CM, Park YS, Kim N. The effects of *Helicobacter pylori* eradication therapy for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Gut Liver*. 2016;10(3):356-61.
42. Hill LJ, Tung EE. From prednisone to *pylori*: a case of *Helicobacter pylori*-induced chronic immune thrombocytopenia. *BMJ Case Rep*. 2014;2014:bcr2014205786.
43. Rocha AM, Botelho LFB, Rocha DM. Improvement of thrombocytopenia after treatment for *Helicobacter pylori* in a patient with immunologic thrombocytopenic purpura. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2014;36(2):162-4.
44. Altemimi H, Brown J, Low KE, Al-Juboori S, Coates P. H. *pylori*-induced thrombocytopenia in a Caucasian female: a case report. *BMJ Case Rep*. 2010;2010:bcr0120102611.
45. Nina García NM, Peredo Linares G. Púrpura trombocitopénica inmune secundaria a infección por *Helicobacter pylori*. *Gac Med Bol*. 2018;41(2):37-42.
46. Barbosa AMC, Ribeiro RA, Silva CISM, Cruz FWS, Azevedo OGR, Pitombeira MHS, et al. Platelet count response to *Helicobacter pylori* eradication for idiopathic thrombocytopenic purpura in northeastern Brazil. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2018;40(1):12-7.
47. Gan GG, Norfaizal AL, Bee PC, Chin EF, Habibah AH, Goh KL. *Helicobacter pylori* infection in chronic immune thrombocytopenic purpura patients in Malaysia. *Med J Malaysia*. 2013;68(3):231-3.

Recebido: 09 jul, 2021

Aceito: 17 jan, 2022

SARCOMA DE KAPOSI ANOPERINEAL: UMA RARA APRESENTAÇÃO

PERINEAL KAPOSI'S SARCOMA: A RARE PRESENTATION

Patrícia Motta Lima¹ , Caroline Lorenzoni Ghezzi² ,
Tiago Leal Ghezzi^{1,3} 

RESUMO

Clin Biomed Res. 2022;42(2):1-4

1 Serviço de Coloproctologia, Hospital Moinhos de Vento. Porto Alegre, RS, Brasil.

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

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

Autor correspondente:

Patrícia Motta Lima
patriciamottalima@gmail.com
Serviço de Coloproctologia
Hospital Moinhos de Vento
R. Ramiro Barcelos, 910,
Moinhos de Vento, Porto Alegre - RS,
90035-000, Brasil

O sarcoma de Kaposi é uma neoplasia maligna associada à infecção pelo herpes vírus humano 8 em doentes imunossupressos. O sarcoma de Kaposi Epidêmico é o tipo epidemiológico mais frequente e afeta indivíduos VIH-positivos. A região anoperineal é raramente envolvida e as lesões suspeitas devem ser biopsiadas para confirmação histológica. A base do tratamento é a restauração imune do doente. Relatamos o caso de um jovem, com diagnóstico recente de infecção pelo VIH, sem tratamento, que foi admitido no serviço de infectologia apresentando sintomas constitucionais, adenomegalias inguinais e extensa lesão verrucosa e ulcerada na região anoperineal. As biópsias confirmaram o diagnóstico de sarcoma de Kaposi e o doente iniciou terapia antirretroviral e quimioterapia. Houve recuperação clínica, regressão das lesões e desaparecimento das adenomegalias. Este relato objetiva alertar as equipes médicas no sentido de se incluir o sarcoma de Kaposi no diagnóstico diferencial das lesões que afetam a região anoperineal.

Palavras-chave: Sarcoma de Kaposi; VIH; Períneo; Doenças do ânus; Relato de caso

ABSTRACT

Kaposi's sarcoma is a malignant neoplasm associated with human herpesvirus 8 infection in immunocompromised patients. Epidemic Kaposi's sarcoma is the most common epidemiological type and affects HIV-positive patients. Perineal involvement is rare, and suspicious lesions should be biopsied to confirm histological diagnosis. Treatment consists of restoring the patient's immune system. We report the case of a young patient recently diagnosed with HIV, without treatment, who was admitted to the Department of Infectious Diseases with nonspecific symptoms, inguinal lymphadenopathy, and an extensive verrucous ulcerated lesion in the perineal region. Biopsy confirmed the diagnosis of Kaposi's sarcoma, and the patient was started on antiretroviral therapy and chemotherapy. Clinical recovery was achieved, with lesion reduction and inguinal adenopathy resolution. This case report aims to encourage physicians to include Kaposi's sarcoma in the differential diagnosis of perineal lesions.

Keywords: Kaposi's sarcoma; HIV; Perineum; Anus diseases; Case report

INTRODUÇÃO

O sarcoma de Kaposi (SK) é uma neoplasia maligna de baixo grau associada ao herpes vírus humano 8 (HVH-8). O SK Epidêmico é o tipo epidemiológico mais comum e habitualmente afeta pele, linfonodos e vísceras de indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH). O acometimento anoperineal é raro e de difícil suspeição clínica. Descrevemos o caso de um doente soropositivo para VIH com manifestação clínica atípica de SK.

RELATO DO CASO

Doente do sexo masculino, 25 anos, caucasiano, homossexual, VIH-positivo, recorreu ao serviço de urgência por dor anal, emagrecimento,

astenia e anorexia. Referiu o surgimento de uma lesão anal há 3 meses. Negava outras doenças ou queixas anorretais. À observação clínica, apresentava-se em regular estado geral, descorado, afebril e emagrecido. Na região perianal, identificou-se extensa lesão verrucosa, vegetante, de coloração cinza-violácea, ulcerada, comprometendo desde a margem anal até a bolsa escrotal (Fig. 1). Na região inguinal, palpavam-se adenomegalias bilaterais dolorosas e endurecidas. Analiticamente apresentava: hemoglobina 8,6 g/dl, CD4 36 células/mm³ e carga viral <40 cópias/ml. A tomografia computadorizada (TC) abdomino-pélvica demonstrou adenopatias retroperitoneais com padrão de realce hipervascular. A TC torácica revelou múltiplos nódulos peribroncovasculares com limites imprecisos acometendo difusamente os pulmões (Fig. 2). Diante destes achados, optou-se por realizar biópsia incisional da lesão anoperineal e de um linfonodo inguinal. O resultado histológico foi de neoplasia maligna fusocelular com focos necróticos em ambas amostras. Na imunohistoquímica, a positividade para os

anticorpos CD31 e CD34 confirmou o diagnóstico de SK. Na sequência da investigação, o doente realizou endoscopia digestiva alta e colonoscopia, que foram normais. A ressonância magnética pélvica caracterizou a lesão anoperineal, demonstrando infiltração do subcutâneo e adenomegalias necróticas ilíacas e inguinais.

Com este diagnóstico, o doente iniciou terapia antirretroviral (TARV) com lamivudina, tenofovir e lopinavir/ritonavir. Frente à extensão da doença, optou-se pela quimioterapia sistêmica adjuvante com doxorrubicina em 6 ciclos de 21 em 21 dias. Ao final do tratamento quimioterápico, apresentava melhora clínica expressiva, com ganho de peso, ausência de sintomas constitucionais, resolução da dor e regressão da lesão anoperineal. As novas análises revelaram hemoglobina 13,4 g/dl, CD4 324 células/mm³ e carga viral indetectável. No controle tomográfico pós-quimioterapia, houve regressão completa das adenomegalias e regressão parcial das lesões pulmonares. Atualmente, o doente encontra-se assintomático, mantendo TARV.



Figura 1: Lesão anoperineal de Sarcoma de Kaposi.



Figura 2: Nódulos com distribuição peribroncovascular e limites imprecisos (aspecto em “chama de vela”) nos campos pulmões inferiores.

DISCUSSÃO

O SK é uma neoplasia maligna oportunística de origem endotelial (vascular/linfática)¹ que está associada à infecção pelo HIV-8. O vírus infecta diferentes tipos de células e permanece latente no hospedeiro. Os mecanismos de reativação viral e rotas de desenvolvimento tumoral ainda não são completamente conhecidos, mas sabe-se que o HIV-8 induz angiogênese e proliferação celular desorganizada¹ na presença de deficiência imunitária.

Esta doença afeta predominantemente homens e foi descrita em 1872 pelo dermatologista húngaro Moritz Kaposi. Atualmente, identificam-se cinco tipos epidemiológicos^{1,2}: (1) SK Clássico: presença de linfedema, nódulos e pápulas na pele dos membros inferiores de homens idosos de origem judaica ou mediterrânea, geralmente indolente; (2) SK Endêmico: presença de doença visceral e nodulações ulceradas nas extremidades de população africana, geralmente agressivo e com pior prognóstico; (3) SK Iatrogênico: é a manifestação da doença em imunossupressos, a exemplo dos transplantados; (4) SK Epidêmico: é o tipo mais comum e está associado a portadores de VIH com baixas contagens de CD4^{3,4}; (5) SK VIH Soronegativo: recentemente descrito e de curso brando, caracteriza-se pela manifestação da doença em homens jovens que fazem sexo com homens e são VIH-negativos.

Com a epidemia de SIDA nos anos 1980, o SK deixou de ser uma doença rara. Nos Estados Unidos, o SK Epidêmico foi 20.000 vezes mais frequente em

pacientes com SIDA do que na população geral². O número de casos relacionados ao VIH reduziu drasticamente com o advento da TARV, sobretudo pelo seu efeito indireto na restauração imunológica. Apesar disso, o SK ainda é o segundo tumor maligno mais frequente em doentes VIH-positivos⁵.

Clinicamente, o SK Epidêmico manifesta-se por lesões cutâneas no tronco e membros inferiores, mas a diversidade de características pode levar a um atraso no diagnóstico e seu manejo inadequado⁶. Essas lesões costumam ser indolores, múltiplas, planas ou elevadas, com coloração arroxeada, castanha ou preta e que não desaparecem à digitopressão^{7,8}. Podem ainda apresentar-se com edema, ulceração e sangramento. Nas formas mais agressivas e em doentes com imunossupressão acentuada, o envolvimento linfonodal, oral (palato e gengiva) e visceral (pulmão e trato gastrointestinal) pode levar a complicações como disfagia, dispneia e hemorragia digestiva. Achados radiológicos de padrão característico, como espessamento septal interlobular e peribroncovascular bilateral são altamente sugestivos de SK^{9,10}. A evolução clínica em doentes VIH-positivos é variável, podendo ser insidiosa ou rapidamente progressiva.

O comprometimento anoperineal pelo SK é raro, tornando o seu diagnóstico um grande desafio. Assim, esta condição deve fazer parte do diagnóstico diferencial das alterações cutâneas anoperineais¹¹ e, diante da suspeição clínica, a confirmação histológica é mandatória. Histologicamente, o SK caracteriza-se por:

proliferação vascular na derme, vasos sem contorno endotelial, infiltrado inflamatório e proliferação de células fusiformes, estas definidas como sendo a célula tumoral característica do SK¹. O estudo imunohistoquímico é fundamental, e os anticorpos CD31 e CD34 confirmam a origem endotelial da neoplasia¹². Para além disso, a imunohistoquímica detecta os antígenos virais, confirmando a presença do HSH-8 no tumor⁷. Recentemente, foi proposta uma classificação para estadiamento tumoral baseada nas características do tumor, estado imunológico e comprometimento sistêmico do doente¹.

A escolha do tratamento no SK depende do estadiamento e das condições clínicas do doente. Por ser uma neoplasia oportunística, a restauração da imunidade é a chave central da abordagem^{1,2}. As terapias (locais e/ou sistêmicas) visam aliviar os sintomas e reduzir as complicações. Lesões pequenas

podem ser tratadas com excisão cirúrgica, radioterapia ou crioterapia^{1,12}. A quimioterapia sistêmica faz parte do arsenal terapêutico na doença difusa, visceral ou rapidamente progressiva. A monoquimioterapia tem menor risco de toxicidade e os mesmos benefícios da poliquimioterapia. As drogas mais usadas são doxorrubicina, bleomicina, vinblastina, paclitaxel e antraciclinas lipossomais^{1,8,12}. Quanto ao HHV-8, ainda não há tratamento curativo para este agente, e o uso de anti-virais, a exemplo do ganciclovir, com propósito de redução da sua carga viral, não demonstrou eficácia⁵.

Financiamento

Os autores declaram que não receberam recursos financeiros para a elaboração deste artigo.

REFERÊNCIAS

- Dupin N. Update on oncogenesis and therapy for Kaposi sarcoma. *Curr Opin Oncol*. 2020;32(2):122-8.
- Cesarman E, Damania B, Krown SE, Martin J, Bower M, Whitby D. Kaposi sarcoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):9.
- Mahale P, Ugoji C, Engels EA, Shiels MS, Peprah S, Morton LM. Cancer risk following lymphoid malignancies among HIV-infected people. *AIDS*. 2020;34(8):1237-45.
- Shiels MS, Engels EA. Evolving epidemiology of HIV-associated malignancies. *Curr Opin HIV AIDS*. 2017;12(1):6-11.
- Gonçalves PH, Uldrick TS, Yarchoan R. HIV-associated Kaposi sarcoma and related diseases. *AIDS*. 2017;31(14):1903-16.
- Grayson W, Pantanowitz L. Histological variants of cutaneous Kaposi sarcoma. *Diagn Pathol*. 2008;3:31.
- Mukhtar F, Ilozumba M, Utuama O, Cimenler O. Change in Pattern of Secondary Cancers After Kaposi Sarcoma in the Era of Antiretroviral Therapy. *JAMA Oncol*. 2018;4(1):48-53.
- Rivero Fernández M, García Martos M, Sanz Moya P, Vázquez Romero M, Fernández Amago MT, García Benayas MT, Sánchez-Pobre Bejarano P. Sarcoma de Kaposi con afectación colorrectal y del canal anal. *Gastroenterol Hepatol*. 2010;33(7):508-11.
- Gasparetto TD, Marchiori E, Lourenço S, Zanetti G, Vianna AD, Santos AA, Nobre LF. Pulmonary involvement in Kaposi sarcoma: correlation between imaging and pathology. *Orphanet J Rare Dis*. 2009;4:18.
- Restrepo CS, Martínez S, Lemos JA, Carrillo JA, Lemos DF, Ojeda P, Koshy P. Imaging manifestations of Kaposi sarcoma. *Radiographics*. 2006;26(4):1169-85.
- Chatelain D, Mokrani N, Fléjou JF. Pathologie tumorale anale et péri-anale. *Ann Pathol*. 2007;27(6):459-75.
- Schneider JW, Dittmer DP. Diagnosis and Treatment of Kaposi Sarcoma. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(4):529-39.

Recebido: 01 jun, 2021

Aceito: 31 jan, 2022

RETROPERITONEAL FETUS IN FETU IN A 65-YEAR-OLD MAN

Rodrigo Piltcher-da-Silva¹ , Vivian Laís Sasaki¹ , Mariana Piltcher-Recuero¹ , Matheus Antonio Chiconelli Zangari¹ , João Rafael Bora Ruggeri¹ , Luiz Francisco Cravo Bettini¹ , Carlos Henrique Trippia² , Alexandre Alessi³ , Júlio Cezar Uili Coelho¹ , Raul Alberto Anselmi Junior¹ 

ABSTRACT

Clin Biomed Res. 2022;42(2):190-193

1 Serviço de Cirurgia Geral e do Aparelho Digestivo, Hospital Nossa Senhora das Graças, Curitiba, PR, Brasil.

2 Serviço de Radiologia, Hospital Nossa Senhora das Graças, Curitiba, PR, Brasil.

3 Serviço de Cardiologia, Hospital Nossa Senhora das Graças, Curitiba, PR, Brasil.

Corresponding author:

Rodrigo Piltcher-da-Silva
rodrigopiltcher@gmail.com
Serviço de Cirurgia Geral e do Aparelho Digestivo, Hospital Nossa Senhora das Graças
Rua Alcides Munhos, 433
80810-040, Curitiba, PR, Brasil.

Fetus in fetu (FIF) is a rare congenital anomaly in which a malformed fetus is incorporated within the body of its twin. It was first described in the late 18th century and has an incidence of 1:500,000 live births. In most cases, the diagnosis is made in infants or young adults. To date, the oldest patient reported in the literature was 47 years old. We describe the case of a 65-year-old patient with FIF, now the oldest reported in the literature. Our patient meets all the diagnostic criteria for FIF, including the presence of a limb in advanced formation inside the lesion. The treatment was surgical excision. FIF should be considered in the differential diagnosis of abdominal masses, typically recognized in infancy. Symptoms arise from mass effects. Surgical resection should be performed due to the potential for malignant transformation.

Keywords: *Fetus in fetu*; Surgery; Teratoma

INTRODUCTION

Fetus in fetu (FIF) is a rare condition that was first described by Johann Friedrich Meckel in the late 18th century¹, with a worldwide incidence of 1:500,000 live births¹⁻³. The pathogenesis of FIF is still under debate because of its similarity to mature teratomas. The most common theory is the “included-twin” theory, in which a diamniotic, monochorionic, and monozygotic twin is incorporated within the body of the host twin^{1,4}, most commonly in the retroperitoneal cavity. The usual clinical presentation consists of a gradually-increasing abdominal mass². By definition, FIF has a central axis with structures surrounding this axis, suggesting that it has undergone the initial stage of organogenesis^{2,5}.

Most cases were described in neonates and children, with only a few cases reported in adults. To the best of our knowledge, this is the oldest reported case of FIF in the literature.

CASE REPORT

A 65-year-old man was admitted with upper gastrointestinal bleeding secondary to rupture of esophageal varices, as well as self-reported weakness and anorexia. He had arterial hypertension, dyslipidemia, and chronic liver disease due to nonalcoholic steatohepatitis. Current medications included simvastatin, ramipril, hydrochlorothiazide, lactulose, pantoprazole, and propranolol. The patient underwent coronary angioplasty for acute myocardial infarction in 2011 and had no previous operations.

Abdominal ultrasonography revealed a large lesion in the retroperitoneum with irregular contours. Computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) revealed a lesion measuring 26 × 18 × 21 cm with a volume of 5,103 cm³, foci of calcifications, a long bone structure with epiphysis, diaphysis, and metaphysis, and the presence of adipose tissue (Figure 1).

The mass was anterior to the aorta, inferior vena cava, and portal vein. The mass compressed but did not infiltrate adjacent organs and structures such as the stomach, liver, and kidneys (Figure 2). The main diagnostic suspicion was FIF, and surgery was indicated.

A midline laparotomy was performed. Due to the volume of the mass and the difficulty in identifying adjacent vessels and structures, it was decided to

open the mass and remove its contents. A large amount of fatty liquid, hair, well-formed bones, and teeth were removed. An inadvertent small lesion of the posterior wall of the superior mesenteric vein was appropriately sutured. After risk-benefit analysis, a small part of the cystic wall was left behind due to firm adherence to the portal vein and vena cava. After surgery, the patient was admitted to the intensive care unit (ICU).

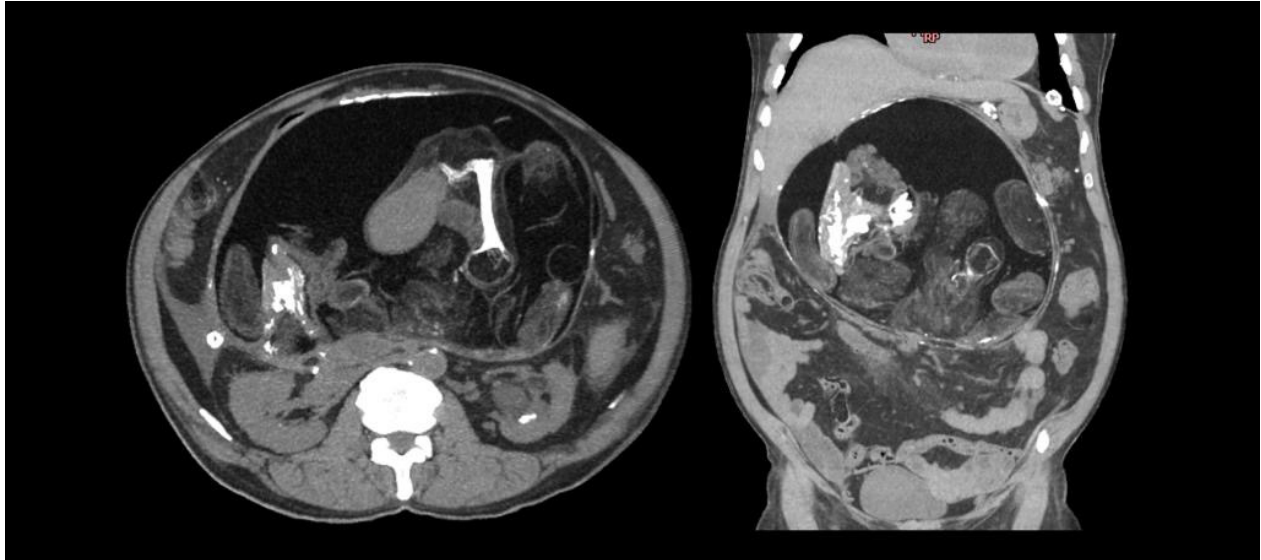


Figure 1: Computed tomography showing a large mass measuring $26 \times 18 \times 21$ cm (volume of $5,103 \text{ cm}^3$) and containing a long bone structure with epiphysis, diaphysis, and metaphysis. A large adipose tissue is also documented.



Figure 2: Computed tomography showing a mass anterior to the aorta (red arrow – celiac trunk), inferior vena cava, and portal vein. The mass is compressing adjacent structures such as the stomach and liver.

Postoperative recovery was slow, with complete norepinephrine withdrawal on postoperative day (POD) 7. The patient was extubated on POD 10. During this period, the patient received nasogastric tube feeding. He was discharged from the ICU on POD 13. A total of 1,200 mL of serous fluid was percutaneously drained from the right abdominal flank under CT guidance. The patient subsequently improved and was discharged on POD 46.

DISCUSSION

Two theories may explain the development of FIF. The main one is the “included-twin” theory, in which a malformed, anencephalic twin (parasite) lacking several organs is incorporated within the body of the host twin². The other theory defines FIF as a well-differentiated and highly organized teratoma⁶.

Willis⁷ defined FIF as a mass containing a vertebral axis with other organs or limbs surrounding this axis. In the absence of a vertebra, the presence of identifiable limbs and long, well-formed bones may also characterize FIF⁵. Recently, Kumar et al.⁸ proposed a review of this concept and suggested that advanced organogenesis without the presence of a spinal column is enough to characterize FIF. This fetiform mass is usually surrounded by a yolk sac-like tissue with liquid or sebaceous content^{2,5}. The presence of vertebrae indicates that FIF has undergone the gastrulation stage, given that the neural tube develops before the skeleton⁵. Conversely, teratomas are formed by the disorganized accumulation of pluripotent cells, without systemic organization or vertebral segmentation^{1,9}, clearly distinct from the case reported here.

FIF is a very rare congenital anomaly typically developed during infancy or early childhood. Most cases are diagnosed during the neonatal period or in infancy, with fewer than 20 cases reported in adults⁸. To date, the oldest patient reported in the literature was 47 years old¹⁰. Our patient was 65 years old. The diagnosis was established by CT findings of a large mass in the retroperitoneal space associated with a long bone structure with epiphysis, diaphysis, and metaphysis. The diagnosis of teratoma was ruled

out by the presence of limb bones around the vertebral axis. A literature review reported the presence of spine in 76%-91% and limbs in 84% of cases^{5,8}. Lower limbs are usually more developed than the upper limbs³. FIF is anencephalic and heartless⁵. Despite the diagnosis being established based on histopathological findings¹, criteria for adequate differentiation between teratoma and FIF are still lacking, considering that well-developed tissues are found in both conditions. In 80% of cases, FIF develops in the retroperitoneum, but it may occur in other regions, such as the mediastinum, cranial cavity, neck, back, sacrococcygeal region, scrotal sac, and oral cavity^{1,3}.

FIF symptoms result from mass effects, thus they vary according to the affected site. Even though FIF is a benign condition, the treatment of choice is complete excision, including the entire membrane⁵. Although rare, there is a risk of malignant transformation, thus the need to ensure the absence of remaining tissue⁸. Due to the presence of immature tissue, follow-up with measurement of serum levels of beta-human chorionic gonadotropin and alpha-fetoprotein plus CT or MRI is recommended⁵. In conclusion, our case meets the established criteria for retroperitoneal FIF in a 65-year-old patient, the oldest age ever reported in the literature. Preoperative diagnosis was based on CT findings, which showed the presence of a spine and limbs, revealing advanced organogenesis. The treatment of choice was surgical resection.

Funding

This study did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Humans and animal rights

This article does not contain any study with animals performed by any of the authors.

REFERENCES

1. Kumar A, Paswan SS, Kumar B, Kumar P. Fetus in fetu in an adult woman. *BMJ Case Rep*. 2019;12(8):e230835.
2. Sharma S, Gupta PK, Regmi B, Gupta A, Lamichhane U. Fetus in fetu in an adult female and brief review of literature. *Case Rep Radiol*. 2021;2021:6660277.
3. Matsubara N, Akasaka Y, Kanagaki M, Okamoto S. A case report of fetus in fetu with an aorta-like structure visualized by contrast-enhanced CT. *Radiol Case Rep*. 2020;15(12):2645-8.
4. Ji Y, Chen S, Zhong L, Jiang X, Jin S, Kong F, et al. Fetus in fetu: two case reports and literature review. *BMC Pediatr*. 2014;14:88.
5. Ji Y, Song B, Chen S, Jiang X, Yang G, Gao X, et al. Fetus in fetu in the scrotal sac: case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(32):e1322.
6. Mohta A, Khurana N. Fetus-in-fetu or well-differentiated teratoma – a continued controversy. *Indian J Surg*. 2011;73(5):372-4.

7. Willis RA. The structure of teratoma. *J Pathol Bacteriol.* 1935;40(1):1-36.
8. Kumar B, Sinha Kumar A, Kumar T, Kumar P, Sinha C, Kumar A. Is definition of "fetus in fetu" needs revision? A case report and review of literature. *J Pediatr Surg Case Rep.* 2016;12:24-6.
9. Kim OH, Shinn KS. Postnatal growth of fetus-in-fetu. *Pediatr Radiol.* 1993;23(5):411-2.
10. Dagradi AD, Mangiante GL, Serio GE, Musajo FG, Menestrina FV. Fetus in fetu removal in a 47-year-old man. *Surgery.* 1992;112(3):598-602.

Received: jan 15, 2022

Accepted: feb 14, 2022

CISTOADENOMA VOLUMOSO ASSOCIADO A TERATOMA OVARIANO MADURO, COM EVOLUÇÃO PARA PSEUDOMIXOMA PERITONEAL: RELATO DE CASO

GIANT CYSTADENOMA ASSOCIATED WITH MATURE OVARIAN TERATOMA WITH PROGRESSION TO PSEUDOMYXOMA PERITONEI: A CASE REPORT

Naomi Sordan Borghi¹ , Tatielle Pedrosa Novais¹ , Jaciane Pizeta Ferreira¹ , Vinicius Caetano Fróes Reno¹ , Paula Braga Nunes² , Samuel Flores Santos² 

RESUMO

Clin Biomed Res. 2022;42(2):194-197

1 Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Lavras, Lavras-MG, Brasil

2 Equipe de Cirurgia Geral do Hospital Regional São Sebastião (HRSS), Santo Antônio do Amparo-MG, Brasil

Autor correspondente:

Naomi Sordan Borghi
naomi.borghi@estudante.ufla.br
Médica pela Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Lavras
Endereço: R. Demilda da Silveira, 729, Apto. 301 bloco A – Agronômica, Florianópolis-SC CEP 88.025-500

Massas anexiais representam grande desafio diagnóstico, devido a seu caráter geralmente assintomático¹. Traz-se caso peculiar de paciente que evoluiu com sintomas exuberantes de rápida evolução, situação característica de cistoadenomas, tumores benignos de origem epitelial^{2,3}. Realizada laparotomia, com achados macroscópicos que revelaram conteúdo mucinoso e presença de pelos e neovascularização em seu interior. O anatomopatológico confirmou o diagnóstico de cistoadenoma associado a teratoma ovariano, sendo assim considerado um tumor de colisão ovariana.

Palavras-chave: *Neoplasias Ovarianas; Neoplasias de Anexos e de Apêndices Cutâneos; Cistoadenoma Mucinoso; Teratoma; Doenças Ovarianas*

ABSTRACT

Adnexal masses represent a major diagnostic challenge due to its usually asymptomatic characteristics¹. We present a peculiar case of a patient who evolved with exuberant symptoms of rapid evolution, characteristic of cystadenomas, benign tumors of epithelial origin^{2,3}. Laparotomy was performed, with macroscopic findings that revealed mucinous content and the presence of hairs and neovascularization inside. Pathology confirmed the diagnosis of cystadenoma associated with ovarian teratoma, thus being considered an ovarian collision tumor.

Keywords: *Ovarian Neoplasms; Neoplasms, Adnexal and Skin Appendage; Mucinous Cystadenoma; Ovarian Teratoma; Ovarian Diseases*

INTRODUÇÃO

Queixas abdominais são comuns em pronto-atendimentos, muitas vezes associadas a sintomas sistêmicos, principalmente em quadros álgicos e compressivos. Trazemos relato de caso observado em Santo Antônio do Amparo, MG, em 2021, a fim de discorrer sobre massas anexiais, trazendo luz à esta rara, interessante condição.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 65 anos, deu entrada em unidade de pronto atendimento com queixa de dispneia progressiva e tosse há três meses, associada a aumento da circunferência abdominal. Ao exame físico, frequência de 50 incursões respiratórias por minuto, pressão arterial de 160 × 110 mmHg, edema de membros inferiores importante e presença de massa periumbilical de grande volume, tensa, sem limites palpáveis. Realizados exames laboratoriais,

com achados de CEA de 116,5 ng/mL e CA125 de 99 U/mL. Ultrassonografia abdominal demonstrou massa heterogênea, derrame pleural à direita e conteúdo extravasado encapsulado, pediculado em massa anexial direita. Tomografia computadorizada demonstrou massa localizada ao nível paraumbilical direito, com limites mal definidos e textura heterogênea, composta por gordura e partes moles, com fina calcificação periférica, medindo 10,8x9,5x6,7cm, além de líquido espesso e ligeiramente loculado.

Realizada laparotomia exploradora, com achado de massa anexial direita, volumosa, pesando 5.400 gramas, com conteúdo pardo e gelatinoso, e presença de pêlos e vascularização em seu interior. Anatomopatológico confirmou achado de cistadenoma mucinoso, surgindo em teratoma ovariano maduro, com presença de tecido adiposo, vasos congestos e estroma ovariano residual de permeio. Massa tumoral sem sinais de malignidade. Paciente retornou ao ambulatório no mês seguinte, com resolução da sintomatologia respiratória, pressórica e congestiva.

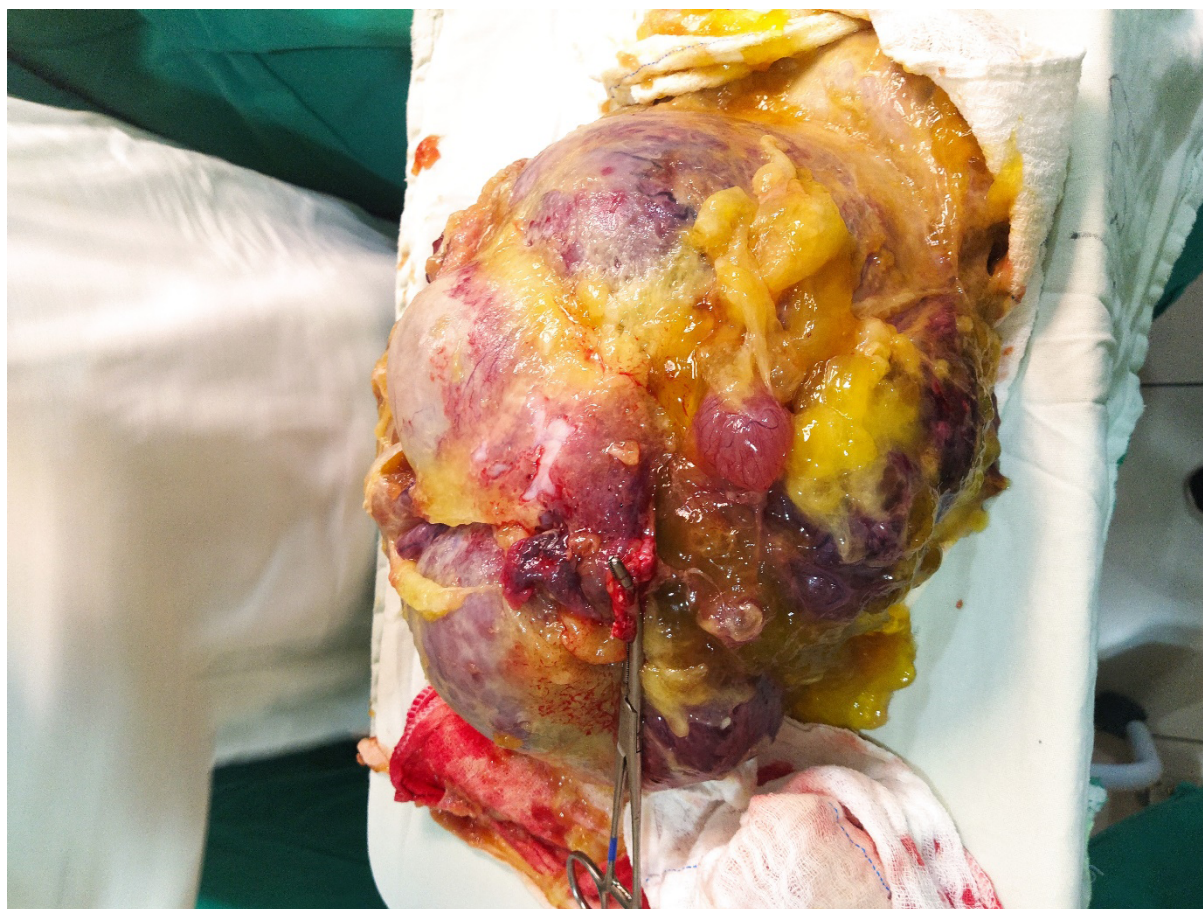


Figura 1: Massa anexial direita, pesando 5.400g, com conteúdo mucinoso.

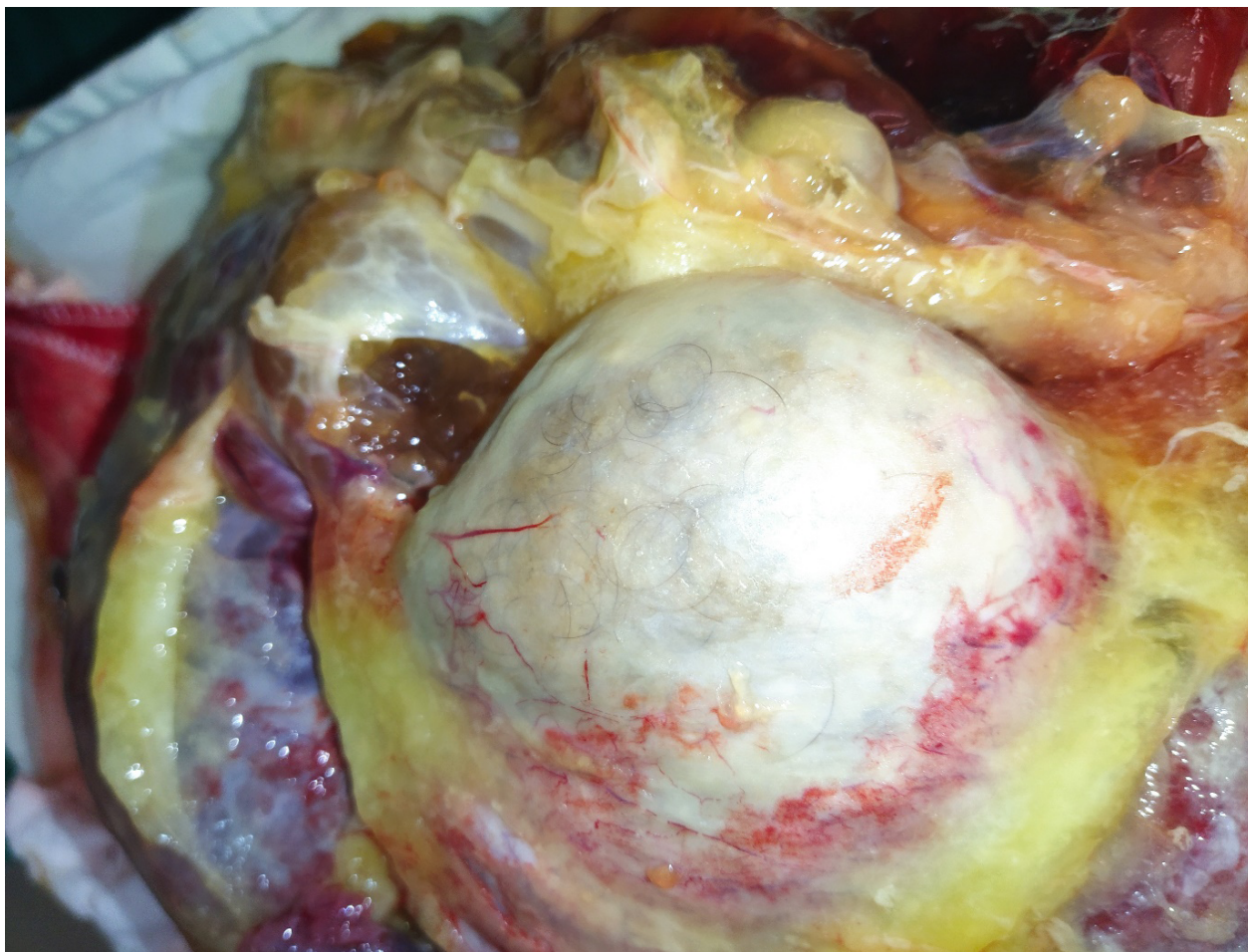


Figura 2: Detalhe da massa anexial, mostrando presença de pelos e neovascularização em seu interior.

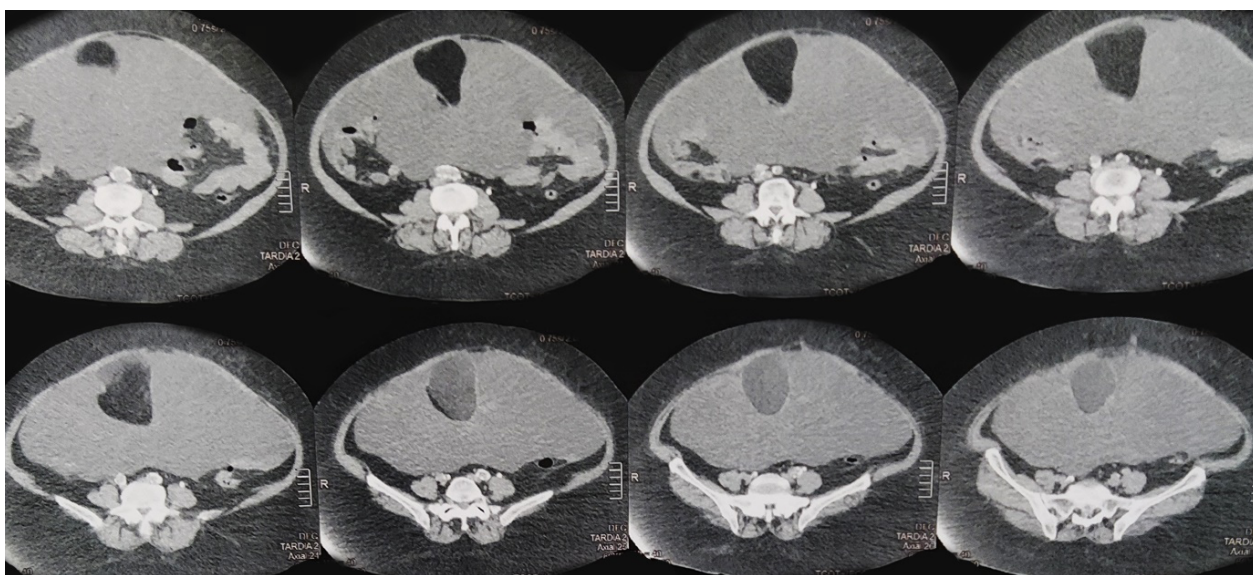


Figura 3: Tomografia computadorizada abdominal com massa de conteúdo mucinoso.

DISCUSSÃO

Massas anexiais representam grande desafio diagnóstico, devido a seu caráter geralmente assintomático¹. Traz-se caso peculiar de paciente com sintomatologia exuberante, devido às grandes dimensões da massa, que comprimiu veia cava, aorta abdominal e diafragma, resultando em dispneia, elevação da pressão arterial, derrame pleural e edema de membros inferiores.

A rápida evolução do quadro é característica de cistoadenomas mucinosos, tumores benignos de origem epitelial, que geralmente apresentam foco primário intestinal, no apêndice cecal, porém podem surgir do epitélio superficial ovariano^{2,3}. O órgão com lesão inicial sofre perfuração, e há extravasamento de mucina e células tumorais para a cavidade abdominal, na superfície peritoneal, gerando novos focos tumorais metastático, também produtores de mucina⁵.

Raramente, lesões de origem ovariana primária evoluem para pseudomixoma peritoneal³. Quando ocorre, é tipicamente um teratoma maduro dentro do qual uma neoplasia mucinosa se desenvolveu⁵,

demonstrando a singularidade do caso. Teratomas são tumores benignos, originários de células germinativas, de crescimento lento¹. O achado de ambos os tipos histológicos na massa anexial ressecada pode ser considerado um fenômeno de tumores de colisão, devido ao fato de serem tumores de origens celulares distintas em um mesmo órgão⁴.

Felizmente, apesar do aspecto grosseiro e aparente disseminação à primeira vista, ambos os tumores encontrados são majoritariamente benignos¹, e sua ressecção é o tratamento definitivo. Apesar de rara, a hipótese de tumores ovarianos concomitantes deve ser levantada quando houver achados macroscópicos sugestivos; o conhecimento da associação de teratomas com cistoadenomas possui relevância sobretudo terapêutica, visto que a abordagem cirúrgica deve sempre priorizar o conteúdo mucinoso².

Conflitos de interesse

Os autores negam conflitos de interesse. Dados utilizados estão de acordo com preceitos éticos da instituição, sendo aprovados pelo comitê de ética do Hospital Regional São Sebastião (HRSS).

REFERÊNCIAS

1. Silva Filho AL, Moretti-Marques R, Carvalho JP. *Massa anexial: diagnóstico e manejo*. São Paulo: Febrasgo; 2020.
2. Tiezzi DG, Guimarães EG, Oguido N, Nai GA. Cistoadenocarcinoma mucinoso de baixo potencial de malignidade em coexistência com teratoma
3. Moreira, LBM, Melo ASA, Pinheiro RA, Cresp SJV, Marchiori E. Pseudomixoma peritoneal: aspectos tomográficos e na ressonância magnética - relato de três casos. *Radiol Bras* 2001;34(3):181–186.
4. Kim SH, Kim YJ, Park BK, Cho JY, Kim BH, Byum JY. Collision tumors of the ovary associated with teratoma: clues to the correct preoperative diagnosis. *J Comput Assist Tomogr* 1999; 23:929-33
5. Sarmento BJQ, Quadros CA, Huguenin JFL. Neoplasias peritoneais. IN: *Diretrizes Oncológicas*, cp. 17, pp. 237-268.

Recebido: 04 out, 2021
Aceito: 17 dez, 2021

PSS HEALTH: COMO CALCULAR TAMANHO DE AMOSTRA PARA TESTES DE COMPARAÇÃO DE MÉDIAS DE DOIS GRUPOS

PSS HEALTH: HOW TO CALCULATE SAMPLE SIZES FOR MEAN COMPARISON TESTS BETWEEN TWO GROUPS

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

Clin Biomed Res. 2022;42(2):198-209

1 Unidade de Bioestatística, 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:

Vânia Naomi Hirakata -
l-bioestatistica@hcpa.edu.br,
Unidade de Bioestatística, Grupo de Pesquisa e Pós-graduação (GPPG), Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) Rua Ramiro Barcelos, 2350. 90035-007, Porto Alegre, RS, Brasil.

RESUMO

Dando continuidade à série de artigos que pretendem orientar o usuário na utilização da ferramenta PSS Health para o planejamento de uma pesquisa, esta edição apresenta um passo a passo de como realizar o cálculo e de quais informações são necessárias para comparar médias: de dois grupos dependentes ou independentes, de dois grupos independentes com duas medidas repetidas (deltas), e com duas ou mais medidas repetidas. Todos os exemplos também são ilustrados e disponibilizados em vídeos no canal da Unidade de Bioestatística.

Palavras-chaves: *Tamanho de amostra; Estudos longitudinais; Análise por pareamento*

ABSTRACT

Following the series of articles aiming to guide users in using the PSS Health tool for research planning, this issue presents a step-by-step guide on how to calculate and what information is needed to compare means between 2 dependent or independent groups, 2 independent groups with 2 repeated measures (deltas), and 2 independent groups with 2 or more repeated measures. All examples are accompanied by figures and available in video on the Biostatistics Unit's channel.

Keywords: *Sample size; Longitudinal study; Paired comparisons*

INTRODUÇÃO

Dando seguimento à série de artigos sobre a ferramenta PSS Health (*Power and Sample Size for Health Researchers*), apresentada por Borges et al.¹, este artigo mostra como calcular tamanho de amostra para testes de comparação de médias entre 2 grupos independentes ou relacionados (dependentes). Serão abordados exemplos de estudos transversais, com uma medida única, e de estudos longitudinais, com mais de uma medida da mesma unidade amostral. A partir de exemplos, será detalhado quais são as informações necessárias para cada situação, onde ou como obtê-las e o passo a passo da realização do cálculo na ferramenta, também ilustrado e disponibilizado em vídeo-aulas.

Cabe salientar, que existem outras situações de cálculos de tamanhos de amostra para comparação de médias de dois grupos que não serão abordadas no presente artigo, tais como para ensaios clínicos randomizados de equivalência, não-inferioridade e superioridade.

O PSS Health pode ser utilizado diretamente pelo computador através do software livre R², com o pacote PSS.Health³, ou on-line no site da Unidade de Bioestatística (sites.google.com/hcpa.edu.br/bioestatistica) ou diretamente no endereço hcpa-unidade-bioestatistica.shinyapps.io/PSS_Health. Neste artigo foi utilizada a versão online do aplicativo (acessado em outubro de 2021) e a versão 0.3.1 do pacote.

COMPARAÇÃO DE MÉDIAS DE DOIS GRUPOS INDEPENDENTES

Na área da saúde, existem estudos com objetivo de comparar grupos que representam populações distintas, isto é, populações que não têm relação entre si. Na estatística, tratamos estas amostras como grupos independentes. No caso específico de dois grupos, os mesmos são representados por uma variável dicotômica como, por exemplo, a presença ou não de uma intervenção (em ensaios clínicos randomizados), a presença ou não de uma doença (em estudos de caso-controle) e a presença ou não de uma condição ou exposição (em estudos longitudinais ou transversais).

Quando queremos extrapolar o resultado de uma amostra para uma população, estas comparações são feitas com base nos testes de hipóteses. Para definir qual teste escolher, deve-se primeiramente conhecer a natureza do desfecho em estudo, que pode ser quantitativo ou qualitativo. No caso específico de desfecho quantitativo, é comum ser realizado o teste t de Student para amostras independentes, por exemplo. Já nos estudos longitudinais, onde a medida é observada mais de uma vez para cada grupo, podemos utilizar abordagem de modelos lineares mistos ou equações de estimacões generalizadas, por exemplo.

COMPARAÇÃO DE MÉDIAS DE DOIS GRUPOS DEPENDENTES

Outro objetivo também comumente encontrado na área da saúde é o de comparar dois momentos distintos de uma mesma população. Nestes casos, na estatística, tratamos estas amostras como grupos dependentes (pareados ou, ainda, relacionados), pois a unidade amostral de um grupo é a mesma do outro grupo, porém em um momento diferente. Em casos mais específicos, esta mesma abordagem também pode ser encontrada em comparações de grupos de unidades diferentes, porém altamente correlacionadas como, por exemplo, estudo com irmãos gêmeos.

Da mesma forma, quando queremos extrapolar o resultado de uma amostra para uma população, as comparações devem ser feitas com base em testes de hipóteses. Para comparação de dois grupos dependentes (ou dois momentos) é comum ser utilizado o teste t de Student para amostras dependentes.

Considerando a comparação de dois grupos independentes ou dependentes, o cálculo do tamanho de amostra, assim como do poder, é baseado no teste de hipóteses com o mesmo objetivo. Em ambos os casos, quando se trata de testes bilaterais, a

hipótese nula é de que não exista diferença entre as respostas médias de cada grupo e a alternativa é a de que existe diferença. Conceitos sobre testes de hipóteses e seus elementos podem ser revisados em publicação prévia⁴.

USO DO PSS HEALTH PARA CALCULAR O TAMANHO DE AMOSTRA

Para calcular o tamanho de amostra para testes de comparação de médias de dois grupos independentes e dependentes, no PSS Health, utiliza-se o menu “MÉDIAS” (Figura 1).

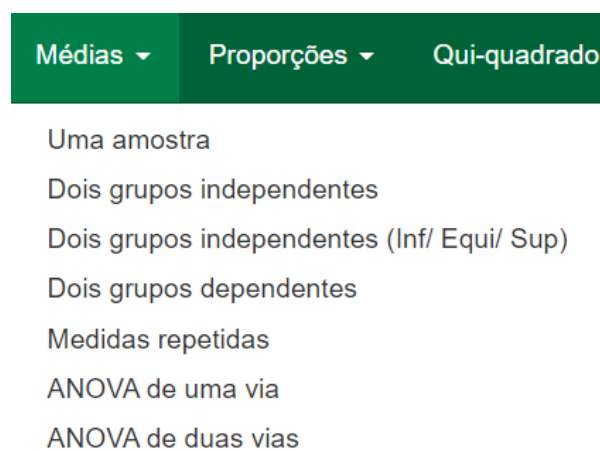


Figura 1 – Menu inicial do PSS Health para estimativas de cálculos envolvendo médias.

Para comparação de duas médias independentes

Quando o objetivo do estudo for a comparação de médias entre dois grupos independentes em um estudo transversal, o cálculo do tamanho da amostra é baseado no teste t de Student para duas amostras independentes⁵. O Quadro 1 apresenta as informações necessárias para o cálculo de tamanho de amostra para comparar as médias de uma variável quantitativa em dois grupos independentes e, assim como na ferramenta PSS Health, denotaremos a variável em estudo como variável Y. É importante salientar que as informações sobre a diferença mínima a ser detectada (esperada) e o tamanho de efeito (d de Cohen) devem ter relevância clínica. Estas informações podem estar disponíveis na literatura, em artigos que tenham evidenciado uma diferença em grupos semelhantes aos que se deseja estudar, mas também podem ser determinados pelo pesquisador. Maiores detalhes na seção “Qual a diferença entre significância estatística e relevância clínica?”⁶.

Quadro 1 – Informações necessárias para o cálculo de tamanho de amostra para comparação de médias de dois grupos independentes e as fontes para obtenção.

Informação	Fonte	
	Literatura	Pesquisador
Informações sobre a variável em estudo		
Tamanho do efeito (d de Cohen) ; OU	✓	✓
Diferença do Y a ser detectada em u.m. e	✓	✓
Desvio padrão esperado (comum aos grupos); OU	✓	
Desvio padrão de cada grupo	✓	
Informações sobre a amostragem e o teste de hipótese		
Balanceamento	✓	✓
Efeito do plano amostral	✓	✓
Nível de significância		✓
Poder		✓
Tipo de Teste		✓
Perdas e recusas		✓

No artigo anterior, Castro et al.⁷ mostraram como realizar o cálculo para uma pesquisa cujo objetivo era estimar a média de pressão arterial sistólica de crianças. Suponha que agora o objetivo seja comparar os níveis médios de pressão arterial sistólica de crianças em idade pré-escolar (de 2 a 6 anos) com e sem obesidade atendidas em unidades básicas de saúde de um município. Os pesquisadores desejam fazer um cálculo de tamanho de amostra capaz de detectar uma diferença entre as médias da pressão arterial sistólica que seja clinicamente relevante. Para exemplificar, utilizaremos informações do artigo de Garcia et al.⁸

Para calcular o tamanho de amostra para testar duas médias no PSS Health, após clicar no menu “MÉDIAS” escolhe-se a opção “DOIS GRUPOS INDEPENDENTES” (Figura 1).

Nesta opção são apresentadas três abas: duas abas com as opções de cálculo de tamanho de amostra para testar ou estimar uma diferença de médias e uma aba com a opção para cálculo de poder do teste de hipóteses. Iremos mostrar a utilização das duas primeiras. Não apresentaremos a aba de poder, no entanto, as informações necessárias são as mesmas, com a ressalva de que, ao invés do poder, deve ser informado o tamanho da amostra do estudo.

Cálculo de tamanho de amostra para TESTAR a diferença de médias

A aba “TESTAR” mostra os campos para colocar as informações requeridas para o cálculo de tamanho de amostra para testar a diferença entre médias (Figura 2). Para entender o significado de cada um dos campos basta clicar na interrogação apresentada ao lado do campo de interesse.

Conforme ilustrado na Figura 2, a primeira informação apresentada são as hipóteses a serem testadas, de

igualdade das médias (hipótese nula) e de diferença (hipótese alternativa). Logo abaixo, antes dos campos para informações do cálculo, pode-se clicar em “Mudar nomes” para nomear o desfecho (até então chamado de Y), a unidade de medida e os grupos em estudo. Estes serão substituídos nos campos solicitados e no texto final que descreve o cálculo realizado, conforme poderá ser observado na Figura 3.

Para calcular o tamanho da amostra, deve-se primeiramente decidir se ele será realizado a partir do desvio padrão ou do tamanho de efeito d de Cohen⁹. Neste exemplo, utilizaremos um desvio padrão obtido da literatura, mas é possível calcular o desvio padrão e/ou o d de Cohen no menu “Outras ferramentas”, no próprio PSS Health.

Fazendo o cálculo do tamanho da amostra a partir do desvio padrão, a primeira informação solicitada é a diferença que se deseja detectar entre os dois grupos. A partir dos dados da tabela 1 do artigo de Garcia et al.⁸, podemos calcular que essa diferença é de 5,5 mmHg (102,5-97,0). Note que neste exemplo os desvios padrão dos dois grupos foram iguais e, por isso, será utilizado o valor 11,0, mas nem sempre isto ocorre. Quando forem diferentes, deve-se primeiramente calcular o desvio padrão combinado (clicando na opção “Calcular o desvio padrão combinado”) e então informar no campo “Desvio padrão esperado”. Nas situações em que o desvio padrão não está apresentado, é possível obtê-lo de outras medidas de variabilidade⁷.

As informações seguintes são o balanceamento e o efeito do plano amostral. O balanceamento é a razão entre os tamanhos de amostra de dois grupos. Aqui, o balanceamento utilizado é de um, pois deseja-se grupos de igual tamanho (ou seja, um participante no grupo A para cada participante no grupo B). O efeito do plano amostral, representa o quanto o plano amostral proposto é mais ou menos eficiente,

em termos de variabilidade da estimativa, do que a amostragem aleatória simples. É utilizado para medir o efeito de um plano amostral sobre a variância de um estimador e, se o seu valor for igual a 1, então o plano amostral proposto é a amostragem aleatória simples ou é considerado tão eficiente quanto esta. Em nosso exemplo, manteremos com o valor de 1.

A informação do poder de amostra desejado só deve ser alterada caso o pesquisador deseje um poder diferente de 80% (*default* da ferramenta). Da mesma forma, o nível de significância, cujo *default* é de 5%, também pode ser alterado. Já o tipo de teste deve ser escolhido conforme a hipótese alternativa: o teste pode ser bilateral, unilateral superior ou unilateral inferior. Maiores informações em Hirakata et al.⁴

Com estes campos preenchidos, já é possível observar o tamanho amostral calculado: 197 (40 obesos e 157 não obesos), conforme ilustrado na Figura 3, e o texto sugerido para descrição do cálculo. No entanto, ainda há a opção de incluir um percentual previsto para perdas ou recusas durante a

pesquisa, a partir do qual o tamanho final da amostra será ajustado, a fim de contemplar este percentual. Este ajuste pode ser observado na última frase do texto sugerido. Ainda sobre a sugestão de texto, é de extrema importância lembrar de alterar o nome do autor da referência, apresentado genericamente como “Fulano (1900)”, pois não há como adaptar esta informação direto na ferramenta.

Assim como apresentado em Castro et al.⁷, é possível, também, construir cenários de tamanhos de amostra. Os cenários podem ser visualizados através de um gráfico (Figura 4) e/ou através de uma tabela (Figura 5), sendo possível o download de ambos. Pode-se variar a diferença entre as médias (eixo vertical) para diferentes níveis de poder (linhas). Este exemplo de como utilizar o PSS Health para calcular o tamanho de amostra para comparar duas médias também pode ser visualizado no vídeo “PSS para comparação de médias em grupos independentes”¹⁰.

Aba TESTAR

Hipóteses a serem testadas

$H_0 : \mu_{obesos} = \mu_{n\acute{o} obesos}$

$H_1 : \mu_{obesos} \neq \mu_{n\acute{o} obesos}$

Mudar nomes

☐ Calcular usando o d de Cohen

Diferença do pressão arterial sistólica a ser detectada em mm Hg (Média do obesos) - (Média do grupo não obesos)

5,5

Desvio padrão esperado

11

Calcular o desvio padrão combinado

Balanceamento (obesos:não obesos)

0,25

Efeito do plano amostral

1

Poder (%)

80

Nível de significância (%)

5

Tipo de teste de acordo com hipótese alternativa:

Bilateral

Perdas/ Recusa (%)

10

Figura 2 – Aba TESTAR para diferença de médias entre dois grupos independentes.

Tamanho amostral calculado: 197 (40 no obesos e 157 no não obesos)

Sugestão de texto:

Foi calculado o tamanho de amostra para detectar diferenças na média de **pressão arterial sistólica** entre os grupos obesos e não obesos, tendo uma diferença de **5.5 mmHg** como relevante para o estudo. Para isso foi utilizado a ferramenta PSS Health versão on-line (citação abaixo). Considerando poder de **80%**, nível de significância de **5%** e desvio padrão de **11 mmHg** (dados de Fulano (1900)), chegou-se ao tamanho de amostra total de **197** sujeitos, sendo **40** no obesos e **157** no não obesos. Acrescentando **10%** para possíveis perdas e recusas o tamanho de amostra deverá ser **220** (45 no obesos e 175 no não obesos).

Figura 3 – Sugestão de texto para descrição do cálculo de tamanho de amostra para testar a diferença de médias entre dois grupos independentes.

Construção de cenários

Utilize os argumentos abaixo para construir diferentes cenários. Você pode especificar valores de poder e uma sequência da diferença a ser detectada. Demais informações serão recuperadas do painel lateral.

Digite valores de poder para fazer o gráfico

80, 90, 95

Defina a sequência de valores para a diferença a ser detectada:

Mínimo Máximo Intervalo

5 6,5 0,5

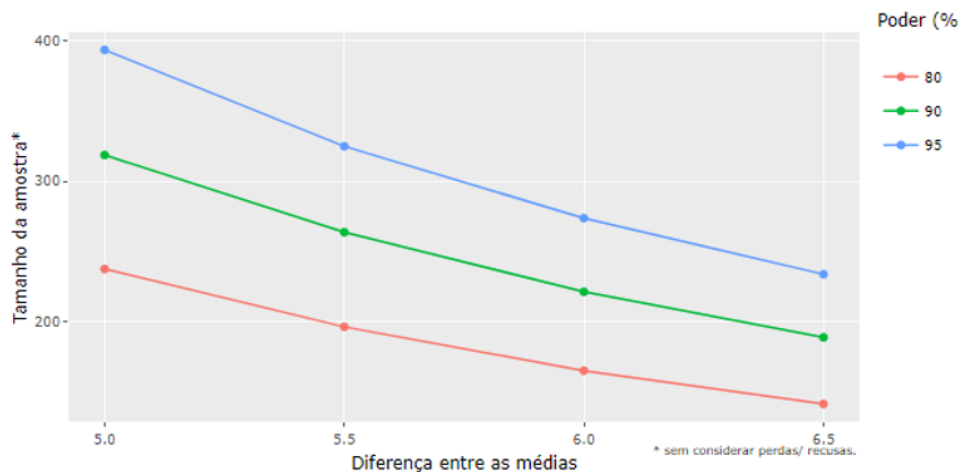


Figura 4 – Gráfico para diferentes cenários no cálculo de tamanho de amostra para comparação de médias de dois grupos independentes.

Diferença entre as médias	n total	n Tratamento	n Controle	Desvio padrão	Balanceamento	Poder (%)	Nível de significância (%)	Hipótese alternativa	Efeito do delineamento
5	237.5	47.5	190	11	0.25	80	5	2	1
5.5	196.25	39.25	157	11	0.25	80	5	2	1
6	165	33	132	11	0.25	80	5	2	1
6.5	141.25	28.25	113	11	0.25	80	5	2	1
5	318.75	63.75	255	11	0.25	90	5	2	1
5.5	263.75	52.75	211	11	0.25	90	5	2	1
6	221.25	44.25	177	11	0.25	90	5	2	1
6.5	188.75	37.75	151	11	0.25	90	5	2	1
5	393.75	78.75	315	11	0.25	95	5	2	1
5.5	325	65	260	11	0.25	95	5	2	1

Showing 1 to 10 of 12 entries

Previous 1 2 Next

Figura 5 – Tabela para diferentes cenários no cálculo de tamanho de amostra para comparação de médias de dois grupos independentes.

Cálculo de tamanho de amostra para estimar a diferença de médias

Na aba “ESTIMAR”, do menu de comparação de dois grupos independentes, é possível realizar o cálculo do tamanho da amostra necessário para, como o nome da aba já diz, estimar a diferença entre as médias de dois grupos. Como pode ser verificado na Figura 6, outros campos são solicitados e uma das diferenças em relação à aba “TESTAR” é o campo “Margem de erro ou semi-amplitude” que, por definição, representa a metade da largura total do intervalo de confiança. Ou seja, quanto menor seu valor maior será a precisão da estimativa,

porém o tamanho de amostra necessário também será maior.

Agora, suponha que o pesquisador deseje calcular o tamanho de amostra necessário para que o intervalo de confiança da diferença entre as médias tenha no máximo 4 mmHg de amplitude, ou seja, margem de erro igual a 2 mmHg, valor arbitrário atribuído pelo pesquisador. Assim, após descrever o nome e a unidade de medida do desfecho em estudo, digita-se no campo “Margem de erro ou semi-amplitude” o valor 2 e em “desvio padrão esperado” o valor 11, referenciado no exemplo anterior. O resultado do cálculo e o texto de descrição estão apresentados na Figura 7.

Testar
Estimar
Poder

Descreva o nome do desfecho

Descreva a unidade de medida de pressão arterial sistólica

Margem de erro ou semi-amplitude

Desvio padrão esperado

Nível de confiança (%)

Perdas/ Recusa (%)

Figura 6 – Aba ESTIMAR para diferença de médias entre dois grupos independentes.

Tamanho amostral calculado: 468 (234 em cada grupo)

Sugestão de texto:

O cálculo do tamanho de amostra foi realizado por meio da ferramenta PSS Health versão on-line (citação abaixo), para estimar a diferença entre as médias de **pressão arterial sistólica** nos grupos A e B, com margem de erro de **2 mm Hg**, nível de confiança de **95%** e desvio padrão esperado de **11 mm Hg** como referido em Fulano (1900), chegou-se ao tamanho de amostra de **468 sujeitos** (sendo **234** em cada grupo). Acrescentando **10%** para possíveis perdas e recusas o tamanho de amostra deverá ser **520**.

Figura 7 – Sugestão de texto para descrição do cálculo de tamanho de amostra para estimar a média da diferença entre dois grupos independentes.

Este exemplo de como utilizar o PSS Health para calcular o tamanho de amostra para estimar a diferença entre duas médias também pode ser visualizado no vídeo “PSS para comparação de médias em grupos independentes”¹⁰.

Para comparação de duas médias dependentes

Nesta seção vamos abordar estudos que avaliam dois grupos que sejam emparelhados por algum aspecto (por exemplo: mão direita e esquerda, irmãos

gêmeos) ou até mesmo um grupo único que seja avaliado em dois momentos (por exemplo: um grupo de pacientes que serão avaliados antes e depois de um procedimento). Nesses casos, é recomendada a utilização de testes para dados dependentes ou emparelhados. Aqui, a hipótese nula é de que a média das diferenças entre os pares é igual a zero. As informações necessárias para o cálculo de tamanho de amostra nesta situação, assim como a fonte de obtenção encontram-se no Quadro 2.

Quadro 2 – Informações necessárias para o cálculo de tamanho de amostra para comparação de duas médias emparelhadas ou dependentes e a fonte de obtenção.

Informação	Fonte	
	Literatura	Pesquisador
Informações sobre a variável em estudo		
Média das diferenças a ser detectada (ou esperada)	✓	✓
Desvio padrão da diferença	✓	
Informações sobre a amostragem e o teste de hipótese		
Nível de significância		✓
Poder		✓
Perdas/recusa		✓
Tipo de Teste de acordo com hipótese alternativa		✓

Para exemplificar, suponha uma pesquisa em que se deseja verificar se a pressão arterial sistólica de 24 horas, medida pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA), se altera após a realização de exercício aeróbico em intensidade moderada (carga de 60% de sua capacidade máxima) em pacientes hipertensos. Para exemplificar, serão extraídas informações do estudo de Moreira et al.¹¹.

Para o cálculo do tamanho desta amostra, será utilizada a opção “Dois Grupos Dependentes” do menu “Médias”, ilustrado na Figura 1, aba “TESTAR” (Figura 8).

Primeiramente informaremos os parâmetros esperados para a variável em estudo. No campo “média das diferenças a ser detectada” deve ser informada a média das diferenças entre as medidas inicial e final que se deseja encontrar. Recomenda-se que essa diferença tenha relevância clínica. No exemplo em questão, será utilizada a diferença de 5 mmHg. A seguir, deve ser informado o desvio padrão das diferenças entre os momentos. Caso a informação não seja fornecida pelo artigo e apenas o desvio padrão de cada momento é apresentado, é possível calcular o desvio padrão da diferença

clicando em “OBTER O DESVIO PADRÃO DA DIFERENÇA ENTRE GRUPOS PAREADOS”. Neste caso, também é necessário informar a correlação esperada entre os valores inicial e final, que, para o exemplo em questão, será utilizado como sendo de 0,5, por ser um valor intermediário entre zero e um. Cabe ressaltar que, quanto menor for o valor da correlação, maior será o tamanho da amostra, e vice-versa. O pesquisador pode utilizar diferentes valores de correlação e escolher aquele que produz um tamanho de amostra factível, sendo que esta escolha deve constar nas publicações onde for relatado o cálculo do tamanho da amostra. Corre-se o risco da correlação ser menor do que a escolhida e, neste caso, haver perda de poder ou aumento do nível de significância. Os valores de desvio padrão, necessários para o cálculo, podem ser encontrados na tabela 3 do referido artigo: 13,3

mmHg no momento basal e 12,9 mmHg após o exercício. Assim, o desvio padrão da diferença entre os momentos será de 13,1 mmHg.

Os próximos campos a serem preenchidos são referentes ao teste de hipótese em questão. Assim como no exemplo para comparação de duas médias independentes, será considerado 5% de significância e 80% de poder para um teste bilateral.

Por fim, também há a opção de incluir um percentual previsto para perdas ou recusas durante a pesquisa. Neste exemplo usamos a previsão de 10% de perdas/recusas, assim o tamanho final da amostra será ajustado de 56 pares para 63, a fim de contemplar este percentual. A Figura 8 ilustra o cálculo para este exemplo.

Este exemplo também pode ser visualizado no vídeo “PSS para comparação de médias em grupos dependentes”¹².

Comparação entre duas médias de grupos dependentes

Nesta técnica deseja-se calcular o tamanho amostral de um estudo cujo objetivo é comparar se as médias de dois grupos dependentes, ou seja, dois grupos relacionados ou comumente dito pareados, diferem ou não em relação à resposta de interesse, com um certo nível de significância e poder.

Testar

Poder

Hipóteses a serem testadas

$H_0 : \mu_D = 0$ vs $H_1 : \mu_D \neq 0$

Média das diferenças a ser detectada

5

Desvio padrão da diferença

13,1

Obter o desvio padrão da diferença entre grupos pareados

Nível de significância (%)

5

Poder (%)

80

Perdas/ Recusa (%)

10

Tipo de teste de acordo com hipótese alternativa

Bilateral

Tamanho amostral calculado: 56 pares

Sugestão de texto:

Foi calculado o tamanho de amostra para detectar que a média das diferenças de Y entre os grupos 1 e 2 é diferente de zero, tendo uma média das diferenças de 5 u.m. como relevante para o estudo. Para isso foi utilizado a ferramenta PSS Health versão on-line (citação abaixo). Considerando poder de 80%, nível de significância de 5% e desvio padrão da diferença esperado de 13.1 u.m. (dados de Fulano (1900)), chegou-se ao tamanho total de 56 pares. Acrescentando 10% para possíveis perdas e recusas o tamanho de amostra deverá ser 63 pares.

Sugestões de citação:

ABNT: BORGES, Rogério Boff et al. 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. *Clinical & Biomedical Research*, [S.l.], v. 40, n. 4, apr. 2021. ISSN 2357-9730. Available at: <https://seer.ufrgs.br/hcpa/article/view/109542>. Date accessed: 19 jul. 2021.

APA: Borges, R., Mancuso, A., Camey, S., Leotti, V., Hirakata, V., Azambuja, G., & Castro, S. (2021). 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. *Clinical & Biomedical Research*, 40(4). Retrieved from https://seer.ufrgs.br/hcpa/article/view/109542

Bibtex: @article{PSSHealth, author = {Rogério Borges and Aline Mancuso and Suzi Camey and Vanessa Leotti and Vânia Hirakata and Guilherme Azambuja and Stela Castro}, title = {(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)}, journal = {Clinical & Biomedical Research}, volume = {40}, number = {4}, year = {2021}, keywords = {tamanho de amostra, poder do teste, estimação de parâmetros, comparação de grupos, R}, issn = {2357-9730}, url = {https://seer.ufrgs.br/hcpa/article/view/109542}}

Comando R utilizado:

```
stats::power.t.test(n = NULL, delta = abs(5), sd = 13.1, type = 'paired', sig.level = 0.05, power = 0.8, alternative = 'two.sided')
```

Figura 8 – Janela do PSS Health com os campos a serem preenchidos ao ser solicitado o cálculo de tamanho de amostra para comparação de duas médias dependentes.

Para comparação de dois grupos independentes com duas medidas repetidas (deltas)

Outro tipo de estudo da área da saúde acompanha grupos independentes de sujeitos em mais de um momento no tempo. Por exemplo, na avaliação basal e após tratamento em um grupo de homens e outro

de mulheres, o objetivo poderá ser a comparação da variação média da variável de interesse, isto é, da diferença entre a medida após o tratamento e a medida basal, entre os homens e as mulheres. Assim, o cálculo do tamanho da amostra deve ser realizado considerando a variável diferença entre as duas avaliações, usualmente conhecida como

delta (Δ). Em termos de um teste de hipótese bilateral, a hipótese nula é de que a média do Δ dos dois grupos são iguais e a hipótese alternativa é de que elas sejam diferentes.

O cálculo de tamanho da amostra será muito similar ao exemplo anterior, pois, em suma, também haverá uma média para cada grupo. Porém, neste caso, devemos considerar a correlação existente entre a primeira e a segunda avaliação. Além disso, as informações sobre a diferença a ser detectada (esperada) devem ser pensadas em termos de Δ e, assim como visto no exemplo anterior, ter relevância

clínica. Geralmente estão disponíveis na literatura, em artigos que tenham evidenciado uma diferença em grupos semelhantes aos que se deseja estudar, mas também podem ser definidos pelo pesquisador.

Logo, para o então cálculo de tamanho de amostra para comparar a média do delta (Δ) de uma variável quantitativa medida em dois momentos entre dois grupos independentes, a ferramenta PSS Health apresenta a opção “Delta de dois grupos independentes”, ainda no menu Médias, que também pode ser visualizado na Figura 1. O Quadro 3 apresenta as informações necessárias para este cálculo.

Quadro 3 – Informações necessárias para o cálculo de tamanho de amostra para comparação de médias de dois deltas de grupos independentes e respectiva fonte de obtenção.

Informação	Fonte	
	Literatura	Pesquisador
Informações sobre a variável em estudo		
Diferença esperada/desejada entre os deltas OU mudança média (delta) de Y ao longo do tempo do grupo	✓	✓
Desvio padrão de Y no início do estudo	✓	
Desvio padrão de Y no final do estudo	✓	
Correlação das medidas de Y (entre início e final) OU desvio padrão da diferença de Y	✓	✓
Informações sobre a amostragem e o teste de hipótese		
Balanceamento		✓
Poder		✓
Nível de significância		✓
Perdas/recusas		✓

Assim, diferente do exemplo anterior, cujo objetivo era comparar médias de dois grupos independentes, agora o objetivo é comparar as diferenças ocorridas em dois momentos (Δ) de dois grupos independentes. Para exemplificar, será realizado o cálculo de tamanho de amostra mínimo necessário para detectar uma diferença, clinicamente relevante, na variação da pressão arterial sistólica (PAS) avaliada antes e após exercícios físicos, entre dois grupos de pacientes hipertensos que receberão diferentes cargas de exercícios (G1 e G2). Considere as informações apresentadas na tabela 2 do artigo de Moreira et al.¹¹, em que a média inicial da PAS no grupo G1 foi de 137,2 (DP = 14,9 mmHg) e do G2 foi de 144,4 (DP = 13,3 mmHg) e a média final do G1 foi de 135,2 (DP = 12,7 mmHg) e do G2 foi de 138,6 (DP = 12,9 mmHg).

Conforme ilustrado no quadro à esquerda da Figura 9, a primeira informação solicitada pela ferramenta é se serão utilizados os valores dos deltas de cada grupo para o cálculo. Deve-se assinalar a

opção se a informação a ser inserida for a média dos deltas de cada grupo ou manter desmarcada para informar apenas a diferença esperada/desejada entre os deltas. Como no exemplo em questão não é informado o valor do delta das medições, e sim as médias e desvios observados em cada momento, utilizaremos uma diferença esperada de 5 mmHg, pois é o valor que os próprios autores do trabalho utilizaram como sendo uma diferença clinicamente relevante. Seguindo, a ferramenta solicita o desvio padrão esperado no início e no final do estudo. Caso este valor não esteja disponível na literatura, é possível calculá-lo a partir da combinação de dois desvios padrão. Para tanto, na própria ferramenta, utiliza-se a opção “DESVIO PADRÃO COMBINADO” no menu “OUTRAS FERRAMENTAS”, assinalando a opção “ENTRAR COM OS VALORES DO DESVIO PADRÃO”. Os valores resultantes para o exemplo utilizado foram 14,1 (pré) e 12,8 (pós).

Outra informação necessária para o cálculo é a correlação entre as medidas pré e pós. Quando não houver referência na literatura sobre este valor, deve-se usar a estratégia descrita para a comparação de médias de dois grupos dependentes. É possível calcular a correlação se as informações dos desvios padrão pré, pós e

do delta intra-grupo estiverem disponíveis. Neste exemplo, utilizaremos novamente o valor de 0,5. Na Figura 9, observa-se os parâmetros utilizados e o resultado encontrado, e no vídeo “PSS para comparação de médias de grupos com 2 medidas repetidas através do delta”¹³, a demonstração do exemplo apresentado.

Comparação da mudança média ao longo do tempo de grupos independentes

Nesta técnica deseja-se calcular o tamanho amostral de um estudo cujo objetivo é comparar se a mudança média em um intervalo de tempo (Δ) de dois grupos independentes diferem.

Hipóteses a serem testadas

$H_0: \Delta_{Tratamento} = \Delta_{Controle}$

$H_1: \Delta_{Tratamento} \neq \Delta_{Controle}$

Mudar nomes

☐ Utilizar os valores dos deltas de cada grupo

Diferença esperada/ desejada entre os deltas (em mm Hg)

5

Desvio padrão esperado de pressão arterial sistólica no

Início do estudo Final do estudo

14,1 12,8

☐ Usar o desvio padrão da diferença

Correlação das medidas de pressão arterial sistólica (início e fim)

0,5

Balanceamento (Tratamento:Controle)

1

Poder (%)

80

Nível de significância (%)

5

Perdas/ Recusa (%)

10

Tamanho amostral calculado: 230 (115 no Tratamento e 115 no Controle)

Sugestão de texto:

Foi calculado o tamanho de amostra para detectar diferenças, na mudança média de **pressão arterial sistólica**, em um intervalo de tempo **T** entre os grupos Tratamento e o Controle, por meio da ferramenta PSS Health versão on-line (citação abaixo). Considerando uma diferença esperada/ desejada de **5 mm Hg**, poder de **80%**, nível de significância de **5%**, correlação entre as medidas de **0,5**, desvios padrão de **14,1 e 12,8 mm Hg** no início e no final do estudo, respectivamente (dados de Fulano (1900)), chegou-se ao tamanho total da amostra de **230** sujeitos, sendo **115** sujeitos em cada grupo. Acrescentando **10%** para possíveis perdas e recusas o tamanho de amostra deverá ser **256**.

Sugestões de citação:

ABNT: BORGES, Rogério Boff et al. 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. *Clinical & Biomedical Research*, [S.l.], v. 40, n. 4, apr. 2021. ISSN 2357-9730. Available at: <<https://seer.ufrgs.br/hcpa/article/view/109542>>. Date accessed: 10 dez. 2021.

APA: Borges, R., Mancuso, A., Camey, S., Leotti, V., Hirakata, V., Azambuja, G., & Castro, S. (2021). 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. *Clinical & Biomedical Research*, 40(4). Retrieved from <https://seer.ufrgs.br/hcpa/article/view/109542>

BibTex: @article{PSSHealth, author = {Rogério Borges and Aline Mancuso and Suzi Camey and Vanessa Leotti and Vânia Hirakata and Guilherme Azambuja and Steia Castro}, title = {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}, journal = {Clinical & Biomedical Research}, volume = {40}, number = {4}, year = {2021}, keywords = {tamanho de amostra, poder do teste, estimação de parâmetros, comparação de grupos, R}, issn = {2357-9730}, url = {<https://seer.ufrgs.br/hcpa/article/view/109542>}

Comando R utilizado:

```
epIR::epI.sscomp(control = 0, treat = 5, sigma = 13.497036711812, n = NA, power = 80/100, conf.level = 1 - 5/100, r = 1, design = 1, sided.test = 2)
```

* Sempre procure um profissional de estatística para orientações no planejamento do estudo.

Figura 9 – Comparação da mudança média ao longo do tempo de grupos independentes.

Para comparação de dois grupos independentes com duas ou mais medidas repetidas

Diferente do exemplo anterior em que se tinha apenas dois momentos, portanto, era possível o cálculo do delta, muitas vezes, o objetivo do estudo envolve comparar o comportamento de uma variável ao longo de diversos momentos entre dois grupos independentes. Por exemplo, um ensaio clínico com dois grupos, intervenção e controle, onde se quer avaliar se a variável que mede o efeito da intervenção se comporta da mesma forma que no grupo controle em dois ou mais momentos de avaliação. Um dos

métodos estatísticos que atende a este objetivo, dentre outros, é o modelo misto no contexto de medidas repetidas¹⁴ no tempo para testar os efeitos principais dos fatores grupo e tempo, e o efeito da interação entre eles. A ferramenta realiza o cálculo do tamanho de amostra baseada em um modelo misto onde o tempo é tratado como um fator (a variável tempo é assumida como categórica) e, então, faz-se necessário definir a diferença média mínima a ser detectada entre os dois grupos independentes no último momento da coleta de dados. Para a realização deste cálculo, as informações necessárias constam no Quadro 4.

Quadro 4 – Informações necessárias para o cálculo de tamanho de amostra para comparação de 2 ou mais medidas repetidas entre dois grupos independentes.

Informação	Fonte	
	Literatura	Pesquisador
Informações sobre a variável em estudo		
Número de momentos a serem avaliados		✓
Diferença do Y a ser detectada no último tempo de avaliação: média do tratamento – média do grupo controle	✓	✓
Desvio padrão esperado de Y no grupo tratamento	✓	
Desvio padrão esperado de Y no grupo controle	✓	
Tipo de matriz de correlação e parâmetros	✓	✓
Retenção esperada em cada momento e em cada grupo	✓	✓
Informações sobre a amostragem e o teste de hipótese		
Balanceamento		✓
Poder		✓
Nível de significância		✓
Perdas/recusas		✓

Suponha que se deseje realizar uma pesquisa para comparar o comportamento da pressão arterial sistólica durante 12 meses, com avaliação basal em 3, 6, 9 e 12 meses, em pacientes com diabetes que utilizam uma determinada medicação adicional à metformina (grupo A) comparada com um grupo de pacientes que utiliza apenas metformina (grupo B). Para exemplificar, serão utilizadas as informações retiradas do artigo de Derosa et al.¹⁵.

Para o cálculo do tamanho desta amostra, será utilizada a opção “Medidas repetidas” do menu “Médias”, ilustrado na Figura 1, aba “TESTAR”. Na janela aberta, o número de momentos a serem avaliados é definido pelo pesquisador de acordo com a necessidade, incluindo a medida basal, para o exemplo será digitado 5 (tempos basal, 3, 6, 9 e 12 meses). A seguir, deve-se informar a diferença média mínima na pressão arterial sistólica entre os grupos que se deseja encontrar no último momento de avaliação, lembrando que a mesma deve ter relevância clínica. Assim como anteriormente, será considerada uma diferença de 5 mmHg aos 12 meses de avaliação. Os desvios padrão esperados dos grupos A e B serão obtidos dos momentos basais de coleta (por serem os maiores encontrados em todo o período estudado, retirados da tabela 3 do artigo de Derosa¹⁵, lembrando que quanto maior a variabilidade, maior o tamanho da amostra), cujos valores são 7,4 e 6,1 mmHg. Quando um deles não for encontrado (ou o desvio padrão da intervenção ou do controle) pode-se usar o desvio padrão encontrado nos dois campos.

Assim como na comparação de dois grupos avaliados em dois momentos, as medidas do mesmo sujeito são correlacionadas, logo, faz-se necessário informar as correlações entre estas medidas. Isto é feito através de uma matriz de correlações entre os momentos, a qual vai indicar o quanto o pesquisador espera que a medida do momento 1 esteja correlacionada com as medidas dos momentos 2, 3, 4 e 5, assim como a medida do momento 2 com as medidas dos momentos 3, 4 e 5, e assim sucessivamente. A ferramenta oferece três alternativas para as estruturas de correlação:

- Componente permutável: a correlação entre as medidas é sempre a mesma em todos os momentos;
- AR(1) – Auto-Regressiva de 1ª Ordem: a correlação entre medidas de momentos adjacentes é mais forte e vai enfraquecendo de acordo com o aumento da distância entre as mesmas;
- Não estruturada: as correlações entre as medidas de diferentes momentos podem assumir qualquer valor.

Esta não é uma informação que esteja disponível nos artigos em geral, portanto, sugere-se fazer o cálculo utilizando Componente permutável com 0,5 em cada grupo.

Na informação sobre a retenção esperada, deve ser incluído o percentual de pacientes que se espera que continuem no estudo em todos os momentos de avaliação. Esta informação deve ser pensada com cautela pelo pesquisador, e depende de várias condições da pesquisa (adesão/vínculo, gravidade). Por exemplo,

se os pacientes forem muito graves em sua linha de base, isto pode gerar um grupo com muita mortalidade, a retenção diminuirá ao longo do tempo. No exemplo, será considerada a retenção obtida no artigo de referência, que foram de 97,7% (84/86), 97,7%, 96,5% (83/86) e 94,2% (81/86) no Grupo A, e 98,8% (84/85), 97,6% (83/85), 96,5% (82/85) e 96,5% no Grupo B. As demais informações (balanceamento, nível de significância e poder) podem seguir as mesmas instruções dos modelos prévios. Este exemplo está ilustrado no vídeo “PSS para Comparação de Médias em grupos independentes com 2 ou mais medidas repetidas”¹⁶.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O PSS Health é uma ferramenta estatística, voltada aos pesquisadores da área da saúde, de fácil

acesso e utilização, 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. No entanto, uma questão importante a ser definida no início do planejamento de um estudo, antes da realização do cálculo para tamanho amostral, é o seu objetivo principal. Ele será a questão norteadora não apenas para o delineamento e a metodologia, mas também para a análise estatística a ser empregada e, consequentemente, o tipo de cálculo amostral a ser realizado. Como pode ser observado nos exemplos apresentados, uma pequena mudança no objetivo ou no delineamento influencia diretamente no cálculo do tamanho amostral, mesmo se o desfecho permanecer o mesmo. Assim, ressalta-se a importância da correta realização do cálculo, sendo aconselhável uma consultoria estatística no caso de dúvidas.

REFERÊNCIAS

- Borges RB, Mancuso ACB, Camey SA, Leotti VB, Hirakata VN, Azambuja GS, et al. 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. Clin Biomed Res [Internet]. 2020 [citado 21 de maio de 2021];40(4). Disponível em: <https://seer.ufrgs.br/hcpa/article/view/109542>
- R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing [Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2020. Disponível em: <https://www.R-project.org/>
- Borges R, Azambuja G, Mancuso A, Leotti V, Hirakata V, Camey S, et al. PSS.Health: Power and Sample Size for Health Researchers [Internet]. 2020 [citado 13 de novembro de 2020]. Disponível em: <https://CRAN.R-project.org/package=PSS.Health>
- Hirakata VN, Mancuso ACB, Castro SM de J. Teste de Hipóteses: Perguntas que você sempre quis fazer, mas nunca teve coragem. Clin Biomed Res [Internet]. 20 de agosto de 2019 [citado 29 de outubro de 2020];39(2). Disponível em: <https://seer.ufrgs.br/hcpa/article/view/93649>
- Hulley SB, Browner WS, Cummings SR, Grady D, Newman TB. Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica [Internet]. ARTMED; 2008. Disponível em: <http://books.google.com.br/books?id=bshuPgAACAAJ>
- Castro SM de J, Mancuso ACB, Leotti VB, Hirakata VN, Camey SA. Bioestatística e Epidemiologia: Perguntas que você sempre quis fazer, mas nunca teve coragem. Clin Biomed Res Vol 39 No 3 2019 [Internet]. 2019; Disponível em: <https://seer.ufrgs.br/hcpa/article/view/96394>
- Castro SM de J, Branco AC, Camey SA, Leotti VB, Hirakata VN, Borges RB. PSS Health : como calcular tamanho de amostra para estimar média, proporção e correlação. Clin Biomed Res [Internet]. 5 de outubro de 2021 [citado 3 de novembro de 2021];41(3). Disponível em: <https://seer.ufrgs.br/hcpa/article/view/112466>
- Garcia FD, Terra AF, Queiroz AM, Correia CA, Ramos PS, Ferreira QT, et al. Evaluation of risk factors associated with increased blood pressure in children. J Pediatr (Rio J). 15 de janeiro de 2004;80(1):29–34.
- Lindenau JD-R, Guimarães LSP. Calculando o tamanho de efeito no SPSS. 2012 [Internet]. 2012;32. Disponível em: <http://seer.ufrgs.br/hcpa/article/view/33160>
- PSS para Comparação de Médias em grupos independentes [Internet]. [citado 4 de novembro de 2021]. (PSS Health). Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=LpwwqjPkJk>
- Moreira WD, Fuchs FD, Ribeiro JP, Appel LJ. The Effects of Two Aerobic Training Intensities on Ambulatory Blood Pressure in Hypertensive Patients. J Clin Epidemiol. julho de 1999;52(7):637–42.
- PSS para Comparação de Médias em grupos dependentes [Internet]. [citado 4 de novembro de 2021]. (PSS Health). Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=mp8qbyUSqV0>
- PSS para Comparação de Médias em grupos independentes com 2 medidas repetidas através do delta [Internet]. [citado 4 de novembro de 2021]. (PSS Health). Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=c7zzQxgeaS4>
- Brown H, Prescott R. Applied Mixed Models in Medicine [Internet]. Wiley; 2014. (Statistics in Practice). Disponível em: <https://books.google.com.br/books?id=lrPbBQAAQBAJ>
- Derosa G, Cicero AFG, Franzetti IG, Querci F, Carbone A, Ciccarelli L, et al. Effects of exenatide and metformin in combination on some adipocytokine levels: a comparison with metformin monotherapy. Can J Physiol Pharmacol. setembro de 2013;91(9):724–32.
- PSS para Comparação de Médias em grupos independentes com 2 ou mais medidas repetidas [Internet]. [citado 4 de novembro de 2021]. (PSS Health). Disponível em: https://www.youtube.com/watch?v=oErZbk_cpWY

Recebido: 23 dez, 2021

Aceito: 21 mar, 2022