

EVALUATION OF THE DIRECT AND INDIRECT IMPACT ON PNEUMONIA HOSPITALIZATION AFTER ALMOST A DECADE OF THE 10-VALENT PNEUMOCOCCAL NON-TYPEABLE *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* PROTEIN D CONJUGATE VACCINE IN BRAZIL

Fernanda Hammes Varela¹ , Eduardo de Freitas Costa² ,
Marcelo Comerlato Scotta¹ , Renato T. Stein¹ 

ABSTRACT

Clin Biomed Res. 2022;42(4):302-307

1 Centro Infantil, Departamento de
Pediatria, Escola de Medicina,
Pontifícia Universidade Católica do
Rio Grande do Sul. Porto Alegre,
RS, Brasil.

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

Corresponding authors:

Fernanda Hammes Varela
fernanda.hammes.varela@gmail.com
Pontifícia Universidade Católica do
Rio Grande do Sul
Av. Ipiranga, 6690, 2º andar
90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil.

Introduction: Pneumococcal pneumonia is a leading cause of severe disease, leading to approximately 2.2 million hospital admissions in 2019 in Brazil. Since 2010, the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine was introduced in Brazil, as part of the National Immunization Program (NIP) with universal access, approximated coverage of 91.4% in 2019. Although studies from many countries are available, there is still a need to understand the effect of the vaccine introduction on the incidence of pneumonia hospitalizations in Brazil.

Methods: Data on hospitalization associated with the diagnosis of pneumonia in the population assisted by the Brazilian Public Health System were accessed to fit a time series analysis, which tested the main hypothesis of the influence of vaccination on the trends for the incidence of pneumonia hospitalizations.

Results: The post-vaccination period showed a negative trend, reducing 1.75, 0.16, and 0.11 cases per 100,000 inhabitants per month for the groups < 1, 1–4, and 5–9 years old, respectively. In individuals older than 20 years, the post-vaccination period has a positive trend, but not as great as compared trends before the vaccination period. These results indicate a protective herd effect in the older population, nine years after introducing the pneumococcal vaccine in the NIP.

Conclusion: Vaccination with pneumococcal conjugated vaccine reduces hospitalizations associated with pneumonia diagnosis in vaccinated and non-vaccinated populations in a sustained and progressive manner.

Keywords: Conjugate vaccine; pneumonia; pneumococcal vaccine; herd immunity; PHiD-CV

INTRODUCTION

Pneumococcal pneumonia remains as a leading cause of severe disease and death worldwide, mainly in the older adults and young children¹⁻⁷. Respiratory illnesses were the fourth leading cause of hospitalizations at all ages in Brazil, with 1,190,950 hospital admissions and 98,190 associated deaths in 2019. In around 16.5% of children hospitalizations, pneumonia was the leading diagnosis in Brazilian children under five years old in 2019⁸. Among several etiological agents, *Streptococcus pneumoniae* is implied in 294,000 deaths among children aged from one to 59 months worldwide; 81% of these infections were linked to a pneumonia diagnosis⁹.

In 2010, the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) was introduced in Brazil as part of the National Immunization Program (NIP) with universal access by a 3 + 1

schedule in the second, fourth and sixth months of life, plus a booster dose between the 12th and 15th months of age, followed by the withdraw of the third dose after 2016. The PHiD-CV coverage via the Brazilian Health System increased from 24% in 2010 to an average of 91.4% from 2011 to 2019 (81.7% to 95.3% of coverage)¹⁰.

Alicino et al. published a systematic review on the impact of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccines in several countries, showing a 17% reduction in hospitalization rates for clinical pneumonia in children younger than five years¹¹. In Brazil, a 12.6% reduction in hospitalizations in children under four years due to pneumonia has been observed two years after the PHiD-CV introduction¹². Andrade et al. used data from 2005 to 2015, concluding that pneumonia hospitalization rates are lower after introducing the vaccine schedule for children and older age groups¹³. Although many studies are available, this large Brazilian database is unique and includes 18 years of data, nine of which with PHiD-CV was already completely introduced in the Brazilian NIP.

We aimed to use data from 2002 to 2019 to assess the temporal trend of all-cause pneumonia hospitalization incidence for vaccine-eligible and non-eligible age groups. We used publicly available data on pneumonia hospitalization obtained from the Brazilian Health System Informatics Department (DATASUS) via the Health Information section, testing the hypothesis of the interaction of the time trend before and after the vaccine introduction.

METHODS

Data source

Data for this study were accessed from an open-access governmental database: the Health System Informatics Department (DATASUS) via the Health Information section, accessed on August 30th, 2020⁸. The collected data correspond to a diagnosis (ICD-10) made at hospitalization, which is not changed independently of the course of the disease during hospital stay. Thus, the pneumonia code selected in this study is related to an early diagnosis accounting for all-cause pneumonia (virus, bacteria, or fungus). Data from 2002 to 2019 were used because after 2020 data was strongly influenced by the SARS-CoV-2 pandemic^{14,15}.

Codes for “pneumonia,” grouped in DATASUS as ICD J12 to J18, were used to select the main outcome data from January 2002 to December 2019. All non-pneumonia respiratory (ICD J00 to J99, minus ICD J12 to J18) hospitalizations were also collected and used in the time series analysis as a confounder variable (further explained in the statistical analysis section). The number of hospitalizations was evaluated in the “pneumonia” and “non-pneumonia-respiratory” groups. Subjects were divided into the group of vaccine-eligible population according to age strata: < 1, 1–4, 5–9 years old, and non-vaccine-eligible population according to age strata: 10–19, 20–59, 60–79, and ≥ 80 years old. Two researchers independently collected the information using a standard approach, while a third researcher checked data quality. Table 1 summarizes data collection.

Table 1: Research database collection, outcomes of interest, and case definitions considered in time series analysis. Brazil, 2002–2019.

Outcome of interest	Database	Description	Case definition
Total PNM hospitalizations	DATASUS	National database of hospitalizations in the public healthcare system	Admission coded as J12-J18 (ICD-10)
Total respiratory hospitalizations excluding PNM	DATASUS		All admission codes between J01-J99, minus J12-J18 (ICD-10)
Brazilian population projection 2000-2030	Brazilian Institute of Geography and Statistics	Absolute number informed	Year projection by sex and age
People with hospital health insurance	National Agency of Supplementary Health	Absolute number with quarter updates	Data informed by age and health insurance coverage

PNM: pneumonia; DATASUS: Health System Informatics Department of the Brazilian Ministry of Health.

Monthly and annual incidence admission per 100,000 inhabitants were calculated by dividing the number of hospitalizations by the official population estimation of specific age groups from the Brazilian Census of 2018 minus all people with private in-hospital health insurance coverage¹⁶. Brazilian National Agency of Supplementary Health (ANS), an open-access

database, provides the number of inhabitants per age group with private health insurance¹⁷. Those subjects with private health insurance represent a small fraction of the population—higher income stratum—and were excluded from the denominator in the analysis once their hospitalizations were not included in DATASUS. The study was evaluated

and approved by the review board of the Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Brazil. Since DATASUS has no individual subject data information, our study was considered exempt from approval by the Research Ethics Committee by the institutional review board of PUCRS.

Statistical analysis

A dynamic linear time series regression was used to assess the monthly incidence of admissions for respiratory causes (outcome) from 2002 to 2019. A *dummy* variable (*vaccine*) was created to split the time series into pre-vaccination (2002–2009) and post-vaccination periods (2011–2019). The year of 2010 was considered a transition period and excluded from the time series analysis. The hypothesis tested was the time trend interaction and the vaccination effect on the outcome (i.e., hospitalization incidence). Considering $\beta_{\text{time} \cdot \text{vaccine}}$ as the regression coefficient for interaction between time and vaccine, then:

$$\begin{cases} H_0: \beta_{\text{time} \cdot \text{vaccine}=0} = \beta_{\text{time} \cdot \text{vaccine}=1} \\ H_1: \beta_{\text{time} \cdot \text{vaccine}=0} \neq \beta_{\text{time} \cdot \text{vaccine}=1} \end{cases}$$

Where *vaccine*=0 stands for the pre-vaccination period and *vaccine*=1 stands for the post-vaccination period. If the test rejects the null hypothesis, the incidence trends significantly differ before and after the vaccine introduction. Non-respiratory

admission causes and seasonality effect were used as adjustment confounders covariates. For ridding the model of autocorrelation¹⁸, the outcome was included as a covariate in the model lagged two times (i.e., $y(-2)$). Time series regression was performed using the R package “dynlm”¹⁹. All analyses were performed in R Core Team version 4.0.2²⁰; the data and scripts used are available on: <https://github.com/eduardodefreitascosta/Pneumovacc>

RESULTS

Observed incidences

The study had 6,086,826 and 5,895,278 pneumonia admissions, among all age groups, for pre-vaccine (2002–2009) and post-vaccine (2011–2019) periods, respectively. Among the vaccine-eligible population, we found 3,171,207 pneumonia hospitalization cases in the eight years of the pre-vaccine period and 2,253,107 during the nine years since the implementation of the vaccine program. Among age groups < 1, 1–4, and 5–9 years old, the mean incidence in the pre-vaccine period was 386.7, 141.7, and 31.1 cases per month per 100,000 inhabitants, respectively; reducing in the post-vaccine period to 308.4, 113.4, and 24.7 cases per month per 100,000 inhabitants, respectively (Figure 1).

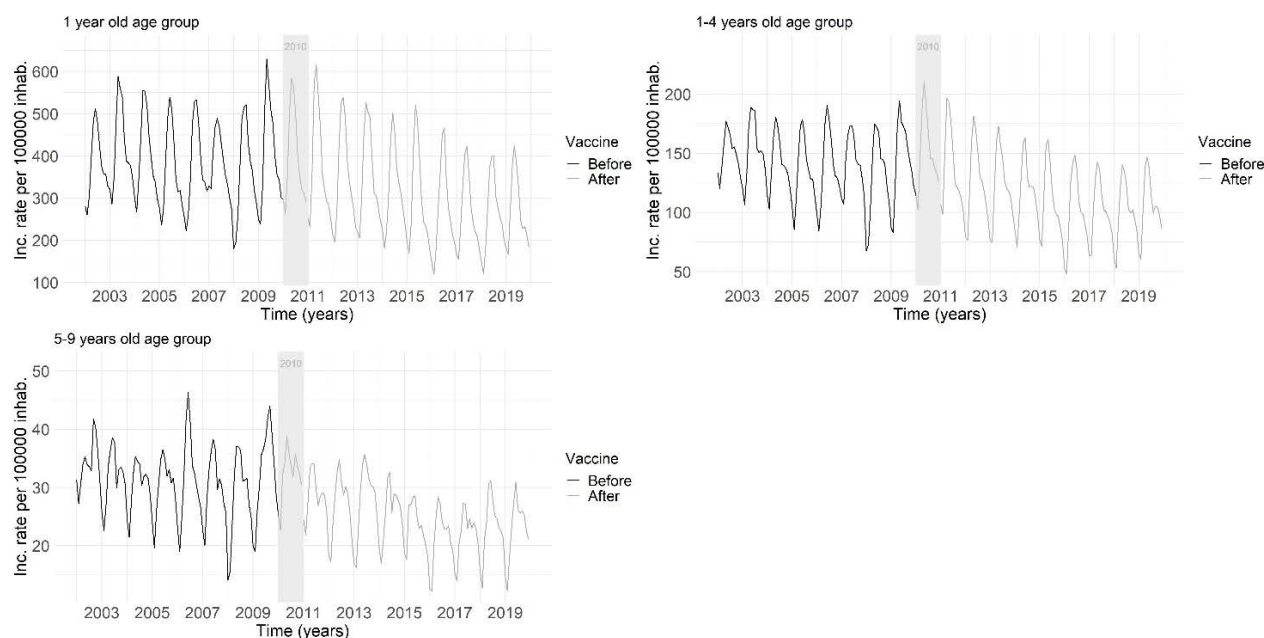


Figure 1: Observed pneumonia incidence hospital admissions over time among the vaccine-eligible population by groups in the period before (2002–2009) and after (2011–2020) the vaccination. The vertical grey bar corresponds to the year of vaccine introduction, 2010.

Among the non-vaccine-eligible population stratum, 2,915,919 and 3,6642,171 pneumonia hospital admissions were observed in all age groups in the pre-and post-vaccine periods, respectively. Incidence in the pre-vaccine period was 12.4, 15.8, 72.9,

and 250.0 cases per month per 100,000 inhabitants. The post-vaccine period had a different incidence of 8.1, 12.4, 69.5, and 300.1 cases per month per 100,000 inhabitants for 10–19 years, 20–59 years, 60–79 years, and ≥ 80 years, respectively (Figure 2).

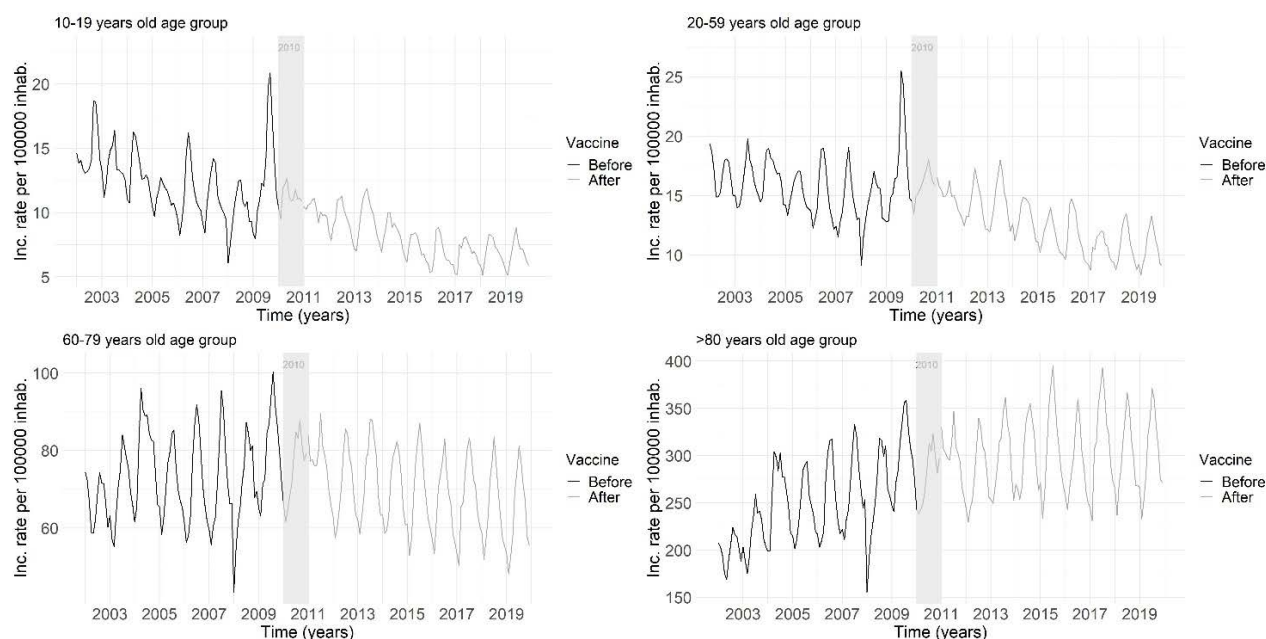


Figure 2: Observed pneumonia incidence hospital admissions over time among the non-vaccine-eligible population by groups in the period before (2002–2009) and after (2011–2020) the vaccination. The vertical grey bar corresponds to the year of vaccine introduction, 2010.

Time series analysis

For all vaccine-eligible population stratum age groups (i.e., up to 9 years old), the post-vaccination period showed a negative trend, reducing 1.75, 0.16, and 0.11 cases per 100,000 inhabitants per month for the groups < 1 , 1–4, and 5–9 years old, respectively (Table 2).

Table 2: Slopes for the time trend before and after (interaction) the vaccine estimated in the multivariable time-series regression of pneumonia hospitalizations for all vaccine-eligible population stratum age groups.

Age group	Regression coefficients*		Standard Error	P-value
	$\beta_{\text{time} \times \text{vaccine}=0}$	$\beta_{\text{time} \times \text{vaccine}=1}$		
< 1 year old	0.780	-1.750	0.922	< 0.001
1–4 years old	0.860	-0.160	0.353	< 0.001
5–9 years old	0.055	-0.110	0.088	0.002

*Coefficient is the slope of the regression. i.e., it is the expected variation in the incidence per 100,000 inhabitants per month during the periods before ($\beta_{\text{time} \times \text{vaccine}=0}$) and after ($\beta_{\text{time} \times \text{vaccine}=1}$) the vaccine introduction.

For all non-vaccine-eligible population stratum age groups, the interaction between vaccination and

the time trend was significant ($p < 0.05$), except for the 10–19 years old group, which was in a reducing trend even before the implementation of the vaccine (Table 3). In age groups older than 20 years, the post-vaccination period has a positive trend, but not as great as compared trends before the vaccination period. Thus, the number of cases after vaccination is still increasing, but at a slower rate than before the vaccine inclusion in the NIP.

Table 3: Slopes for the time trend before and after (interaction) the vaccine estimated in the multivariable time-series regression of pneumonia hospitalizations for all non-vaccine-eligible population stratum age groups.

Age group	Regression coefficients*		Standard Error	P-value
	$\beta_{\text{time} \times \text{vaccine}=0}$	$\beta_{\text{time} \times \text{vaccine}=1}$		
10–19 years old	-0.010	0.006	0.028	0.312
20–59 years old	0.147	0.013	0.057	< 0.001
60–79 years old	1.326	0.197	0.501	< 0.001
> 80 years old	4.199	1.366	1.277	< 0.001

*Coefficient is the slope of the regression. i.e., it is the expected variation in the incidence per month per 100,000 inhabitants during the periods before ($\beta_{\text{time} \times \text{vaccine}=0}$) and after ($\beta_{\text{time} \times \text{vaccine}=1}$) the vaccine introduction.

DISCUSSION

We presented a long-term assessment of the universal use of PHiD-CV among vaccinated and non-vaccinated populations, stratified by age, on the incidence of pneumonia-related hospitalizations, excluding the pandemic period. Although the literature correctly describes the positive and protective effects of the PHiD-CV introduction, especially among vaccinated children^{12,13,21-23}, this study provides strong additional evidence on the direct and herd-sustained effects of PHiD-CV in a NIP, in a nine-years period.

The data we presented is consistent with similar ecologic studies and reinforces the finding of PHiD-CV direct impact. A systematic review and meta-analysis evaluating PHiD-CV and PCV-13 showed the following declines for community-acquired pneumonia hospitalization: 17% for children < 24 months and 9% for those aged from 24 to 59 months¹¹. In another systematic review, direct vaccine effectiveness in pneumococcal pneumonia in Latin America varied from 7.4% to 84.6%²⁴. In Brazil, a significant impact in children < 12 months, 12–23 months, and 2–4 years old was already reached five years after vaccine implementation, with a significant decrease in the incidence of pneumonia hospitalizations and relative reductions of 13.9%, 22.2%, and 17.6%, respectively¹³.

The lack of detectable effects for adolescents is not fully understood^{25,26}. A hypothesis is that, as this age group constitutes the healthiest individuals in the population, the herd effect is not significant. The trend of pneumonia hospitalization for adolescents decreased even before 2010, which can be explained by the socioeconomic developments, improving quality of life in Brazil²⁷. Our study also describes a significant protective effect in individuals above 20 years old. Although not vaccinated, those age groups benefit

from the acquired immunity in younger individuals. Children act as pneumococcal carriers and immunity in early age possibly leads to less exposure and, consequently, lower spread throughout the community via droplets by sneezing or close contact²⁷⁻³⁰.

Our study has limitations mostly related to its ecological design. First, there is a possible pneumonia misdiagnosis at admission and the absence of an etiologic diagnosis; however, these limitations do not hamper the observed changes of pre- versus post-vaccination periods. Second, there was no information on clinical conditions, treatment, or outcomes available in the database. Also, the main public health action implemented in Brazil during the study period against pneumonia was the PHiD-CV vaccine Program; HiB vaccination started in 2002, and seasonal influenza vaccination was already routinely offered to high-risk groups.

Secular trends and seasonality could also have biased our findings. However, our results include 18 years of analyses and differences after PHiD-CV introduction. These findings are still significant even after adjusting for both secular trends and seasonality, as well as the non-pneumonia respiratory group as a confounder in the multivariate analysis. Moreover, due to the adjusted analysis of a vast 18-years database, we believe that our study provides strong evidence of the protective PHiD-CV impact, despite the aforementioned limitations. This study demonstrates consistent and sustained direct and indirect effects for all age groups with a sustained reduction in the incidence of all-cause pneumonia hospitalization during the nine years of follow-up after vaccine introduction. Our results provide important evidence about the major impact of the pneumococcal conjugate vaccine on public health.

REFERENCES

1. Drijkoningen JJC, Rohde GGU. Pneumococcal infection in adults: burden of disease. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(Suppl 5):45-51.
2. Tricarico S, McNeil HC, Cleary DW, Head MG, Lim V, Yap IKS, et al. Pneumococcal conjugate vaccine implementation in middle-income countries. *Pneumonia (Nathan)*. 2017;9:6.
3. Troeger C, Forouzanfar M, Rao PC, Khalil I, Brown A, Swartz S, et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(11):1133-61.
4. le Roux DM, Zar HJ. Community-acquired pneumonia in children – a changing spectrum of disease. *Pediatr Radiol*. 2017;47(11):1392-8.
5. Zar HJ, Andronikou S, Nicol MP. Advances in the diagnosis of pneumonia in children. *BMJ*. 2017;358:j2739.
6. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*. 2012;67(1):71-9.
7. Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Mulholland K, Campbell H. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organ*. 2008;86(5):408-16.
8. Ministério da Saúde (BR). *Informações de saúde (TABNET Win 3.2): morbidade hospitalar do SUS* [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; [cited 2023 Jan 16]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/niuf.def>
9. Wahl B, O'Brien KL, Greenbaum A, Majumder A, Liu L, Chu Y, et al. Burden of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000–15. *Lancet Glob Health*. 2018;6(7):e744-57.
10. Ministério da Saúde (BR). *Informações de saúde (TABNET Win 3.2): Imunizações - Cobertura - Brasil* [Internet]. Brasília, DF:

- Ministério da Saúde (BR). c1994 - [cited 2021 Apr 11]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?pn/cnv/cpniuf.def>
11. Alicino C, Paganino C, Orsi A, Astengo M, Trucchi C, Icardi G, et al. The impact of 10-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on hospitalization for pneumonia in children: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2017;35(43):5776-85.
 12. Scotta MC, Veras TN, Klein PC, Tronco V, Polack FP, Mattiello R, et al. Impact of 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) on childhood pneumonia hospitalizations in Brazil two years after introduction. *Vaccine*. 2014;32(35):4495-9.
 13. Andrade AL, Afonso ET, Minamisava R, Bierrenbach AL, Cristo EB, Morais-Neto OL, et al. Direct and indirect impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction on pneumonia hospitalizations and economic burden in all age-groups in Brazil: a time-series analysis. *PLoS One*. 2017;12(9):e0184204.
 14. Friedrich F, Ongaratto R, Scotta MC, Veras TN, Stein RT, Lumertz MS, et al. Early impact of social distancing in response to Coronavirus Disease 2019 on hospitalizations for acute bronchiolitis in infants in Brazil. *Clin Infect Dis*. 2021;72(12):2071-5.
 15. Araujo OR, Almeida CG, Lima-Setta F, Prata-Barbosa A, Colleti J Jr. The impact of the novel coronavirus on Brazilian PICUs. *Pediatr Crit Care Med*. 2020;21(12):1059-63.
 16. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Projeções da população* [Internet]. Brasília, DF: IBGE. c1980 - [cited 2021 Feb 16]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?edicao=21830&t=resultados>
 17. Agência Nacional de Saúde Suplementar. *Dados gerais* [Internet]. Rio de Janeiro: ANS; [cited 2021 Feb 16]. Available from: <https://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais>
 18. Keele L, Kelly NJ. Dynamic models for dynamic theories: the ins and outs of lagged dependent variables. *Polit Anal*. 2006;14(2):186-205.
 19. Zeileis A. *dynlm: Dynamic Linear Regression* [Internet]. [place unknown]: CRAN R; 2019 [cited 2021 Feb 16]. Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=dynlm>
 20. R Core Team. *R: A language and environment for statistical computing* [Internet]. Vienna: R Foundation for Statistical Computing; 2020 [cited 2021 Feb 16]. Available from: <https://www.r-project.org/>.
 21. Hortal M, Estevan M, Meny M, Iraola I, Laurani H. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on the incidence of pneumonia in hospitalized children after five years of its introduction in Uruguay. *PLoS One*. 2014;9(6):e98567.
 22. Izu A, Solomon F, Nzenze SA, Mudau A, Zell E, O'Brien KL, et al. Pneumococcal conjugate vaccines and hospitalization of children for pneumonia: a time-series analysis, South Africa, 2006–2014. *Bull World Health Organ*. 2017;95(9):618-28.
 23. Jayasinghe S, Menzies R, Chiu C, Toms C, Blyth CC, Krause V, et al. Long-term impact of a “3 + 0” schedule for 7- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in Australia, 2002–2014. *Clin Infect Dis*. 2017;64(2):175-83.
 24. Oliveira LH, Camacho LAB, Coutinho ESF, Martinez-Silveira MS, Carvalho AF, Ruiz-Matus C, et al. Impact and effectiveness of 10 and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on hospitalization and mortality in children aged less than 5 years in Latin American countries: a systematic review. *PLoS One*. 2016;11(12):e0166736.
 25. Griffin MR, Zhu Y, Moore MR, Whitney CG, Grijalva CG. U.S. hospitalizations for pneumonia after a decade of pneumococcal vaccination. *N Engl J Med*. 2013;369(2):155-63.
 26. Richter L, Schmid D, Kanitz EE, Zwazl I, Pöllabauer E, Jasinska J, et al. Invasive pneumococcal diseases in children and adults before and after introduction of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine into the Austrian national immunization program. *PLoS One*. 2019;14(1):e0210081.
 27. Schuck-Paim C, Taylor RJ, Alonso WJ, Weinberger DM, Simonsen L. Effect of pneumococcal conjugate vaccine introduction on childhood pneumonia mortality in Brazil: a retrospective observational study. *Lancet Glob Health*. 2019;7(2):e249-56.
 28. Kislaya I, Rodrigues AP, Sousa-Uva M, Gómez V, Gonçalves P, Froes F, et al. Indirect effect of 7-valent and 13-valent pneumococcal conjugated vaccines on pneumococcal pneumonia hospitalizations in elderly. *PLoS One*. 2019;14(1):e0209428.
 29. Vadlamudi NK, Chen A, Marra F. Impact of 13-pneumococcal conjugate vaccine among adults: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2019;69(1):34-49.
 30. Tsaban G, Ben-Shimol S. Indirect (herd) protection, following pneumococcal conjugated vaccines introduction: a systematic review of the literature. *Vaccine*. 2017;35(22):2882-91.

Received: May 8, 2022

Accepted: Aug 10, 2022

GAIT, BALANCE, AND FUNCTIONAL INDEPENDENCE LEVEL IN STROKE PATIENTS

Luciano Palmeiro Rodrigues¹ , Caroline Camerin¹ ,
Rafael Dias Bittencourt¹ 

ABSTRACT

Clin Biomed Res. 2022;42(4):308-312

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

Corresponding author:

Luciano Palmeiro Rodrigues
Lucianopalmeiro@gmail.com
Universidade Federal do
Rio Grande do Sul
Rua Felizardo, 750
90690-200, Porto Alegre,
RS, Brasil.

Introduction: Most stroke patients present limited movement, which alters gait speed and balance. This study aimed to correlate balance and gait speed, and weight distribution and balance in post-stroke patients.

Methods: In total, 36 participants were included. Data collection occurred as follows: filling out the assessment form; assessment with the Berg Balance Scale (BBS); assessment with the baropodometric platform; performing the 10 Meter Walk Test (10mWT) with accelerometer; measurements with the modified Rankin Scale (mRS); the Functional Ambulation Classification (FAC); and the Barthel Index (BI).

Results: A negative correlation between FAC and mRS ($r = -0.708$; $p < 0.05$) and between BI and mRS ($r = -0.716$; $p < 0.05$) was found. The correlation between BI and FAC was positive ($r = 0.591$). There was a strong positive correlation between the 10mWT values and the BBS score ($r = 0.708$; $p < 0.05$). Moreover, a weak negative correlation was observed between BBS values and lower limb weight distribution ($r = -0.378$; $p < 0.05$).

Conclusion: We found a correlation between the functional ambulation and the degree of independence. This study showed that the better the balance, the greater the gait speed, and the lower the difference on lower limbs weight distribution, the better the balance in post-stroke patients.

Keywords: *Gait speed; baropodometry; stroke; Functional Ambulation Classification*

INTRODUCTION

Gait performance and balance are often compromised after brain lesions¹. Gait disorders are a clinical problem for stroke survivors². In stroke-related impairments, hemiparesis, variations in sensorimotor function, standing, and weight distribution are largely associated with altered balance^{3,4}. Thus, loss of balance is an important factor in predicting the success of activities of daily living (ADLs) performed independently by patients⁵.

Walking speed is strongly influenced by the severity of motor paralysis in post-stroke patients⁶. The degree of locomotor disability after a stroke varies, but most patients present reduced gait speed, due to balance deficit, and abnormal kinematics^{7,8}. The swing phase of the uninjured leg is not properly performed; it is anticipated as a result of the affected leg lacking good balance and being forced to transfer and support the weight on the injured limb⁹.

Safe and effective mobility is usually the goal for individuals living with the sequelae of stroke. Thus, balance is usually the focus in rehabilitation⁴. Researchers also believe that the best way to reduce these patients' functional dependence is to improve their walking ability¹⁰, one of the most common goals mentioned by them¹¹.

In the literature regarding patients with stroke sequelae, only a few studies have assessed the correlation between balance and hemiparetic gait; therefore, very little is known about the possible correlations between these variables^{12,13}. Thus, this study searched for subsidies to confirm the hypothesis that balance and gait speed, and balance and weight distribution, have positive correlations.

METHODS

This is a study with an *ex post facto* correlational design. It was approved by the Research Ethics Committee of the Hospital de Clínicas of Porto Alegre (HCPA) under No. CAAE 54527116.5.2001.5327.

The sample was selected by convenience, consecutively during the study period, in which individuals who waited for a previously scheduled medical appointment in the waiting room of the Neurovascular Clinic at HCPA were selected. The patients were invited to participate in the research as volunteers and, when they accepted, they were taken to a room to data collect.

The following inclusion criteria were used: patients who had only suffered one stroke; patients who were able to stand without help, with or without supervision; patients who were able to walk with or without walking aids; and patients without cognitive impairment. The study excluded those who had other associated neurological pathologies; traumatic orthopedic injuries in the lower limbs in the last year, or who had suffered a transient ischemic attack. Two physical therapy students participating in the research and previously trained were responsible for evaluating all patients in the study.

The neurological impairment post-stroke was evaluated with the modified Rankin Scale (mRS)¹⁴. The Barthel Index (BI) was used to quantify the functional independence of the sample. A score equal to or greater than 60 points corresponded to functional independence, and below that value, dependence to perform their usual activities and previous tasks¹⁵.

Balance was assessed using the Berg Balance Scale (BBS)¹⁶. In this scale, the value of each item ranges from 0 (unable to perform the task) to 4 (normally performs the task), totaling a maximum of 56 points.

Gait ability was assessed by the Functional Ambulation Classification (FAC), a scale that characterizes the individual's need for assistance from one or more individuals during gait. Scores range from 0 (non-functional walking) to 5 points (walking independence)¹⁷.

Gait speed quantification was carried out using the 10 Meter Walk Test (10mWT)⁷. Prior to the start of the walk, a Velcro strap was placed on the participant with an accelerometer (Acelerômetro® Loran Engineering) at the lumbar spine level (L5 vertebra), according to the manufacturer's specifications for gait parameters, which included stepping cadence, stride duration, time leaning on the compromised hemibody, and stepping length.

Weight distribution and location of the center of pressure (COP) were measured using a baropodometric plate (Baropodometria® Loran Engineering)⁹. The subject remained standing for approximately 30 seconds to acquire the variables using the Biomech Studio software version 1.6.

All subjects, able and agreeing to participate in the study, signed an informed consent form.

After signing the consent form, the researchers collected descriptive data from the selected participants. The assessment while standing on the baropodometric plate was performed later, keeping the individual stable for approximately 15 seconds to collect the values of COP and the lower limbs weight distribution.

After ending the assessment with the baropodometric plate, balance was assessed using the BBS. Before the 10mWT, the participants could rest for some time, so that the previous efforts did not influence the 10mWT result.

Sample calculation was performed using the G Power 3.1.7 software with the Z test family (Pearson's Correlation test – dependent). Also, the following values were assumed: a 0.53 correlation, a 0.05 alpha, a 0.70 effect size, and an 80% power. The minimum sample estimated for this study was 32 individuals.

Data analysis was performed using the Statistical Package for Social Science software version 22.0 (SPSS, IBM®, USA) and considering a 0.05 significance level for all analyses. Continuous variables were described by mean and standard deviation. The Spearman's Correlation Coefficient was used to measure the correlation of the variables.

RESULTS

In total, 36 patients with mean age of 59.9 years old (± 13.6) were assessed. Of these, 66.88% were women and 94.5% had suffered ischemic strokes, of which only 27.7% were subjected to thrombolysis. Table 1 shows other clinical characteristics of the patients.

Table 1 – Characteristics of the sample. Values are presented as mean and standard deviation (SD).

	Mean (SD)
Sex (Male/Female)	13 (33.12%)/23 (66.88%)
Age (years old)	59.9 (± 13.6)
Stroke (Ischemic/Hemorrhagic)	34 (94.5%)/2 (5.5%)
Stroke time (days)	267.8 (± 379)
Length of hospital stay (days)	12.8 (± 8.8)
Thrombolysis (yes)	10 (27.7%)
Affected side (Right/Left)	21 (58.3%)/15 (41.7%)
Functional Ambulation Classification (FAC)	4.3 (± 0.9)
Barthel Index (BI)	93.4 (± 9.3)
Modified Rankin Scale (mRS)	1.5 (± 0.9)

Most patients in the study were considered independent according to the BI and with the ability to perform their usual activities and previous tasks as verified by mRS (mode = 1). By the Functional Ambulation Classification, most patients obtained a classification that categorized them as able to ambulate on unlevel and level terrain (mode = 5).

There was a negative correlation between FAC and mRS ($r = -0.708$; $p < 0.05$) and between BI and mRS. The higher the value in the modified Rankin Scale (the worst degree of functional capacity) the lower the value in FAC and BI (the lower the capacity for functional ambulation and the degree of functional independence, respectively). The correlation between BI and FAC was positive ($r = 0.591$; $p < 0.05$), i.e., the better the ability to walk, the greater the degree of independence in stroke patients.

Regarding balance, the participants presented a mean of $49.5 (\pm 9.22)$ points in the BBS, characterizing them as presenting balance alteration, but without risk of falling. Regarding weight distribution, 51.9% (± 6.91) of the participants distributed the weight to the non-affected side. 22 participants (61.1%) used the non-affected side as the COP. Of these, 21 (58.3%) also presented posterior COP.

The average value of the gait speed presented by the patients was $0.95 \text{ m/s} (\pm 0.34)$, demonstrating a decrease in comfortable gait speed. Table 2 shows the other parameters for gait and baropodometric.

Table 2 – Values obtained with the 10mWT with accelerometer and static baropodometric. The table separately shows the values of the accelerometer (top) and baropodometric (bottom). Values are presented as mean and standard deviation.

	Mean (SD)
Speed (meters/seconds)	0.95 (± 0.34)
Cadence (steps/minutes)	50.33 (± 9.03)
Stride time (seconds)	2.53 (± 0.98)
Leaning time (%)	62.60 (± 3.45)
Step length of the affected LL (%)	50.07 (± 6.4)
Step length of the non-affected LL (%)	49.93 (± 6.4)
Δ of the step length between lower limbs (%)	9.26 (± 8.69)
Weight distribution affected/non-affected side (%)	48.08/51.91
COP anterior to the non-affected side	01/36
COP anterior to the affected side	03/36
COP posterior to the non-affected side	21/36
COP posterior to the affected side	11/36

10mWT: 10 Meter Walk Test; LL: Lower limbs; Δ : Variation; COP: Center of pressure.

A strong correlation ($r = 0.708$; $p < 0.05$) was observed in the analysis of the influence of BBS scores on the 10mWT, showing that the higher the BBS scores, the

higher the values in the 10mWT, that is, the better the balance, the higher the gait speed in these patients. Figure 1 shows the scatter plot analyzed.

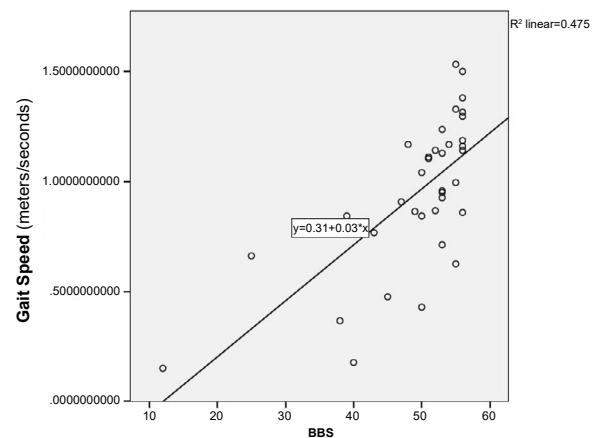


Figure 1 – Scatter plot showing the significant result ($p < 0.001$) between gait speed and BBS score. The regression equation and the R^2 value are shown in the plot. r value = 0.708 (Spearman's Correlation Coefficient).

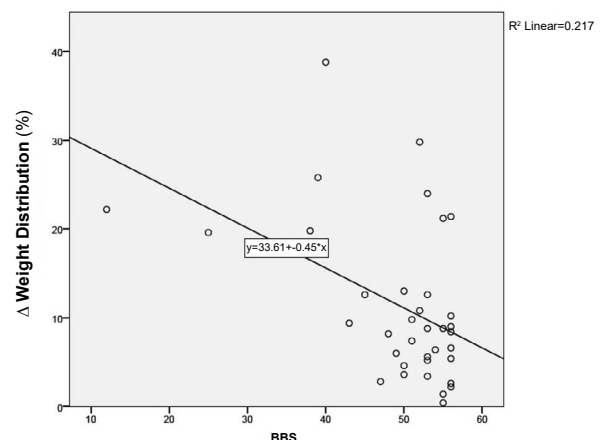


Figure 2 – Scatter plot showing the significant result ($p = 0.023$) between BBS score and difference in weight distribution in lower limbs. The regression equation and the R^2 value are shown in the plot. r value: $r = -0.378$ (Spearman's Correlation Coefficient).

We found strong negative correlations between the 10mWT times and the stride duration analyzed by the accelerometer ($r = 0.786$; $p < 0.05$), demonstrating that the higher the gait speed, the shorter the duration time to complete the stride cycle. Stride duration has a strong negative correlation with stepping cadence ($r = 0.978$, $p < 0.05$), that is, the shorter the time to complete the stride cycle, the higher the stepping cadence. Finally, a strong positive correlation was observed between gait speed and stepping cadence ($r = 0.780$; $p < 0.05$), demonstrating that the higher the stepping cadence the greater the gait speed presented by hemiparetic patients due to stroke.

When correlating the BBS scores with the percentages of lower limbs weight distribution, a negative correlation was observed ($r = -0.378$; $p < 0.05$) (Figure 2). This shows that the higher the BBS score, the smaller the difference in the lower limbs weight distribution on the baropodometric plate. Thus, the better the balance, the greater the equity in weight distribution between the lower limbs in post-stroke patients.

A positive correlation was observed between the values of BBS and FAC ($r = 0.702$; $p < 0.05$) and a negative correlation between the values of 10mWT and FAC ($r = -0.374$; $p < 0.05$), demonstrating that the better the balance and the gait speed the better the patients' functional walking ability. Negative correlation was observed between BBS and mRS values ($r = -0.750$; $p < 0.05$) and positive correlation between 10mWT and mRS values ($r = 0.396$; $p < 0.05$), suggesting that gait speed is related to the patients' ability to perform their usual activities and tasks prior to stroke.

Negative correlation between 10mWT and BI ($r = -0.134$; $p < 0.05$) and positive correlation between BBS and BI ($r = 0.587$; $p < 0.05$) were observed, that is, the better the balance and the walking speed, the greater the degree of functional independence in the patient post stroke.

DISCUSSION

The results suggest that balance and gait speed are closely correlated, corroborating previous studies^{18,19}.

Middleton et al.¹⁸ assessed aspects such as gait speed and balance with stroke patients. They analyzed 124 patients and found a positive correlation coefficient between the variables. Madhavan and Bishnoi¹⁹ carried out a study comparing the specificity and the sensitivity of balance scales (BBS and Mini-BESTest) and assessed gait speed in stroke patients. Among the results, there was a positive correlation between gait speed and balance, measured by the BBS. These studies had subjects with similar average age, but our study had a higher number of women and shorter time between the stroke and the assessments.

Healthy people have a symmetrical and rhythmic gait with an average speed of 1.3 m/s. Most adults have a stepping cadence of 90 to 120 steps per minute²⁰. The gait in stroke patients is characterized by lower speeds and asymmetries, such as longer leaning time, shorter swing time, and shorter step length²¹. The swing phase of the uninjured leg is not properly performed; it is anticipated as a result of the affected leg, which is unable to transfer and support the weight. This is related to deficits in static and dynamic balance, especially during the comfortable gait speed^{22,23}.

Among the results obtained in this study, we found that the average speed of the participants was below the

reference values for healthy individuals. The negative correlation between gait speed and stride time is our hypothesis for the decrease in average speed in stroke patients. Our results demonstrate an increase in stride time, which decreases stepping cadence. Considering that the step length in stroke patients is lower than that of healthy individuals²⁰, the covered distance will be shorter, which, together with a lower stepping cadence, will lead to a decreased gait speed.

We found a negative correlation between balance and weight distribution, that is, the lower the difference in weight distribution in the lower limbs, the better the score achieved in the BBS. To have good balance, individuals maintain their body mass center within their stability limits²⁴. However, stroke patients are more likely to support 57 to 75% of their body weight on the non-affected side than on the affected side while standing²⁵. This asymmetry in weight distribution between the lower limbs may decrease balance²⁶ and change the main position of the COP, due to the direct relationship between the variables²⁷, which we observed in this study.

Regarding the devices used, we can assume that baropodometry is a technology that can analyze the weight distribution and different types of postural behaviors, becoming an interesting evaluation tool to be used in clinics²⁸; however, there are few studies using baropodometry, which means that there is still a lack of standardization regarding the type of equipment or calibration used for data collection⁹. Similarly, the accelerometer is also a viable device for clinical practice, but there is still a great diversity of protocols and models that can be used in research. Thus, more studies using the accelerometer in clinical environments are needed.

The correlations evidenced in this study suggest that the hemiparetic gait can be treated in the clinical environment, aiming to increase comfortable gait speed by improving the unipodal support in the affected side and, consequently, increasing the step length, resulting in greater stability for the swing phase on the non-affected side.

Also, the balance can initially be improved by strengthening the affected lower limb, for better weight distribution. Techniques for postural improvement may be beneficial for balance in stroke patients, as their alignment, body symmetry and COP projection shift to a more central region of the body, providing greater stability.

As a positive point, we can mention that the findings expand the knowledge about gait in the stroke, contributing to the establishment of a specific exercise program by the physical therapist.

The better the weight distribution in the lower limbs of stroke patients, the better their balance and the greater the gait speed. Gait speed and balance interfere with the functional deambulation, the degree of functional independence, and with the patient's ability to carry out his usual activities and tasks prior to the stroke.

REFERENCES

- Tally Z, Boetefuer L, Kauk C, Perez G, Schrand L, Hoder J. The efficacy of treadmill training on balance dysfunction in individuals with chronic stroke: a systematic review. *Top Stroke Rehabil.* 2017;24(7): 539-46.
- Wanga Y, Mukaino M, Ohtsuka K, Otaka Y, Tanikawa H, Matsuda F, et al. Gait characteristics of post-stroke hemiparetic patients with different walking speeds. *Int J Rehabil Res.* 2020;43(1):69-75.
- Bowden MG, Embry AE, Gregory CM. Physical therapy adjuvants to promote optimization of walking recovery after stroke. *Stroke Res Treat.* 2011;2011:601416.
- Luvizutto GJ, Gameiro MO. Efeito da espasticidade sobre os padrões lineares de marcha em hemiparéticos. *Fisioter Mov.* 2011;24(4):705-12.
- de Haart M, Geurts AC, Huidekoper SC, Fasotti L, van Limbeek J. Recovery of standing balance in postacute stroke patients: a rehabilitation cohort study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2004;85:886-95.
- Mizuta N, Hasui N, Nakatani T, Takamura Y, Fujii S, Tsutsumi M, et al. Walking characteristics including mild motor paralysis and slow walking speed in poststroke patients. *Sci Rep.* 2020;10:11819.
- Pang MYC, Eng JJ, Dawson AS. Relationship between ambulatory capacity and cardiorespiratory fitness in chronic stroke: influence of stroke-specific impairments. *Chest.* 2005;127(2):495-501.
- Watson MJ. Refining the Ten-metre Walking Test for use with neurologically impaired people. *Physiotherapy.* 2002;88(7):386-97.
- Giacomozzi C. Appropriateness of plantar pressure measurement devices: a comparative technical assessment. *Gait Posture.* 2010;32(1):141-4.
- Hsiao H, Gray VL, Creath RA, Inder-Macleod SA, Rogers MW. Control of lateral weight transfer is associated with walking speed in individuals post-stroke. *J Biomech.* 2017;60:72-8.
- Duncan PW, Sullivan KJ, Behrman AL, Azen SP, Wu SS, Nadeau SE, et al. Protocol for the Locomotor Experience Applied Post-stroke (LEAPS) trial: a randomized controlled trial. *BMC Neurol.* 2007;7:39.
- Britto HMJS, Mendes LA, Moreno CC, Silva EMGS, Lindquist ARR. Correlação entre equilíbrio, velocidade e capacidade de deambular em indivíduos com hemiparesia. *Fisioter Mov.* 2016;29(1):87-94.
- Lund C, Dalgas U, Grønberg TK, Andersen H, Severinsen K, Riemenschneider M, et al. Balance and walking performance are improved after resistance and aerobic training in persons with chronic stroke. *Disabil Rehabil.* 2018;40(20):2408-15.
- de Haan R, Limburg M, Bossuyt P, van der Meulen J, Aaronson N. The clinical meaning of Rankin 'handicap' grades after stroke. *Stroke.* 1995;26(11):2027-30.
- Granger CV, Hamilton BB, Gresham GE, Kramer AA. The stroke rehabilitation outcome study: Part II. Relative merits of the total Barthel index score and a four-item subscore in predicting patient outcomes. *Arch Phys Med Rehabil.* 1989;70(2):100-3.
- Miyamoto ST, Lombardi I Jr, Berg KO, Ramos LR, Natour J. Brazilian version of the Berg balance scale. *Braz J Med Biol Res.* 2004;37(9):1411-21.
- Holden MK, Gill KM, Magliozzi MR, Nathan J, Piehl-Baker L. Clinical gait assessment in the neurologically impaired: reliability and meaningfulness. *Phys Ther.* 1984;64(1):35-40.
- Middleton A, Braun CH, Lewek MD, Fritz SL. Balance impairment limits ability to increase walking speed in individuals with chronic stroke. *Disabil Rehabil.* 2017;39(5):497-502.
- Madhavan S, Bishnoi A. Comparison of the Mini-Balance Evaluations Systems Test with the Berg Balance Scale in relationship to walking speed and motor recovery post stroke. *Top Stroke Rehabil.* 2017;24(8):579-84.
- Ottoboni C, Fontes SV, Fukujima MM. Estudo comparativo entre a marcha normal e a de pacientes hemiparéticos por acidente vascular encefálico: aspectos biomecânicos. *Rev Neurocienc.* 2002;10(1): 10-6.
- Beinotti FC, Correia N, Cristoforetti G, Borges G. Use of hippotherapy in gait training for hemiparetic post-stroke. *Arq Neuropsiquiatr.* 2010;68(6):908-13.
- Mota RS, Bittencourt JS, Passos NC, Silva IL, Cardoso FB, Beresford H. Avaliação da marcha hemiparética após reabilitação com exercício aeróbio. *Textura.* 2011;4(8):163-8.
- Lewek MD, Bradley CE, Wutzke CJ, Zinder SM. The relationship between spatiotemporal gait asymmetry and balance in individuals with chronic stroke. *J Appl Biomech.* 2014;30(1):31-6.
- Barcala LC, Colella F, Araujo MC, Salgado ASI, Oliveira CS. Análise do equilíbrio em pacientes hemiparéticos após o treino com o programa Wii Fit. *Fisioter Mov.* 2011;24(2):337-43.
- De Nunzio A, Zucchella C, Spicciato F, Tortola P, Vecchione C, Pierelli F, et al. Biofeedback rehabilitation of posture and weightbearing distribution in stroke: a center of foot pressure analysis. *Funct Neurol.* 2014;29(2):127-34.
- Yang YR, Chen YC, Lee CS, Cheng SJ, Wang RY. Dual-task-related gait changes in individuals with stroke. *Gait Posture.* 2007;25(2):185-90.
- Genthon N, Gissot AS, Froger J, Rougier P, Pérennou D. Posturography in patients with stroke: estimating the percentage of body weight on each foot from a single force platform. *Stroke.* 2008;39(2):489.
- Menezes LT, Barbosa PHFA, Costa AS, Mundim AC, Ramos GC, Paz CCSC, et al. Baropodometric technology used to analyze types of weight-bearing during hemiparetic upright position. *Fisioter Mov.* 2012;25(3):583-94.

Received: Oct 6, 2021

Accepted: Oct 11, 2022

CORRELAÇÃO ENTRE CAPACIDADE FUNCIONAL, FORÇA MUSCULAR RESPIRATÓRIA E FORÇA DE PREENSÃO PALMAR EM CANDIDATOS A TRANSPLANTE DE FÍGADO

CORRELATION OF FUNCTIONAL CAPACITY, RESPIRATORY MUSCLE STRENGTH, AND HAND GRIP STRENGTH IN LIVER TRANSPLANT CANDIDATES

Tamiris Aparecida Castro Souza¹ , Kellita Juzo² ,
Odete Mauad Cavenaghi² , Juliana Rodrigues Correia de Mello² ,
Lucas Lima Ferreira^{2,3} 

RESUMO

Introdução: O transplante de fígado (TxF) é o procedimento padrão recomendado para pacientes com doença hepática terminal. Muitos, enquanto aguardam o TxF apresentam como deterioração funcional a diminuição da força muscular respiratória, força de preensão palmar e capacidade funcional. O objetivo deste estudo foi correlacionar a capacidade funcional, força muscular respiratória e força de preensão palmar em candidatos a transplante de fígado.

Métodos: Trata-se de um estudo observacional, prospectivo, quantitativo. Participaram do estudo pacientes candidatos ao TxF que estavam em tratamento na unidade de transplante de fígado em um hospital de referência no noroeste paulista. Os pacientes foram avaliados por meio de: teste de caminhada de seis minutos, manovacuometria e dinamometria. Para análise dos dados foi utilizado o teste de correlação linear de Pearson. Valores de $p \leq 0,05$ foram considerados significantes.

Resultados: Foram avaliados 38 pacientes cirróticos no pré-operatório de TxF. A média de idade dos pacientes foi de $54,34 \pm 8,18$ anos, com predominância do gênero masculino (68%), a média do MELD e do IMC foram de $20,84 \pm 6,26$ pontos e $27,75 \pm 5,0$ kg/m², respectivamente. Na força muscular respiratória verificou-se que os pacientes apresentaram média de pressão inspiratória máxima (PI_{máx}) 75,89% e pressão expiratória máxima (PE_{máx}) 76,82% do predito. Nas análises de correlações entre as variáveis do estudo verificou-se correlação diretamente proporcional, significativa ($p \leq 0,0001$) e forte entre preensão manual vs força muscular respiratória, moderada entre preensão manual vs capacidade funcional e moderada entre força muscular respiratória vs capacidade funcional.

Conclusão: Os pacientes candidatos a TxF apresentaram correlação positiva entre capacidade funcional, força muscular respiratória e força de preensão palmar. Alterações na força muscular respiratória e de preensão palmar se correlacionaram a redução na capacidade funcional nestes pacientes.

Palavras-chave: *Transplante de fígado; teste de caminhada de seis minutos; força muscular; fisioterapia*

ABSTRACT

Introduction: Liver transplantation (TxF) is the standard procedure recommended for patients with terminal liver disease. Many, while waiting for the TxF present as functional deterioration the decrease in respiratory muscle strength, hand grip strength, and functional capacity. The aim of this study was correlate functional capacity, respiratory muscle strength, and hand grip strength in liver transplant candidates.

Clin Biomed Res. 2022;42(4):313-318

1 Departamento de Fisioterapia,
Faculdade de Medicina de São José
do Rio Preto. São José do Rio Preto,
SP, Brasil.

2 Serviço de Fisioterapia, Hospital
de Base. São José do Rio Preto,
SP, Brasil.

3 Departamento de Fisioterapia, União
das Faculdades dos Grandes Lagos.
São José do Rio Preto, SP, Brasil.

Autor correspondente:

Lucas Lima Ferreira
lucas_lim21@hotmail.com
Departamento de Fisioterapia, União
das Faculdades dos Grandes Lagos
Rua Atílio Luiz Fasanelli, 385, apto. 12
15091-300, São José do Rio Preto,
SP, Brasil.

Methods: This is an observational, prospective, quantitative study. Candidates for TxF who were being treated at the liver transplant unit in a referral hospital in northwest São Paulo participated in the study. The patients were evaluated using: six-minute walk test, manovacuometry, and dynamometry. Pearson's linear correlation test was used for data analysis. Values of $p \leq 0.05$ were considered significant.

Results: A total of 38 cirrhotic patients were evaluated in the preoperative period of TxF. The mean age of the patients was 54.34 ± 8.18 years, with a predominance of males (68%), the mean MELD and BMI were 20.84 ± 6.26 points and 27.75 ± 5.0 kg/m², respectively. Regarding respiratory muscle strength, it was found that patients had a mean maximum inspiratory pressure (PImax) 75.89% and maximum expiratory pressure (PEmax) 76.82% of the predicted. In the analysis of correlations between the study variables, there was a directly proportional, significant ($p \leq 0.0001$) and strong correlation between hand grip vs respiratory muscle strength, moderate between hand grip vs functional capacity and moderate between respiratory muscle strength vs functional capacity.

Conclusion: Candidate patients for TxF showed a positive correlation between functional capacity, respiratory muscle strength, and hand grip strength. Changes in respiratory muscle strength and hand grip was correlated with the reduction in functional capacity in these patients.

Keywords: *Liver transplantation; six-minute walk test; muscle strength; physical therapy*

INTRODUÇÃO

O fígado é o maior órgão sólido do corpo humano e pesa aproximadamente 1,4 quilos, localizado no lado direito do abdômen, abaixo das costelas, tem função importante para a manutenção da vida, como: digestão das gorduras, absorção de vitaminas, produção de substâncias como fatores de coagulação, transformação de proteínas, produção da glicose e transformação de alguns medicamentos¹. Este órgão em disfunção agrava o estado de saúde dos pacientes e piora ao longo do tempo a qualidade de vida na fila de espera².

O transplante de fígado (TxF) é o tratamento indicado para pacientes com doenças do fígado de evolução progressiva, irreversível e terminal, possibilitando maior sobrevida destes indivíduos. Com os avanços na medicina, desenvolvimento de novas técnicas cirúrgicas, anestésica e uso da imunossupressão, atualmente tem se tornado uma opção terapêutica segura e eficiente, promovendo melhora na qualidade e expectativa de vida³.

As indicações de TxF atualmente estão bem estabelecidas e, devendo existir uma seleção daqueles submetidos ao transplante, quando foram esgotados os métodos terapêuticos convencionais. As indicações mais comuns para o TxF são: hepatite B ou C crônica, doença hepática alcoólica, cirrose biliar primária, colangite esclerosante, hepatite autoimune, carcinoma hepatocelular e hepatite fulminante³. Muitas dessas doenças levam a alterações metabólicas e estão associadas à desnutrição, apresentando repercussões negativas nos sistemas musculoesqueléticos e respiratório¹.

Algumas complicações decorrentes da hepatopatia, como a ascite volumosa, alteram a mecânica respiratória que pode levar a desequilíbrio entre complacência e elastância. As alterações pulmonares determinam um padrão ventilatório restritivo, acompanhadas de redução da capacidade vital (CV), volume corrente (VC),

volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) e capacidade residual funcional (CRF)^{4,5}.

Há estudos que relatam perda significativa de massa muscular devido a disfunção hepática, o que leva a prejuízo no sistema muscular, resultando na piora da condição funcional, da força muscular respiratória e da capacidade de exercício. As associações destes fatores interferem negativamente nas atividades de vida diária (AVDs) e na qualidade de vida dos pacientes^{3,6}.

Desta forma, a abordagem fisioterapêutica é fundamental em todas as fases da doença hepática crônica, pois seus principais objetivos são manter e restabelecer a funcionalidade, sendo elementos chave para prevenção das complicações cardiorrespiratória e musculoesquelética, contribuindo para que os pacientes possam ter um retorno precoce às suas AVDs^{5,7}.

A partir do exposto, o objetivo deste estudo foi correlacionar a capacidade funcional, força muscular respiratória e força de preensão palmar em candidatos a transplante de fígado.

MÉTODOS

Estudo observacional, prospectivo e quantitativo. Participaram do estudo pacientes com idade superior ou igual a 18 anos, no período pré-operatório de TxF, enquanto estavam internados na unidade de transplante de fígado do Hospital de Base de São José do Rio Preto – SP. Foram excluídos do estudo os pacientes que não conseguiram realizar os testes e os que apresentavam instabilidade hemodinâmica: frequência cardíaca (FC) > 130 ou < 40 bpm; pressão arterial média (PAM) > 120 ou < 60 mmHg; saturação periférica de oxigênio (SpO₂) < 90%.

A avaliação dos pacientes foi realizada por meio da coleta de dados como: idade, sexo, peso, em quilogramas, estatura, em centímetros, índice de massa corporal (IMC), pela fórmula: peso dividido pela

estatura ao quadrado, e escore *Model for End-stage Liver Disease* (MELD) diretamente do prontuário clínico do paciente. A avaliação dos pacientes foi realizada por meio de três testes: teste de caminhada de seis minutos, manovacuometria e dinamometria.

Teste de caminhada de seis minutos

Alguns testes podem ser úteis para avaliar a capacidade funcional, entre eles o teste de caminhada de seis minutos (TC6) que avalia a resposta do indivíduo ao exercício e propicia uma análise do sistema cardiorrespiratório e metabólico, o que pode representar de forma adequada a capacidade física e funcional em simular suas AVDs⁸.

O teste de caminhada foi realizado segundo as diretrizes do consenso de 2002, da American Thoracic Society⁹. Os pacientes foram informados e orientados a caminhar o mais rápido que conseguiam, sem correr, durante 6 minutos, em um corredor de 30 metros, podendo parar ou diminuir o ritmo caso se sentisse muito cansado, porém deveria voltar a andar assim que possível. Pontos de início foram sinalizados por cones, o paciente deveria ir de um cone até o outro sem parar e a cada um minuto sua FC e a SpO_2 foram medidas e tabeladas. O paciente foi orientado a interromper o teste caso sentisse sensações desconfortáveis como dispneia e sudorese intensa, dor nas pernas e taquicardia intensa¹⁰. Antes de iniciar o teste o paciente permaneceu sentado em repouso para a avaliação dos parâmetros vitais basais. Sinais como FC, pressão arterial (PA), frequência respiratória (FR), SpO_2 , escala de Borg (escala subjetiva da sensação de dispneia e fadiga de membros inferiores), peso e altura foram mensurados e marcados em planilha. Todos os sinais vitais iniciais e escala de Borg foram verificados no sexto minuto e após cinco minutos de descanso e anotadas em planilha.

Manovacuometria

Para avaliar a força muscular respiratória, que reflete a pressão inspiratória (PI) e a pressão expiratória (PE) máximas, utiliza-se a manovacuometria, sendo que estas medidas são preditoras de mortalidade em diversas populações, inclusive no TxF^{5,8}.

A manovacuometria consiste na mensuração das pressões respiratórias estáticas máximas – PImáx (pressão inspiratória máxima) e PEmáx (pressão expiratória máxima) através do manovacuômetro analógico E-150/+150 cmH_2O – Ventcare, que tem como objetivo mensurar a força muscular respiratória. Na PImáx: o paciente realiza uma expiração até alcançar o volume residual, conecta-se a peça bucal na boca do avaliado que realiza um esforço inspiratório máximo. Na PEmáx: paciente realiza uma inspiração até alcançar a capacidade pulmonar total (CPT) e, então, conecta-se a peça bucal enquanto o indivíduo realiza uma expiração máxima. Em ambas as pressões foram

realizadas três medidas, sendo utilizado o maior valor das pressões. Os valores obtidos foram comparados às equações de normalidade – Homens de 20 a 80 anos: $\text{PImáx (cmH}_2\text{O)} = 143 - 0,55 \times \text{idade (anos)}$; $\text{PEmáx (cmH}_2\text{O)} = 268 - 1,03 \times \text{idade (anos)}$. Mulheres de 20 a 80 anos: $\text{PImáx (cmH}_2\text{O)} = 104 - 0,51 \times \text{idade (anos)}$; $\text{PEmáx (cmH}_2\text{O)} = 170 - 0,53 \times \text{idade (anos)}$ ¹¹.

Dinamometria

A dinamometria consiste na medida da força de preensão palmar (FPP), é um importante indicador da força muscular total, a medida ajuda na avaliação da força e no estado nutricional de pacientes pré e pós-cirúrgicos¹². A FPP tem sido investigada, principalmente, por meio da medição da força isométrica máxima que pode ser exercida sobre um dinamômetro, em inúmeros padrões de empunhadura ou pegada. Desta forma foi realizada a dinamometria para avaliação dinâmica da condição física do participante. O equipamento utilizado foi o dinamômetro hand grip digital 130 kg Wct fitness – cinza digital com análise de três preensões bilaterais com descanso de 1 minuto entre cada medição. A posição tida como padrão pelos autores é a recomendada pela ASHT (Associação Americana de Terapeutas da Mão), no qual o indivíduo foi orientado a ficar sentado com o ombro aduzido e em rotação neutra, cotovelo fletido a 90° e antebraço e punho em posição neutra. A medida da FPP foi realizada em ambas as mãos, dominante e não dominante, o método utilizado para cálculo dos valores foi a maior de três tentativas¹³.

A mensuração da FPP se dá por meio do dinamômetro, que tem como função avaliar a força muscular periférica. O desequilíbrio dietético, associado com a inanição do músculo esquelético, tal desequilíbrio entre o estado nutricional, ingestão dietética inadequada, perturbações metabólicas, além de má absorção e perda da massa muscular esquelética, acelera a perda da musculatura de pacientes em lista de espera para TxF, levando à redução da prática de atividades físicas^{14,15}.

Outros autores mostram a importância de avaliar a FPP em pacientes com doenças crônicas, pois as habilidades funcionais, força e massa muscular, estão associadas ao estado nutricional. Visto que os hepatopatas crônicos apresentam um desequilíbrio dietético entre ingestão inadequada, má absorção e perda de massa muscular^{14,16}.

Aspectos éticos

Todos os procedimentos do estudo foram realizados na enfermaria da unidade de transplante de fígado, durante os meses de março a agosto de 2019. Todos os pacientes foram informados sobre os objetivos e procedimentos da pesquisa e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

O projeto de pesquisa CAAE: E21612919.4.0000.5415 foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (CEP/FAMERP), parecer número 3705326.

Análise estatística

As variáveis categóricas foram apresentadas por frequência absoluta (n) e relativa (%). As variáveis quantitativas foram apresentadas por média e desvio padrão. Para correlacionar as variáveis foram utilizadas o teste de correlação linear de Pearson. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significantes.

RESULTADOS

Foram avaliados 38 pacientes cirróticos no período pré-operatório de TxF. A média de idade dos pacientes foi de $54,34 \pm 8,18$ anos, 26 (68%) pacientes eram do sexo masculino, a média do escore MELD foi de $20,84 \pm 6,26$ e o IMC médio $27,75 \pm 5,0$ kg/m², respectivamente (Tabela 1).

Tabela 1: Características sociodemográficas, antropométricas e clínicas dos pacientes.

Variável	Média $\pm$ desvio-padrão	n (%)
Idade (anos)	$54,34 \pm 8,18$	—
Sexo		
Masculino	—	26 (68)
Feminino	—	12 (32)
Peso (kg)	$78,77 \pm 14,7$	—
Altura (m)	$1,68 \pm 0,1$	—
IMC (kg/m ²)	$27,75 \pm 5,0$	—
MELD	$20,84 \pm 6,26$	—

IMC: Índice de massa corporal; MELD: Model for end-stage liver disease.

Em relação a força muscular respiratória, verificou-se que os pacientes apresentaram PImáx média de 75,89% do predito, PEmáx média de 76,82% do predito. Na dinamometria, verificou-se preensão palmar direita média de 28,29 kgf e esquerda de 27,53 kgf. Na capacidade funcional, verificou-se distância média de 63,17% do predito (Tabela 2).

Tabela 2: Força muscular respiratória e periférica e capacidade funcional dos pacientes.

Variável	Média $\pm$ desvio-padrão
PImáx (cmH ₂ O)	$-80,63 \pm 29,1$
PImáx (% predito)	$75,89 \pm 22,5$
PEmáx (cmH ₂ O)	$83,78 \pm 30,1$
PEmáx (% predito)	$76,82 \pm 22,6$
Preensão palmar direita (kgf)	$28,29 \pm 9,5$
Preensão palmar esquerda (kgf)	$27,53 \pm 8,8$
TC6min (m)	$354,47 \pm 216,9$
TC6min (% predito)	$63,17 \pm 37,2$

PImáx: Pressão inspiratória máxima; PEmáx: Pressão expiratória máxima; TC6min: Teste de caminhada de 6 minutos.

Nas análises de correlações entre as variáveis do estudo verificou-se correlação diretamente proporcional e extremamente significativa ($p \leq 0,0001$) entre preensão palmar vs força muscular respiratória, preensão palmar vs capacidade funcional e força muscular respiratória vs capacidade funcional (Tabela 3).

Tabela 3: Correlação entre força muscular respiratória, dinamometria e capacidade funcional nos pacientes cirróticos.

Correlações	r-valor	p-valor*
Preensão palmar direita vs PImáx	0,7	<0,0001
Preensão palmar esquerda vs PImáx	0,6	<0,0001
Preensão palmar direita vs PEmáx	0,7	<0,0001
Preensão palmar esquerda vs PEmáx	0,7	<0,0001
Preensão palmar direita vs TC6min	0,5	0,0004
Preensão palmar esquerda vs TC6min	0,5	0,0001
PImáx vs TC6 min	0,6	<0,0001
PEmáx vs TC6min	0,5	0,0005

PImáx: Pressão inspiratória máxima; PEmáx: Pressão expiratória máxima; TC6min: Teste de caminhada de 6 minutos; *Teste de correlação linear de Pearson.

DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo demonstraram a presença de déficit na capacidade funcional de pacientes candidatos a transplante hepático, fato verificado pelo percentual do predito obtido no teste desta variável. Além disso, este estudo demonstrou correlação positiva e significativa entre força muscular respiratória, FPP e capacidade funcional nestes pacientes. Dessa forma, pode-se inferir que alterações na força muscular respiratória e periférica resultaram na redução da capacidade funcional destes pacientes.

Os resultados da correlação entre FPP e força muscular respiratória demonstraram significância estatística, isso mostra que quanto maior a força de preensão palmar maior a força muscular respiratória de acordo com a idade e sexo e vice-versa. Carvalho et al.⁴ compararam a força dos músculos respiratórios e FPP em pacientes em lista de espera para TxF e verificaram que as variáveis apresentaram-se baixas em relação aos valores preditos, de acordo com peso e idade. Os pacientes foram divididos em grupo A – pacientes que morreram na lista de espera e grupo B – pacientes que sobreviveram até o TxF. As PImax dos grupos A e B foram $65,7 \pm 28$ vs $77,5 \pm 33,8$ cmH₂O ($p = 0,04$), já as PEmax dos grupos A e B foram $72,9 \pm 32,9$ vs $84,4 \pm 33,1$ cmH₂O ($p = 0,07$), respectivamente. As FPP das mãos esquerda e direita dos grupos A e B foram $18,5 \pm 8,1$ e $21,5 \pm 10,5$ kg ($p = 0,08$), $20,2 \pm 9,7$ e $23,5 \pm 12,5$ kg ($p = 0,10$), respectivamente. Verificou-se similaridade entre os valores de PImáx, PEmáx e FPP do estudo de Carvalho et al.⁴ em comparação ao presente

estudo, com exceção apenas para Plmáx do grupo A do estudo citado. Contudo, metodologicamente os estudos não são comparáveis, pois Carvalho et al.⁴ não correlacionaram FPP e força muscular respiratória.

Acredita-se que o paciente com cirrose hepática e ascite tenha uma desvantagem mecânica do músculo diafragma o que poderá interferir no comprimento-tensão do músculo e, conseqüentemente, na força muscular respiratória. A FPP é um importante indicador de declínio do status nutricional e também um bom indicador da capacidade funcional e tem sido utilizada em diversas situações clínicas como para correlacionar índices de mortalidade em pacientes na lista de espera para o TxF¹⁷. Pelo exposto acima, fica clara a importância e a necessidade de avaliação e monitoramento dessas duas variáveis físicas em pacientes que aguardam o TxF, pois as mesmas podem ser utilizadas como marcadores prognósticos nessa população.

Neste estudo a correlação entre a força muscular respiratória e o TC6 atingiram significância estatística, assim como o estudo de Pereira et al.¹⁸, que comparou e correlacionou a força muscular respiratória e a capacidade funcional dos candidatos ao TxF com Child-Pugh Score classe B ou C. Os autores observaram que Child B apresentaram maiores valores de Plmáx, distância caminhada no TC6 e correlação positiva entre a Plmáx e o TC6. Esses achados corroboram com o presente estudo que tange a correlação positiva entre Plmáx e TC6 e pode ser explicado pelas complicações decorrentes do avanço da doença hepática como perda de massa magra, ascite e encefalopatia hepática.

Alguns estudos^{4,19,20} verificaram que indivíduos com maior mortalidade na lista de espera para o transplante hepático apresentavam Plmáx menor que o grupo controle. A deterioração clínica desses pacientes também se reflete na piora da força muscular respiratória, e existe correlação entre ela, a capacidade de exercício e a condição funcional, o que pode indicar um prejuízo muscular global⁴.

Em relação à condição funcional, os resultados demonstraram prejuízo para os indivíduos cirróticos, verificaram que candidatos ao transplante hepático que caminhavam menos de 250 metros no TC6m, apresentavam uma mortalidade maior do que aqueles que caminhavam mais do que 350 metros. Além disso, o avanço da doença hepática, com piora clínica dos pacientes, evidenciada pelo Child-Pugh score, interfere na distância percorrida no TC6m²¹.

A identificação da correlação entre FPP e TC6 identificadas nesse estudo foi significativa, pode se dar ao fato de que a presença de perda de massa muscular é uma comorbidade frequente tanto em pacientes com insuficiência cardíaca quanto em pacientes com hepatopatia crônica. De acordo com o estudo²² a menor força muscular, capacidade de exercício reduzida e menor fração de ejeção do

ventrículo esquerdo está associada a perda de massa muscular esquelética, alterações metabólicas nos músculos esqueléticos e lesões microvasculares dos pulmões podendo comprometer a capacidade de exercício dos pacientes após o transplante cardíaco e de fígado²³.

Os principais fatores limitantes da capacidade de exercício são definidos a níveis periféricos, e que o descondicionamento por si só não parece ser um fator limitante para a capacidade de exercício anos após o transplante^{24,25}.

A capacidade funcional avaliada pelo TC6 mostrou distância média percorrida de 354 metros (63% do previsto). A distância percorrida no TC6 além de avaliar o desempenho físico pode servir como indicador de prognóstico em pacientes portadores de disfunções hepáticas²⁶. Além disso, distâncias percorridas inferiores a 250 metros no TC6 estão relacionadas com um aumento significativo do risco de morte na lista de espera para o transplante²¹.

A perda gradativa da força muscular deve-se à progressividade da doença e está relacionada aos hábitos de vida de cada indivíduo. O tempo de espera pelo transplante favorece também o aparecimento de condições mórbidas decorrentes da inatividade física. Valores de preensão palmar inferiores a 85% dos valores previstos para normalidade apontam possíveis complicações pós-operatórias. Estudos afirmam que pacientes cirróticos, apresentam diminuição da massa muscular e inatividade física devido à dificuldade de dinamismo decorrente da ascite e por recorrentes hospitalizações e infecções^{4,17-22,24,26,27}.

Dessa forma os pacientes em lista de espera para transplante de fígado, apresentam-se atrofizados, com fraqueza muscular, que proporciona o descondicionamento físico, expresso por redução da capacidade aeróbica, força muscular e da resistência muscular²⁸. A redução da capacidade física no paciente pré-transplante de fígado afeta o desempenho para as atividades da vida diária e, conseqüentemente, a qualidade de vida²⁹.

As limitações do presente estudo incluem o reduzido tamanho amostral, a ausência de cálculo amostral, o que inviabiliza extrapolar os resultados encontrados, a ausência de acompanhamento ou *follow-up* dos pacientes incluídos para analisar em que momento a capacidade funcional, a FPP e a força muscular respiratória recuperaram seus valores basais e a ausência de identificação de desfechos como taxa de complicações e mortalidade pós-transplante.

Os pacientes cirróticos candidatos a transplante de fígado deste estudo apresentaram correlação positiva entre capacidade funcional, força muscular respiratória e força de preensão palmar. Dessa forma, verificou-se que alterações na força muscular respiratória e força de preensão palmar se correlacionaram a redução na capacidade funcional nestes pacientes.

REFERÊNCIAS

- Galant LH, Forgiarini LA Jr, Dias AS, Marroni CA. Condição funcional, força muscular respiratória e qualidade de vida em pacientes cirróticos. *Braz J Phys Ther.* 2012;16(1):30-4.
- Pereira JLF, Galant LH, Garcia E, Rosa LHT, Brandão ABM, Marroni CA. Suporte ventilatório e tempo de hospitalização após transplante hepático em cirróticos com síndrome hepatopulmonar. *Einstein (Sao Paulo).* 2017;15(3):322-6.
- Pereira CS, Carvalho AT, Bosco AD, Forgiarini LA Jr. Escala Perme como preditor de funcionalidade e complicações após a alta da unidade de terapia intensiva em pacientes submetidos a transplante hepático. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2019;31(1):57-62.
- Carvalho EM, Isern MRM, Lima PA, Machado CS, Biagini AP, Massarollo PCB. Muscle strength and mortality while on a liver transplant waiting list. *Braz J Phys Ther.* 2008;12(3):235-40.
- Prudente GFG, Pessoa GS, Ferreira SRR, Nunes NP, Bravo LG, Macena RHM, et al. Atuação fisioterapêutica no transplante hepático: revisão bibliográfica narrativa e integrativa. *UNOPAR Cient Cienc Biol Saude.* 2015;17(1):51-5.
- Pereira JLF, Galant LH, Garcia E, Brandão ABM, Marroni CA. Exercise capacity of cirrhotic patients with hepatopulmonary syndrome. *Ann Hepatol.* 2015;14(3):361-8.
- Sarmiento GJV, Vega JM, Lopes NS. *Fisioterapia em UTI.* São Paulo: Atheneu; 2010.
- Cavenaghi OM. *Análise do teste de caminhada de seis minutos e sua correlação com os escores Child e MELD em candidatos a transplante de fígado* [dissertação]. São José do Rio Preto: Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto; 2015.
- ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):111-7.
- Olsson LG, Swedberg K, Clark AL, Witte KK, Cleland JGF. Six minute corridor walk test as an outcome measure for the assessment of treatment in randomized, blinded intervention trials of chronic heart failure: a systematic review. *Eur Heart J.* 2005;26(8):778-93.
- Souza RB. Pressões respiratórias estáticas máximas. *J Pneumol.* 2002;28(Supl 3):S155-65.
- Geraldes AAR, Oliveira ARM, Albuquerque RB, Carvalho JM, Farinatti PTV. A força de preensão manual é boa preditora do desempenho funcional de idosos frágeis: um estudo correlacional múltiplo. *Rev Bras Med Esporte.* 2008;14(1):12-6.
- Martin FG, Nebuloni CC, Najas MS. Correlação entre estado nutricional e força de preensão palmar em idosos. *Rev Bras Geriatr Gerontol.* 2012;15(3):493-504.
- Ferreira LG, Santos LF, Anastácio LR, Lima AS, Correia MITD. Resting energy expenditure, body composition, and dietary intake: a longitudinal study before and after liver transplantation. *Transplantation.* 2013;96(6):579-85.
- Rodrigues DO, Ueno E, Theis G, Ramos SAA, Azevedo LC. Estado nutricional de pacientes submetidos ao transplante de fígado. *Braspen J.* 2019;34(1):70-6.
- Ferraz-Neto BH, Zurstrassen MPVC, Hidalgo R, Meira-Filho SP, Rezende MB, Paes AT, et al. Analysis of liver transplantation outcome in patients with MELD Score > or = 30. *Transplant Proc.* 2008;40(3):797-9.
- von Haehling S, Lainscak M, Doehner W, Ponikowski P, Rosano G, Jordan J, et al. Diabetes mellitus, cachexia and obesity in heart failure: rationale and design of the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF). *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2010;1(2):187-94.
- Pereira JLF, Figueiredo TCM, Galant LH, Forgiarini LA Jr, Marroni CA, Monteiro MB, et al. Functional capacity and respiratory muscle strenght of candidates to hepatic transplant. *Rev Bras Med Esporte.* 2011;17(5):315-8.
- Machado CS, Massarollo PCB, Carvalho EM, Isern MRM, Lima PA, Mies S, et al. Efeito da força da musculatura respiratória pré-operatória no resultado do transplante de fígado. *Braz J Transplant.* 2008;11(3):948-53.
- Limongi V, Cestaro EJ, Veloso-Guedes CA, Rosalen ST, Silva AMO, Boin IFSF. Relação entre a força da musculatura respiratória e capacidade vital na mortalidade em lista de espera e no pós-operatório do transplante de fígado. *Braz J Transplant.* 2011;14(4):1594-7.
- Carey EJ, Steidley DE, Aqel BA, Byrne TJ, Mekeel KL, Rakela J, et al. Six-minute walk distance predicts mortality in liver transplant candidates. *Liver Transpl.* 2010;16(12):1373-8.
- Hsieh PL, Wu YT, Chao WJ. Effects of exercise training in heart transplant recipients: a meta-analysis. *Cardiology.* 2011;120(1):27-35.
- Pereira JLF. *Capacidade de exercício em cirróticos com e sem síndrome hepatopulmonar* [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal de Ciências da Saude de Porto Alegre; 2014.
- Nytrøen K, Gullestad L. Exercise after heart transplantation: an overview. *World J Transplant.* 2013;3(4):78-90.
- Fernandes LCBC. *Avaliação da massa e força muscular em pacientes no pré e pós-transplante cardíaco* [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2015.
- Epstein SK, Freeman RB, Khayat A, Unterborn JN, Pratt DS, Kaplan MM. Aerobic capacity is associated with 100-day outcome after hepatic transplantation. *Liver Transpl.* 2004;10(3):418-24.
- Figueiredo FA, Dickson ER, Pasha TM, Porayko MK, Therneau TM, Malinchoc M, et al. Utility of standard nutritional parameters in detecting body cell mass depletion in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl.* 2000;6(5):575-81.
- Pereira JLF. *Capacidade de exercício em cirróticos com e sem síndrome hepatopulmonar* [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal de Ciências da Saude de Porto Alegre; 2014.
- Leitão AVA, Castro CLN, Basile TM, Souza THS, Bráulio VB. Avaliação da capacidade física e do estado nutricional em candidatos ao transplante hepático. *Rev Assoc Med Bras.* 2003;49(4):424-8.

Recebido: 12 abr, 2022

Aceito: 10 jul, 2022

IMPACTO DA UNITARIZAÇÃO DE CEFTAZIDIMA + AVIBACTAM EM UM HOSPITAL PÚBLICO UNIVERSITÁRIO DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19

IMPACT OF CEFTAZIDIME + AVIBACTAM UNITARIZATION IN A UNIVERSITY PUBLIC HOSPITAL DURING THE COVID-19 PANDEMIC

Carlos Alberto Yasin Wayhs¹ , Edlus Colares da Silva¹ 

RESUMO

Introdução: A pandemia de COVID-19 fez aumentar a demanda de medicamentos utilizados em hospitais, como a Cefotazidima + Avibactam. Nesse contexto, a Central de Misturas Intravenosas (CMIV) de um hospital público universitário passou a unitarizar as doses prescritas. O objetivo deste trabalho foi avaliar o impacto da unitarização no consumo deste antibacteriano de alto custo em um hospital público universitário.

Métodos: Trata-se de uma análise farmacoeconômica de custos diretos, sobre a utilização de frascos-ampola de Cefotazidima + Avibactam no período de 01/07/2020 a 31/05/2021. Foram unitarizadas todas as doses que correspondiam a uma fração da dose total do frasco-ampola, em Cabine de Segurança Biológica classe II B2. Os frascos-ampola foram utilizados à exaustão, através do compartilhamento e organização dos horários de manipulação.

Resultados: O número total de preparos realizados pela CMIV do referido hospital no período foi de 837. O consumo projetado sem a centralização dos preparos seria de 837 (um frasco por dose). Entretanto, o consumo real foi de 437 frascos. A eficiência de unitarização foi de 101%, com economia real de 400 frascos (R\$ 244.832,00) para a instituição.

Conclusão: A pandemia de COVID-19 sobrecarregou os sistemas de saúde do mundo todo, sendo que a atuação farmacêutica foi fundamental para garantir o acesso aos medicamentos essenciais. A CMIV assumiu a unitarização da Cefotazidima + Avibactam, antibiótico em risco de desabastecimento, gerando um consumo 47,8% menor, contribuindo para o acesso deste medicamento de forma ininterrupta durante os 11 meses avaliados na referida instituição.

Palavras-chave: *Farmacoeconomia; cefotazidima + avibactam; compartilhamento de frascos; unitarização*

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 pandemic has increased the demand for drugs used in hospitals, such as Cefotazidime + Avibactam. In this context, the Central of Intravenous Admixtures (CMIV) of a public university hospital started to unitarize the prescribed doses. The objective of this study was to evaluate the impact of unitarization on the consumption of this high-cost antibacterial in a public university hospital.

Methods: This is a pharmacoeconomic analysis of direct costs, on the Cefotazidime + Avibactam vials use, in the period from 07/01/2020 to 05/31/2021. All doses that corresponded to a fraction of the entire vial were unitarized in a Class II B2 Biological Safety Cabin. The vials were used to exhaustion, by sharing them, and organizing the manipulation schedules.

Results: The total number of preparations made by the CMIV of that hospital in the period was 837 doses. The projected consumption would be 837 vials (one vial per

Clin Biomed Res. 2022;42(4):319-324

1 Central de Misturas Intravenosas, Serviço de Farmácia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil.

Autor correspondente:

Carlos Alberto Yasin Wayhs
cwayhs@hcupa.edu.br
Central de Misturas Intravenosas, Serviço de Farmácia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350
90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.

dose). However, the actual consumption was 437 vials. The unitarization efficiency was of 101%, with real savings of 400 vials (R\$ 244,832.00) for the institution.

Conclusion: COVID-19 pandemic has overburdened health systems around the world, and pharmaceutical actions have been fundamental to guaranteeing access to essential medicines. CMIV took over the unitarization of Ceftazidime + Avibactam, an antibiotic at risk of shortages, leading to a 47.8% lower consumption, contributing to uninterrupted access to this drug during the 11 months evaluated at that institution.

Keywords: *Pharmacoeconomics; ceftazidime + avibactam; sharing bottles; unitarization*

INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma infecção respiratória aguda causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, potencialmente grave, de elevada transmissibilidade e de distribuição global¹. Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), até o dia 11 de fevereiro de 2022, cerca de 405 milhões de casos de COVID-19 foram confirmados no mundo, com mais de 5 milhões de mortes notificadas². No Brasil, no mesmo período, foram confirmados mais de 26 milhões de casos e com 635 mil mortes².

Uma das principais preocupações das autoridades de saúde em relação a esta pandemia foi o aumento das taxas de internações, principalmente em unidades de terapia intensiva. Em muitos países, incluindo o Brasil, os hospitais atingiram rapidamente 100% de ocupação, levando a implicações significativas nos serviços hospitalares e comprometendo a força de trabalho dos profissionais de saúde^{3,4}. Esse fato forçou os hospitais a se concentrarem em aumentar a capacidade de leitos, ajustar a infraestrutura e realocar recursos humanos e equipamentos⁵.

As farmácias hospitalares precisaram se reorganizar e concentrar suas atividades na crise de saúde. Planos de emergência e apoio para o gerenciamento dos potenciais impactos do COVID-19 nos serviços de farmácia hospitalar foram formulados pela comunidade farmacêutica em todo o mundo^{6,7}, uma vez que esta pandemia ameaçou toda a cadeia de suprimentos global, especialmente a ligada aos produtos para a saúde e medicamentos^{8,9}. Ocorreram diversas interrupções, com a redução e, até mesmo, falta de estoques de insumos estratégicos e dispositivos médicos, independentemente dos recursos financeiros disponíveis^{5,6}.

Um dos medicamentos que teve a sua cadeia de fornecimento ameaçada durante a pandemia da COVID-19 foi a Ceftazidima + Avibactam. Devido ao alto custo desse antibiótico, associado ao risco iminente de desabastecimento, a Central de Misturas Intravenosas (CMIV) passou a unitarizar as doses prescritas em um hospital público universitário. Ressalta-se, que a regulamentação da unitarização de medicamentos ocorre através da RDC nº 67 de 8 de outubro de 2007, que dispõe sobre as boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácias, no anexo VI,

que define as boas práticas para preparação de dose unitária e unitarização de doses de medicamento em serviços de saúde¹⁰. Por tratar-se de um medicamento administrado por via endovenosa, a unitarização da Ceftazidima + Avibactam, também precisa atender às disposições do Anexo IV desta mesma resolução da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que dispõe sobre as boas práticas de manipulação de produtos estéreis em farmácias¹⁰.

A unitarização de doses de medicamento é o procedimento efetuado sob responsabilidade e orientação do farmacêutico, incluindo fracionamento, subdivisão de forma farmacêutica ou transformação/derivação em doses previamente selecionadas, desde que se destinem à elaboração de doses unitarizadas e estáveis por período e condições definidas, visando atender às necessidades terapêuticas exclusivas de pacientes em atendimento nos serviços de saúde¹⁰. Desta forma, o objetivo deste trabalho foi avaliar o impacto da unitarização de Ceftazidima + Avibactam em um hospital público universitário durante a pandemia de COVID-19.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de análise farmacoeconômica retrospectiva de custos diretos, sobre a utilização de frascos-ampola de Ceftazidima + Avibactam no período de 01/07/2020 a 31/05/2021. Foram unitarizadas pela CMIV todas as doses fracionadas deste medicamento prescrito em um hospital público universitário. Esta instituição de saúde possui cerca de 850 leitos de internação e é considerada de alta complexidade.

A CMIV faz parte do Serviço de Farmácia, sendo a área responsável pela manipulação e dispensação de quimioterápicos antineoplásicos (parenterais e orais), bem como de outros medicamentos injetáveis de alto custo, como imunossuppressores, antifúngicos e antibióticos, além de alguns anestésicos e anticoagulantes padronizados pela instituição. Estes medicamentos são manipulados em cabines de segurança biológica em áreas devidamente classificadas e com controles microbiológicos (superfície, ambiente e manipuladores). Dessa forma, a CMIV preparou todas as doses fracionadas do medicamento em estudo, ou seja, doses diferentes de 2,5 gramas (g), através da organização dos horários de manipulação, da unitarização das doses

prescritas e do aproveitamento e compartilhamento das sobras.

As doses foram preparadas em Cabine de Segurança Biológica, classe II B2 (Aeroglass, Brasil), classificada com ISO 5, instalada em sala classificada com ISO 7¹¹. Utilizaram-se frascos-ampola da associação Ceftriaxona (2 g) + Avibactam (0,5 g) (Wyeth, Brasil), soluções injetáveis de 50 mL de cloreto de sódio 0,9% (Baxter e BBraun, Brasil), seringas (Terumo e BD, Brasil) e agulhas (BD, Brasil). As doses foram manipuladas por farmacêuticos e profissionais assistenciais III aptos para manipulação de injetáveis, utilizando técnica asséptica.

Cada frasco-ampola contendo Ceftriaxona (2 g) + Avibactam (0,5 g) foi reconstituído com 10 mL de água para injetáveis, resultando em uma solução com aproximadamente 167 mg/mL de Ceftriaxona. Após a reconstituição, a solução do medicamento deve ser utilizada imediatamente e as sobras precisam ser descartadas. Desse modo, o volume correspondente à dose do paciente foi transferido, de forma asséptica, para uma bolsa contendo 50 mL de solução fisiológica de cloreto de sódio a 0,9%. A dose diluída em solução fisiológica possui estabilidade físico-química de 24 horas (h), sob refrigeração (2 a 8°C). Os preparos das doses foram concentrados no turno da tarde, buscando atender aos apazamentos a partir das 16 horas. Os frascos de medicamento empregados nas produções diárias foram utilizados à exaustão. As sobras de medicamento reconstituído foram adicionadas em bolsas de solução fisiológica, visando seu aproveitamento para uma próxima dose, dentro das 24 h de estabilidade da solução sob refrigeração.

Os dados referentes às doses atendidas neste estudo foram obtidos através de *query* solicitada à Coordenadoria de Gestão da Tecnologia da Informação e Comunicação (CGTIC) da instituição, através do chamado número 329.960, em 17/06/2021. Os filtros utilizados foram: período (01/01/2020 a 31/05/2021), Farmácia 176 (CMIV) e medicamento (Ceftriaxona + Avibactam). Os resultados foram disponibilizados em planilha Microsoft Office Excel® 2013, agrupados nas colunas Data, Nome do Medicamento e Dose Prescrita. Não foi solicitada a identificação de pacientes.

Os dados de consumo de frascos-ampola do medicamento pela CMIV foram obtidos por consulta ao sistema de controle de estoque da instituição, utilizando-se o mesmo período da *query*. Foi aplicada análise estatística descritiva nos dados obtidos com as ferramentas de cálculo do Microsoft Office Excel® 2013. Este trabalho não foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da referida instituição, uma vez que a pesquisa não envolveu seres humanos e foi realizada apenas a análise do consumo dos frascos por dose prescrita.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A pandemia de COVID-19 sobrecarregou os sistemas de saúde em todo o mundo, e a atuação farmacêutica foi fundamental para garantir o acesso aos medicamentos essenciais. A CMIV desta instituição assumiu a unitarização da Ceftriaxona + Avibactam, um antibiótico em risco de desabastecimento. Neste caso, a unitarização das doses fracionadas resultou na redução de 47,8% no consumo durante os 11 meses avaliados, promovendo o uso racional de medicamentos, otimizando a farmacoterapia e contribuindo para o acesso deste medicamento de forma ininterrupta.

Para exercer este processo, o serviço de saúde deve possuir infraestrutura adequada às operações correspondentes, dispondo de todos os equipamentos e materiais de forma organizada, objetivando evitar os riscos de contaminação, misturas ou trocas de medicamentos, sem prejuízo das demais normas sanitárias vigentes. Além disso, cabe ao farmacêutico efetuar os respectivos registros de forma a garantir a rastreabilidade dos produtos e procedimentos realizados.

Dentre os requisitos de infraestrutura adequados às operações de unitarização de doses de medicamentos, o serviço de saúde deve possuir cabine de segurança biológica em áreas devidamente classificadas e com controles microbiológicos. A CMIV desta instituição atendeu aos requisitos necessários, sendo que a unitarização do medicamento foi executada em cabine de segurança biológica classe II B2, minimizando a exposição do operador, do produto e do ambiente.

Foram preparadas as doses fracionadas do medicamento Ceftriaxona + Avibactam, ou seja, todas as doses diferentes de 2,5 g. Os esquemas de doses prescritos variaram entre “a cada 24 h”, “de 12 em 12 h” e “de 8 em 8 h”, equivalentes a uma, duas e três vezes ao dia, respectivamente. As doses prescritas variaram entre 0,5 g e 1,5 g. O número total de preparos do medicamento no período do estudo foi de 837.

O consumo projetado sem unitarização, obtido através da extrapolação do número de frascos-ampola inteiros necessários para o preparo de cada dose prescrita na instituição, seria de 837 (um frasco por dose). Através da organização dos horários da unitarização das doses prescritas, baseado no apazamento alinhado junto as equipes de enfermagem, do aproveitamento e compartilhamento das sobras do medicamento, houve uma economia real de 400 frascos, correspondendo a R\$ 244.832,00, durante o período do estudo (Figura 1). Cabe ressaltar que o valor unitário de R\$ 612,08, utilizado para cálculo da economia gerada, foi baseado no preço registrado no período do estudo por processos licitatórios na modalidade pregão (negociação pautada pelo menor preço), onde o valor praticado pela instituição pública pode ser significativamente inferior ao negociado pelas instituições privadas.

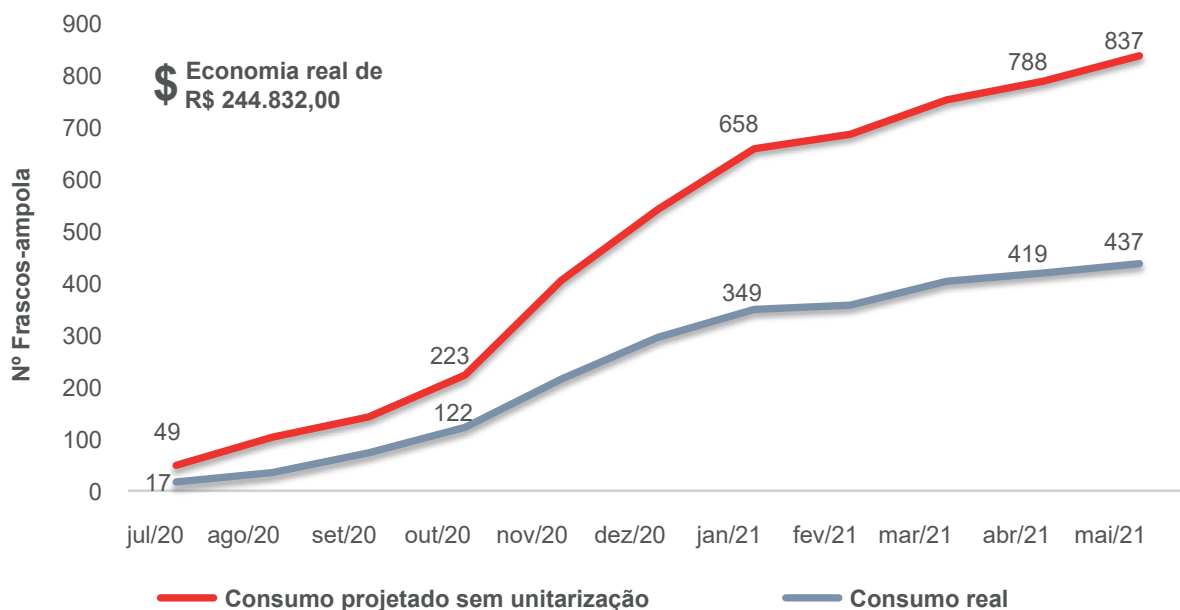


Figura 1: Consumo projetado de frascos ampola sem unitarização, consumo real e impacto financeiro da unitarização de Ceftazidima + Avibactam pela Central de Misturas Intravenosas em um hospital público universitário de Porto Alegre, no período de 1 de julho de 2020 a 31 de maio de 2021.

Além disso, a eficiência do processo de unitarização de Ceftazidima + Avibactam pela CMIV deste hospital público universitário durante o período do estudo foi de 101%. O consumo ideal, obtido somando-se todas as doses fracionadas prescritas e dividindo-se pela dose do frasco-ampola inteiro, seria de 440 frascos. Entretanto, o consumo real foi de 437 frascos. A diferença pode ser justificada porque algumas vezes, após o medicamento ser prescrito e unitarizado, ele é estornado, por alguma intercorrência clínica do paciente ou, até mesmo, por suspensão do tratamento. Desta forma, é possível que a CMIV, sob a responsabilidade e orientação do farmacêutico, proceda o reaproveitamento dessas doses, desde que atendam às condições de armazenamento e estabilidade preconizadas.

Neste caso, há um risco de desperdício de algumas doses unitarizadas, já que a manipulação realizada pela CMIV é sempre previamente executada ao horário do aprazamento acordado com a equipe de enfermagem. O fluxo do processo de unitarização de doses fracionadas de medicamentos prescritos requer bastante atenção das equipes multiprofissionais envolvidas, especialmente em um hospital de alta complexidade como o deste estudo.

Para que os estornos sejam realizados o mais breve possível, a CMIV precisa contar com o apoio dos farmacêuticos hospitalares das seções de gerenciamento e logística de medicamentos e de farmácia clínica, assim como das equipes de enfermagem, para garantir o reaproveitamento, desde

que estáveis por período e condições definidas. Além disso, diante do cenário apresentado, evidenciou-se que o estabelecimento de padronização dos horários de aprazamento junto as equipes clínico-assistenciais são fundamentais para que o processo seja eficiente.

O presente estudo apresenta algumas limitações por utilizar dados retrospectivos, como os fornecidos pela CGTIC do referido hospital universitário. Os dados referentes ao consumo de frascos-ampola do medicamento foram obtidos por consulta ao sistema de controle de estoque da instituição, o que também é uma fragilidade em relação à movimentação, bem como dos registros hospitalares, devido ao fato que diferentes profissionais têm acesso a esta ferramenta. Há também a possibilidade de que certas doses unitarizadas dispensadas, tenham sido perdidas sem serem registradas e estornadas à CMIV, podendo ter sido desprezadas diretamente nas diversas unidades de internação da instituição, sem que a seção tenha sido informada.

Por outro lado, evidências da literatura científica corroboram que o processo de unitarização de doses fracionadas de medicamentos garante maior eficiência e segurança ao paciente, pois não requer manipulação do medicamento pela equipe de enfermagem¹²⁻¹⁴, reduzindo o tempo utilizado por estes profissionais no preparo de medicamentos, proporcionando maior disponibilidade para a assistência¹⁵, diminuindo erros associados aos medicamentos^{13,14,16,17} e reduzindo custos^{13,18}. Através desse processo, é realizada a distribuição ordenada dos medicamentos prontos,

mediante a uma prescrição médica que é avaliada e validada pelo farmacêutico e, então, distribuídas por um período de 24 horas para serem administradas diretamente ao paciente^{14,19}, aumentando a rastreabilidade deste processo^{12,14,15}. Assim, esse sistema possui outros fatores positivos como a diminuição do estoque nas unidades assistenciais e perdas relacionadas a desvios; prazo de validade e falta de identificação; otimização das devoluções à farmácia (estornos); promoção da participação ativa do farmacêutico clínico na equipe assistencial; aumento de segurança na administração do medicamento certo, na dose e horário correspondente^{14,19}; maior garantia no controle de infecção hospitalar pelas preparações das doses de droga mais assépticas^{13,18,19}.

Portanto, foi possível avaliar o impacto da unitarização de Ceftriaxona + Avibactam em um hospital público universitário durante a pandemia

de COVID-19. Com base nos resultados pode-se concluir que a unitarização de doses injetáveis pela CMIV confere segurança e economia, promovendo o uso racional de medicamentos. Diante deste cenário, investir nesta seção no pós-pandemia, com mais equipamentos e profissionais capacitados, visando ampliar o leque e a quantidade de medicamentos unitarizados, principalmente aqueles de alto custo e alta vigilância, pode trazer ainda mais economia a curto e médio prazo para a instituição, além de tornar o processo mais seguro, desonerando as equipes de enfermagem, melhorando a rastreabilidade do processo e proporcionando maior segurança ao paciente.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

1. *O que é a Covid-19?* [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2021 [citado em 13 fev 2022]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/o-que-e-o-coronavirus>
2. World Health Organization. *WHO coronavirus (COVID-19) dashboard* [Internet]. Geneva: WHO; [citado em 13 fev 2022]. Disponível em: <https://covid19.who.int/>.
3. 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(6):e00115320.
4. Barrasa H, Rello J, Tejada S, Martín A, Balziskueta G, Vinuesa C, et al. SARS-CoV-2 in Spanish intensive care units: early experience with 15-day survival in Vitoria. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2020;39(5):553-61.
5. Zhang J, Lu X, Jin Y, Zheng ZJ. Hospitals' responsibility in response to the threat of infectious disease outbreak in the context of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: implications for low- and middle-income countries. *Glob Health J*. 2020;4(4):113-7.
6. Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar. Câmara Técnica Cuidado Farmacêutico no Enfrentamento da COVID-19. *Plano de contingência em diversos cenários farmacêuticos no âmbito da pandemia por COVID-19* [Internet]. São Paulo: Sbrafh; 2020 [citado em 13 fev 2022]. Disponível em: <http://www.sbrafh.org.br/inicial/wp-content/uploads/2020/05/CT-Covid-19-1-1.pdf>
7. International Pharmaceutical Federation. *COVID-19: guidelines for pharmacists and the pharmacy workforce* [Internet]. The Hague: FIP; 2020 [citado em 13 fev 2022]. Disponível em: <https://www.fip.org/files/content/priority-areas/coronavirus/COVID-19-Guidelines-for-pharmacists-and-the-pharmacy-workforce.pdf>
8. Newton PN, Bond KC. COVID-19 and risks to the supply and quality of tests, drugs, and vaccines. *Lancet Glob Heal*. 2020;8(6):e754-5.
9. Pessanha CM, Meireles IB, Coura C, Souza JB, Peregrino AAF, Silva RCL. Impacto orçamentário da incorporação da claritromicina no tratamento de infecção respiratória associada à COVID-19. *Global Academic Nursing Journal*. 2021;2(Spe 2):e107.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007: dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias* [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2007 [citado em 13 fev 2022]. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_67_2007_COMP.pdf/5de28862-e018-4287-892e-a2add589ac26
11. United States Pharmacopeial Convention. *General chapters <797>: pharmaceutical compounding – sterile preparations* [Internet]. Rockville: USP; 2020 [citado em 13 fev 2022]. Disponível em: https://www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/revisions/gc-797-rb-notice-20200424.pdf
12. Cassiani SHB, Gimenes FRE, Monzani AAS. O uso da tecnologia para a segurança do paciente. *Rev Eletrônica Enferm*. 2009;11(2):413-7.
13. Hecq JD. Centralized intravenous additive services (CIVAS): the state of the art in 2010. *Ann Pharm Fr*. 2011;69(1):30-7.
14. Jara MC. Unitarização da dose e segurança do paciente: responsabilidade da farmácia hospitalar ou da indústria farmacêutica? *Rev Bras Farm Hosp Serv Saude*. 2012;3(3):33-7.
15. Araújo SAN, Sabates AL. Aspectos facilitadores do Sistema de Distribuição de Medicamentos por Dose Unitária para a enfermagem. *Conscientiae Saude*. 2010;9(1):47-58.
16. Hedlund N, Beer I, Hoppe-Tichy T, Trbovich P. Systematic evidence review of rates and burden of harm of intravenous

admixture drug preparation errors in healthcare settings. *BMJ Open*. 2017;7(12):e015912.

17. International Pharmaceutical Federation. *Segurança do paciente: medicação sem danos – o papel do farmacêutico* [Internet]. Brasília (DF): Conselho Federal de Farmácia; 2021

[citado em 13 fev 2022]. Disponível em: <https://www.cff.org.br/userfiles/Seguran%C3%A7a%20do%20Paciente%20FIP.pdf>

18. Chen H, Guo Y, Wei H, Chen X. The impact of pharmacist oriented mode on risk control in a

Chinese centralized intravenous admixture service centre. *Sci Rep*. 2021;11:5445.

19. Anacleto TA, Perini E, Rosa MB, César CC. Medication errors and drug-dispensing systems in a hospital pharmacy. *Clinics (Sao Paulo)*. 2005;60(4):325-32.

Recebido: 14 fev, 2022

Aceito: 9 jun, 2022

COVID-19: HYPERNATREMIA IS A SIGNIFICANT PREDICTOR OF MORTALITY

Jonas Michel Wolf¹ , Helena Petek¹ , Juçara Gasparetto Maccari² ,
Luiz Antonio Nasi³ 

ABSTRACT

Introduction: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic spread rapidly, creating a worrisome scenario worldwide. In hospitalized patients, dysnatremia (hyponatremia and/or hypernatremia) is the most common electrolyte disturbance, reported in 30–40% of cases and associated with a poor prognosis. This study aimed to evaluate the association between dysnatremia and mortality in hospitalized patients infected with SARS-CoV-2.

Methods: Retrospective longitudinal study that analyzed data from hospital records of 1,000 patients with COVID-19 (median age, 62.5 years; 57.1% men), including 109 (10.9%) deaths. Kaplan-Meier survival curves and Cox proportional hazard models with Hazard Ratio (HR) with 95% confidence intervals (95%CI) were applied to confirm the association between dysnatremia (hyponatremia and/or hypernatremia) and death.

Results: Hypernatremia was detected in 83 (76.1%) of the patients who died, with a cumulative reduction in survival ($p < 0.01$) and a 2.42-fold increased mortality risk (95%CI: 1.45–2.91). In the multivariable analysis, hypernatremia was the main factor associated with increased mortality (HR: 1.50; 95%CI: 1.23–1.81). Long length of stay (LOS) (HR: 1.54; 95%CI: 1.21–1.78), old age (HR: 1.63; 95%CI: 1.28–1.88), and chronic kidney disease (HR: 1.77; 95%CI: 1.21–3.30) were also associated with death.

Conclusion: Hypernatremia during hospitalization is an important risk factor for poor prognosis and an increased mortality risk. LOS, old age, and chronic kidney disease could also be used for risk stratification in patients with COVID-19.

Keywords: COVID-19; dysnatremia; hypernatremia; death

Clin Biomed Res. 2022;42(4):325-333

1 Value Management Office, Medical Manager at Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, RS, Brazil.

2 Medical Manager, Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, RS, Brazil.

3 Chief Medical Officer, Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, RS, Brazil.

Corresponding author:

Jonas Michel Wolf
jonas.wolf@hmv.org.br
Escritório de Gestão da Prática Clínica e Valor em Saúde, Gerência Médica
Rua Tiradentes, 333, 13 andar
90560-030, Porto Alegre, RS, Brasil.

INTRODUCTION

SARS-CoV-2 is a very transmissible microorganism with a high rate of dissemination in the last two years. SARS-CoV-2 current worldwide pandemic has already affected more than 660 million people with more than 6.7 million deaths. In Brazil, more than 35 million people were infected and presented COVID-19, causing several hospital admissions and more than 695,000 deaths¹.

COVID-19 is a systemic disease with a predominance of respiratory symptoms. Since it is a new disease, other short- and long-term effects have been studied in the current pandemic². A previous study evaluated 24,410 COVID-19 patients and the main symptoms were fever (78.0%), cough (56.0%), and fatigue (31.0%), with 19% of all hospitalized patients requiring non-invasive ventilation and 9% requiring invasive ventilation³. Also, a high incidence of pulmonary edema and embolism has been observed as opposed to similar (viral) respiratory tract infections^{4,5}. COVID-19-hospitalized patients also seem to present extra-pulmonary manifestations, such as water- and electrolytes-balance disorders⁶⁻⁸.

Dysnatremia is the most common electrolyte disturbance that has been associated with a worse prognosis for patients hospitalized with COVID-19⁹⁻¹⁴. It was also previously demonstrated that hospitalized patients with community-acquired pneumonia caused by other pathogenic microorganisms presenting

hyponatremia and hypovolemia have a higher mortality risk¹². Hyponatremia is also a condition with an incidence rate of up to 30% in hospitalized patients presenting poor prognosis in pneumonia outcomes¹⁵⁻¹⁹. More recently, hypernatremia during hospitalization was associated with a worse prognosis in COVID-19 patients^{6,8,12}. This study aimed to evaluate the association of dysnatremia with death in COVID-19-hospitalized patients.

METHODS

Data collection

This is a retrospective longitudinal study carried out in Brazil, in the city of Porto Alegre, at the Hospital Moinhos de Vento. All participants signed an informed consent form and the study was previously approved by the clinical Research Ethics Committee, protocol No. 4.497.118. The study analyzed data from hospital records of 1,000 patients aged over 18 years hospitalized with COVID-19 confirmed by RT-PCR, from March to December 2020. All patients were routinely evaluated for plasma sodium concentration, which varied according to the clinical status and the length of stay (LOS). Patients with at least three sodium analyses were further selected to compare different concentrations, including the first one (performed during hospital admission) and the two presenting the highest and the lowest values during hospitalization. Sodium values were used to define the clinical category of the patient: hyponatremia (< 135 mEq/L), eunatremia (135–145 mEq/L), and hypernatremia (> 140 mEq/L)¹⁷⁻¹⁹.

Statistical analysis

Kolmogorov-Smirnov with Lilliefors correction and Shapiro-Wilk tests were performed to evaluate the normality of the continuous data. All continuous data are presented as median followed by the interquartile

range (IQRs), and differences between groups were tested with the Mann-Whitney U and Kruskal-Wallis (with Tukey' post hoc) tests. Categorical variables are reported as numbers (percentage) and a chi-square test was used for study comparisons. Kaplan-Meier survival curves were produced for serum sodium, LOS, and mortality with log-rank Mantel-Cox chi-square distribution. Cox proportional hazard models with covariates were used to assess the association of sodium concentrations with mortality. A priori, confounders considered in the multivariable analysis were LOS, sodium measures (admission, lowest, and highest), sex, age, and comorbidities (heart disease, hypertension, pulmonary diseases, diabetes, chronic kidney disease, cerebrovascular diseases, central nervous system diseases, cancer, and arthritis). Hazard ratio (HR) and 95% confidence intervals (95%CI) were estimated and significance was accepted at p -values < 0.05 for all tests. SPSS program, Version 23.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for data analysis.

RESULTS

Characteristics of COVID-19 patients

This study included 1,000 patients, 571 male (57.1%) and 429 female (42.9%), with a median age of 62.5 years (IQR: 47.0–75.0) and LOS of 8.0 days (IQR: 5.0–14.0). Of these patients, 335 (33.5%) were admitted to the intensive care unit (ICU) and 109 died (52.3% men and 47.7% women). Age and LOS were significantly higher in patients who died (p < 0.01). The most frequent comorbidities were hypertension (46.2%), diabetes (19.1%), pulmonary diseases (17.8%), heart diseases (17.6%), depression (8.7%), cancer (8.6%), chronic kidney disease (7.0%), central nervous system diseases (5.6%), cerebrovascular diseases (5.0%), arthritis (1.6%), and liver diseases (1.1%) (Table 1).

Table 1: Bivariate analysis of the variables between hospitalized patients who survived and those who died from COVID-19.

Characteristic	Total (n = 1000)		Patients who survived (n = 891)		Patients who died (n = 109)		p-values
	n	%	n	%	n	%	
Sex							
Female	429	42.9	377	42.3	52	47.7	0.28
Male	571	57.1	514	57.7	57	52.3	
Median age (IQR)	62.5 (47.0–75.0)		59.0 (45.0–71.0)		85.0 (80.0–91.0)		< 0.01
Median length of stay (IQR)	8.0 (5.0–14.0)		8.0 (5.0–12.0)		18.0 (10.0–36.0)		< 0.01
Comorbidities							
Heart diseases	176	17.6	127	14.3	49	45.0	< 0.01
Hypertension	462	46.2	390	43.8	72	66.1	< 0.01
Pulmonary diseases	178	17.8	151	16.9	27	24.8	0.04
Diabetes	191	19.1	157	17.6	34	31.2	< 0.01
Chronic Kidney diseases	70	7.0	42	4.7	28	25.7	< 0.01

Continua...

Tabela 2: Continuação.

Characteristic	Total (n = 1000)		Patients who survived (n = 891)		Patients who died (n = 109)		p-values
	n	%	n	%	n	%	
Liver diseases	11	1.1	9	1.0	2	1.8	0.43
Cerebrovascular diseases	50	5.0	29	3.3	21	19.3	< 0.01
CNS diseases	56	5.6	30	3.4	26	23.9	< 0.01
Cancer	86	8.6	67	7.5	19	17.4	< 0.01
Depression	87	8.7	80	9.0	7	6.4	0.37
Arthritis	16	1.6	12	1.3	4	3.7	0.06

IQR: Interquartile range; CNS: Central nervous systems.

Dysnatremia and death

Analyses of sodium concentrations were performed at three moments: 1) patient admission; 2) lowest sodium concentration during hospitalization; and 3) highest sodium concentration during hospitalization. In this way, we could separately assess the influence of dysnatremia in three different situations, estimating at which time sodium concentrations may influence the most the increase in patient's mortality risk.

In an overall analysis, at admission, 303 (31.2%) cases of hyponatremia, 651 (67.1%) of eunatremia, and 16 (1.6%) of hypernatremia were observed. At the lowest sodium concentration at hospitalization, 506 (51.8%) cases of hyponatremia, 467 (47.8%) of eunatremia, and 4 (0.4%) of hypernatremia were detected. At the highest sodium concentration at hospitalization, 46 (4.7%) cases of hyponatremia, 764 (78.2%) of eunatremia, and 167 (17.1%) of hypernatremia were identified (Figure 1).

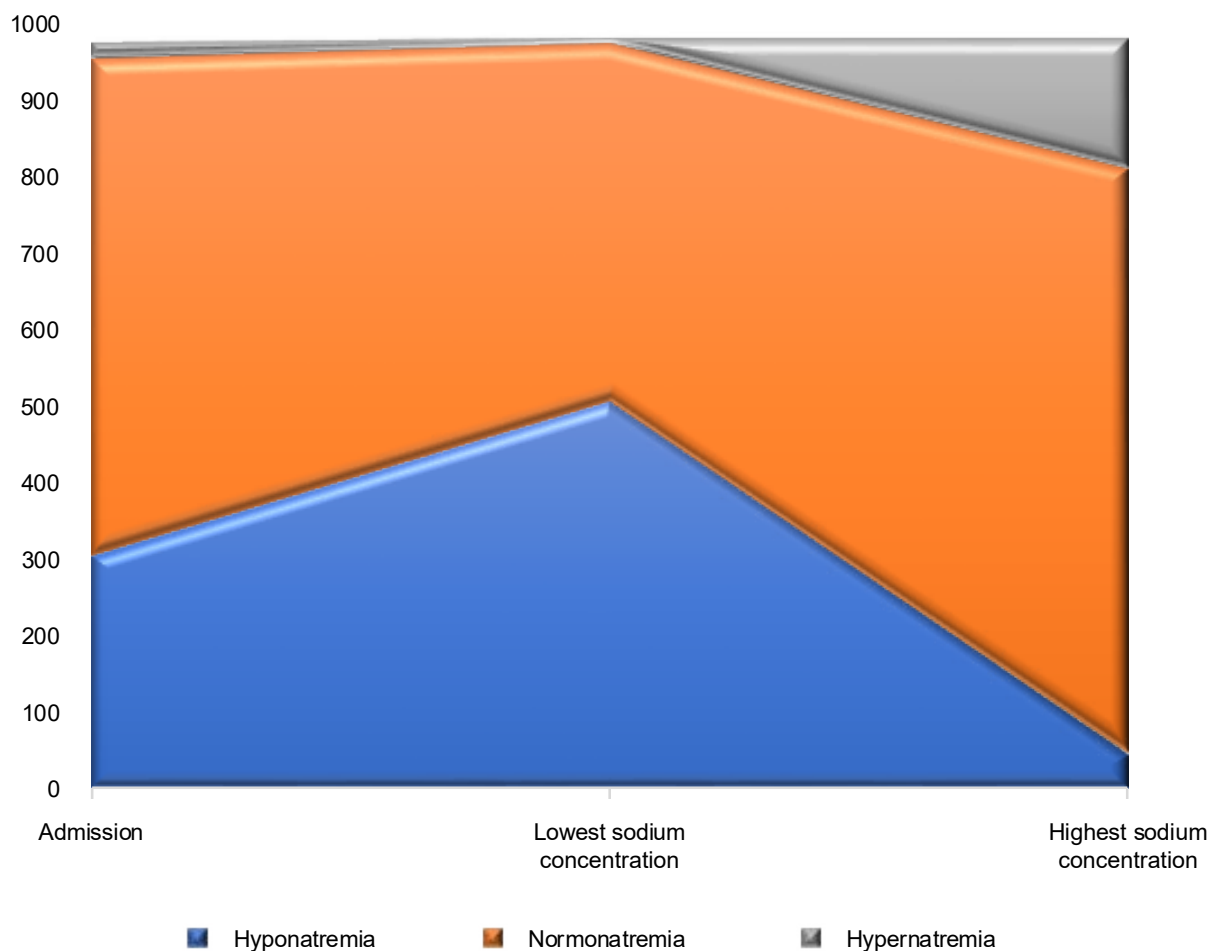


Figure 1: Overall absolute frequency of sodium concentration considering the three measurements performed in this study: at admission, lowest concentration, and highest concentration during hospitalization.

Hyponatremia was more frequent in patients who died than in survivors in admission (6.7% vs 1.0%) and during hospitalization (3.7% vs 0.0% at the lowest concentration, and 76.1% vs 9.7% at the highest concentration, $p < 0.01$) (Table 2). In the quantitative analysis, sodium concentrations were higher in patients who died than in survivors at admission (median: 138.0, IQR: 135.0–145.0 vs 137.0; IQR: 135.0–139.0, $p = 0.04$, Figure 2A)

and at the highest concentration (median: 148.0, IQR: 146.0–153.0 vs 140.0; IQR: 138.0–142.0, $p < 0.01$, Figure 2C), respectively. However, there was no significant difference between the lowest sodium concentrations among patients who died compared with those who survived (median: 135.0, IQR: 132.0–137.0 vs 135.0, IQR: 133.0–137.0; $p = 0.80$) (Figure 2B).

Table 2: Bivariate analysis of the sodium concentration between patients who survived and those who died with COVID-19 in hospitalized patients.

Sodium concentration	Patients who survived (n = 891)		Patients who died (n = 109)		<i>p</i> -values
	n	%	n	%	
Admission concentration (n = 970)					
Hyponatremia	274	31.6	29	27.9	< 0.01
Eunatremia	583	67.3	68	65.4	
Hypernatremia	9	1.0	7	6.7	
Lowest concentration (n = 977)					
Hyponatremia	442	50.9	64	58.7	< 0.01
Eunatremia	426	49.1	41	37.6	
Hypernatremia	0	0	4	3.7	
Highest concentration (n = 977)					
Hyponatremia	43	5	3	2.8	< 0.01
Eunatremia	741	85.4	23	21.1	
Hypernatremia	84	9.7	83	76.1	

Significant *p*-values are highlighted in bold.

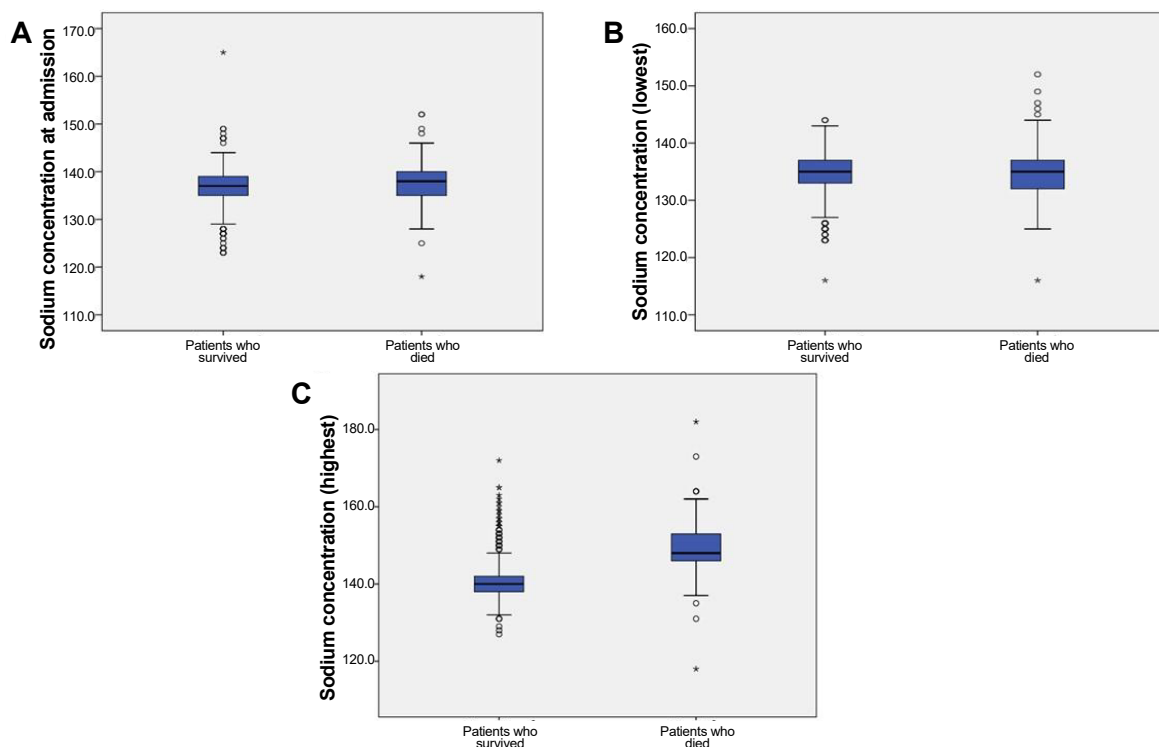


Figure 2: Comparison between sodium concentrations in patients who survived and died. A: Sodium concentrations at admission ($p = 0.04$); B: Lowest sodium concentration during hospitalization ($p = 0.80$). C: Highest sodium concentration during hospitalization ($p < 0.01$).

Length of stay (LOS) and dysnatremia

LOS was evaluated regarding sodium concentrations. At admission, the LOS had medians of 10.0 (IQR: 6.0–16.0) for hyponatremia, 7.0 (IQR: 5.0–13.0) for eunatremia, and 13.0 (IQR: 7.5–35.0) for hypernatremia (Figure 3A). At the lowest sodium concentration, the LOS was 11.0 (IQR: 7.0–21.0) for hyponatremia, 7.0 (IQR: 4.0–10.0) for eunatremia, and 7.5 (IQR: 2.5–10.5) for hypernatremia (Figure 3B).

At the highest sodium concentration, the LOS was 7.0 (IQR: 5.0–10.0) for hyponatremia, 7.0 (IQR: 5.0–11.0) for eunatremia, and 29.0 (IQR: 16.0–48.0) for hypernatremia (Figure 3C). Patients with hypernatremia had longer LOS and the highest sodium concentration ($p < 0.01$). However, patients with hyponatremia had longer LOS in the evaluation of lowest sodium concentrations (Figure 3B).

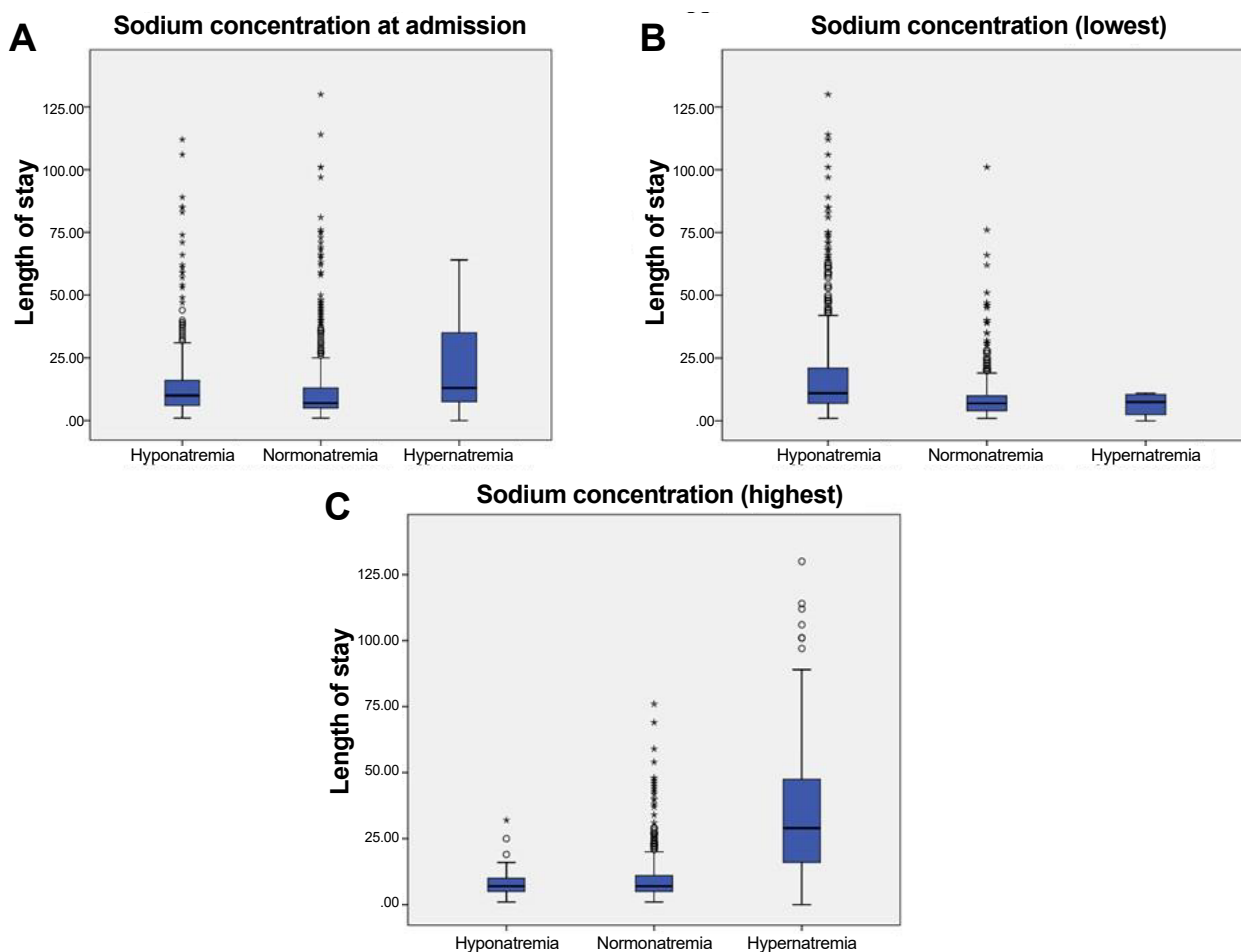


Figure 3: Comparison between sodium concentrations and length of stay. A: Sodium concentrations at admission ($p < 0.01$); B: Lowest sodium concentration ($p < 0.01$); C: Highest sodium concentration ($p < 0.01$).

Dysnatremia, LOS, and probability of death

In the Kaplan Meier analysis, the three sodium concentrations were evaluated (admission, lowest and highest concentrations) concerning the LOS. On admission, hypernatremia was present in seven out of 16 deaths (43.8%), showing a cumulative reduction in survival (log-rank Mantel-Cox = 5.88; $p = 0.05$) (Figure 4A). In the analysis with the lower sodium concentrations, hypernatremia was present in four out of four deaths (100%), which presented

a cumulative reduction in survival (log-rank Mantel-Cox = 152.66; $p < 0.01$) (Figure 4B). In the analysis with higher sodium concentrations, hypernatremia was present in 83 out of 167 deaths (49.7%), presenting a cumulative reduction in survival (log-rank Mantel-Cox = 21.71; $p < 0.01$) (Figure 4C). Thus, as the most robust analysis, it indicates that hypernatremia significantly reduces survival and significantly increased the cumulative risk by 2.42 fold (95%CI: 1.45–2.91, $p < 0.01$) (Figure 5C).

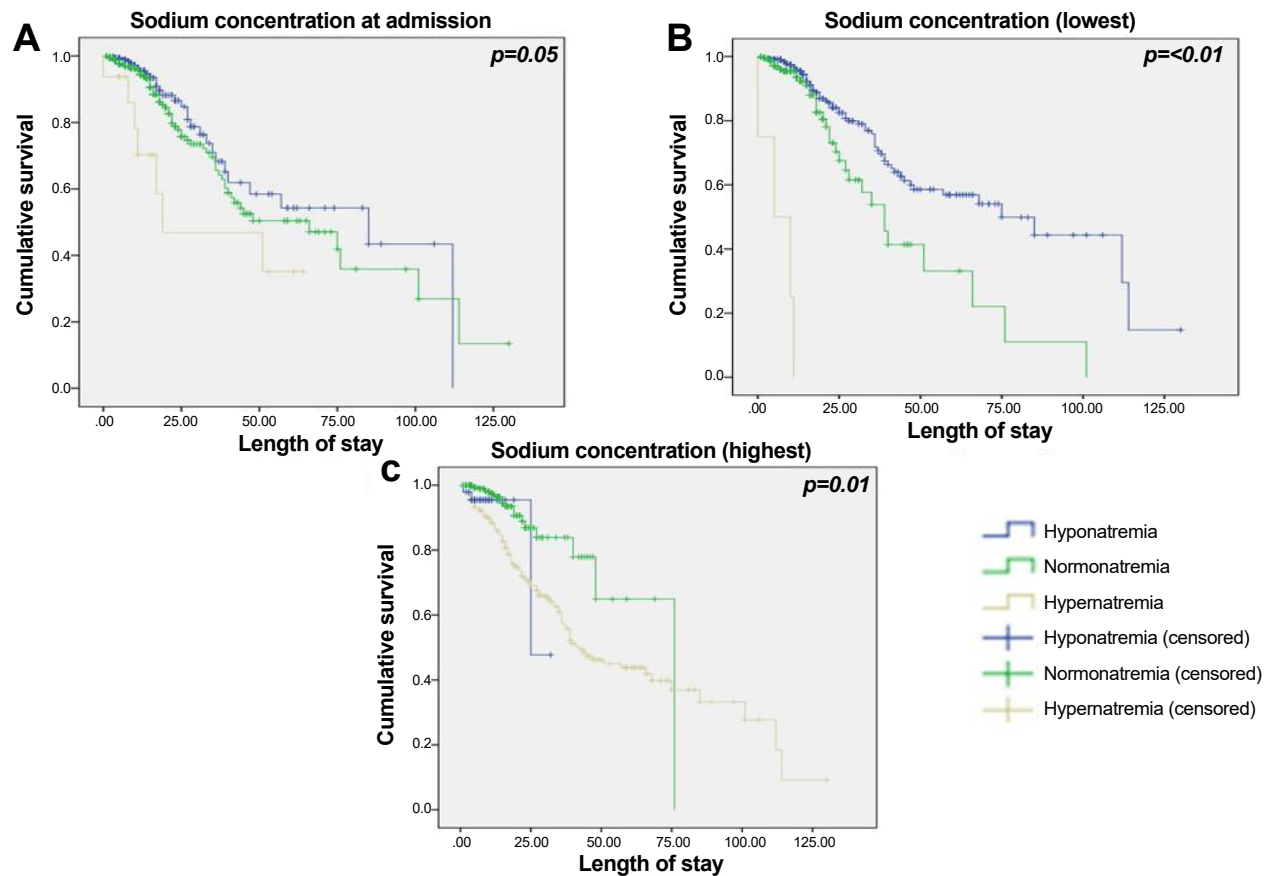


Figure 4: Cumulative survival based on serum sodium concentrations and length of stay. Kaplan-Meier curve showing probability of survival based on serum sodium status. A: Sodium concentrations at admission ($p = 0.05$); B: Lowest sodium concentration ($p < 0.01$); C: Highest sodium concentration ($p < 0.01$).

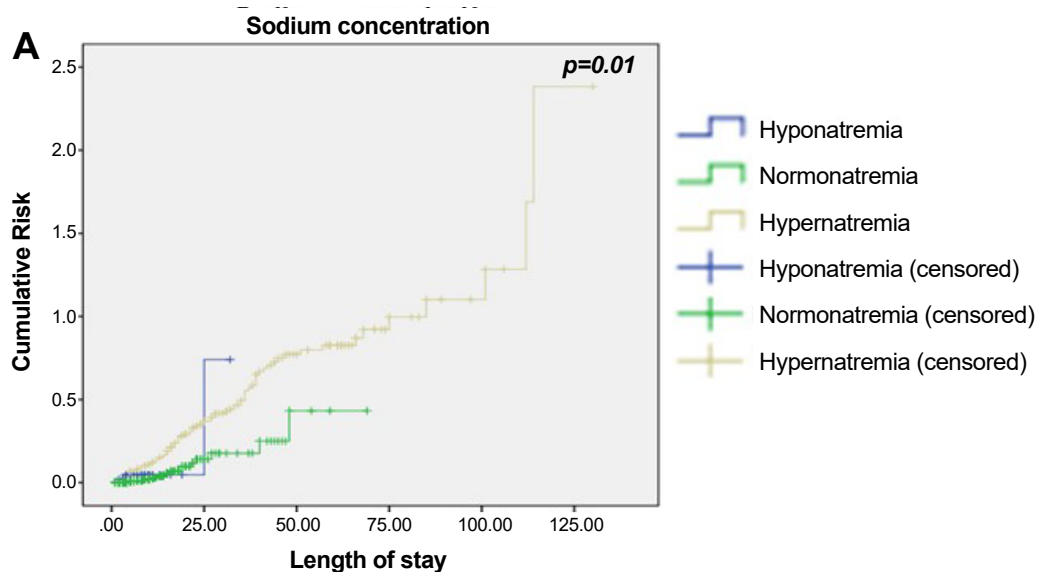


Figure 5: Cumulative risk based on serum sodium concentrations and length of stay. Kaplan-Meier curve showing probability of risk based on serum sodium in high concentrations.

Factors associated with COVID-19 death

In the multivariate analysis, the variables associated with mortality were: hypernatremia (HR: 1.50; 95%CI: 1.23–1.81; $p < 0.01$), longer LOS (HR: 1.54;

95%CI: 1.21–1.78; $p < 0.01$), older age (HR: 1.63; 95%CI: 1.28–1.88; $p < 0.01$), and chronic kidney disease (HR: 1.77; 95%CI: 1.21–3.30; $p < 0.01$) (Table 3). These variables were predictors of mortality, increasing the probability of COVID-19 death.

Table 3: Cox regression of risk factors with in-hospital mortality among COVID-19 patients.

Characteristic	Wald Chi-Square	Hazard Ratio	Lowest 95%CI	Highest 95% CI	p-values
Sodium (highest concentration during hospitalization)	21.61	1.50	1.23	1.81	< 0.01
Sodium (sodium concentration at admission)	0.10	1.00	0.95	1.05	0.99
Sodium (lowest concentration during hospitalization)	0.01	1.00	0.94	1.06	0.92
Length of stay (LOS)	15.29	1.54	1.21	1.78	< 0.01
Male sex	0.40	0.87	0.56	1.34	0.53
Age (scale)	60.78	1.63	1.28	1.88	< 0.01
Comorbidities					
Heart diseases	1.84	1.38	0.87	2.18	0.17
Hypertension	0.00	1.01	0.64	1.58	0.98
Pulmonary diseases	1.40	1.33	0.83	2.14	0.24
Diabetes	0.44	1.17	0.74	1.84	0.51
Kidney diseases	67.41	1.77	1.21	3.30	< 0.01
Cerebrovascular diseases	0.92	1.28	0.77	2.14	0.34
CNS	0.76	1.27	0.74	2.19	0.38
Cancer	0.21	1.09	0.63	1.87	0.77
Arthritis	0.28	1.15	0.40	3.35	0.79

Significant p -values are highlighted in bold. CNS: Central nervous system.

DISCUSSION

In this study, we observed an association between hypernatremia and a 50% higher mortality risk in multivariate analysis in patients admitted to hospital due to COVID-19. We evaluated several patients hospitalized with COVID-19 and detected that hypernatremia was largely frequent, affecting 76.1% of individuals who died. Our results are consistent with the literature to date^{6,12-14,20}.

Sodium level disturbance is the most common electrolyte abnormality in clinical practice. Clinical data reported that hypernatremia is present in approximately 2.0% of patients older than 60 years and in almost 4.8% of those older than 70 years admitted to the hospital²¹. In a retrospective study of 8,441 older patients admitted to the ICU, approximately 3.6% had hypernatremia at admission, and 15.3% developed hypernatremia during hospital stay; the mortality rate in those admitted with hypernatremia was approximately 33.3%, while patients without hypernatremia had a 18.1% mortality rate²². Hypernatremia has detrimental effects on various physiologic functions

and was shown to be a risk factor for increased mortality in COVID-19 patients²⁰.

Additionally, longer LOS, older age, and chronic kidney disease were significant variables associated with death. The association between hypernatremia, chronic kidney disease, and longer LOS with mortality by COVID-19 was previously shown in a cohort study that evaluated 4,664 patients⁷. We detected these associations in this study, allowing a clinical characterization of COVID-19 patients in Southern Brazil. On the other hand, hyponatremia could indicate pulmonary involvement, whereas hypernatremia is associated with prolonged LOS and the need for intensive care/mechanical ventilation, particularly when resulting from prior hyponatremia¹³.

Hypernatremia and chronic kidney disease independently with mortality. Previous studies showed that are indirect and direct adverse consequences of high dietary sodium on the kidney. In patients with chronic kidney disease, dietary sodium may have pivotal effects on hypertension control, proteinuria, immunosuppressant therapy, efficacy of antiproteinuric pharmacologic therapy, and maintaining an optimal volume status. Dietary sodium intake is an important

factor in patients with chronic kidney disease, including those receiving dialysis therapy or those who have received a kidney transplant²³⁻²⁷.

Many studies confirmed that dysnatremia was associated with poor prognosis in patients hospitalized due to COVID-19^{6,7,28-30}. Interestingly, patients hospitalized with COVID-19 frequently presented hyponatremia at admission; affecting more than 20% of patients, while hypernatremia was found in only 3.7%⁷. Another study found a 24.6% incidence of hyponatremia and 5.3% of hypernatremia in patients hospitalized with COVID-19. Also, hypernatremia detected two days after admission and exposure to hypernatremia at any time during hospitalization were associated with an increased mortality risk, compared to eunatremia. Hyponatremia at admission was linked with a 2.18-fold increase in the likelihood of needing ventilatory support¹². These results showed the pivotal importance of sodium measures in patients hospitalized, including COVID-19 patients, mainly in ICU patients.

This study has important limitations. This is a retrospective study and the consequential relationship between dysnatremia and mortality cannot be asserted. It is also not possible to evaluate the effect of hypernatremia treatment on the prognosis. Finally, the serum sodium was not corrected for glycemia. The large number of patients is the main advantage

of this study, all of whom were hospitalized with RT-PCR-confirmed COVID-19. Also, we followed-up all patients during the entire hospitalization. In addition, we considered all sodium measurements during follow-up, computing the highest and lowest sodium values. Thus, the stratification of patients on arrival at the hospital (considering clinical and laboratory tests) makes it possible to identify those who are at greater risk of an unfavorable clinical outcome and makes it possible to improve monitoring and availability of resources for them^{28,30}.

In conclusion, hypernatremia during hospitalization is an important risk factor for poor prognosis, which is independently associated with a greater mortality risk. Physicians treating COVID-19 should be aware that patients with hypernatremia are at a higher risk for death than those with eunatremic.

Funding

This research 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.

REFERENCES

1. John Hopkins Coronavirus Resource Center. *COVID-19 Dashboard* [Internet]. Baltimore: John Hopkins University; [cited 2022 May 16]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
2. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
3. Grant MC, Geoghegan L, Arbyn M, Mohammed Z, McGuinness L, Clarke EL, et al. The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): a systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries. *PLoS One*. 2020;15(6):e0234765.
4. Bompard F, Monnier H, Saab I, Tordjman M, Abdoul H, Fournier L, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia. *Eur Respir J*. 2020;56(1):2001365.
5. de Maat S, de Mast Q, Danser AHJ, van de Veerdonk FL, Maas C. Impaired breakdown of bradykinin and its metabolites as a possible cause for pulmonary edema in COVID-19 infection. *Semin Thromb Hemost*. 2020;46(7):835-7.
6. Atila C, Sailer CO, Bassetti S, Tschudin-Sutter S, Bingisser R, Siegemund M, et al. Prevalence and outcome of dysnatremia in patients with COVID-19 compared to controls. *Eur J Endocrinol*. 2021;184(3):409-18.
7. Ruiz-Sánchez JG, Núñez-Gil JJ, Cuesta M, Rubio MA, Maroun-Eid C, Arroyo-Espiguero R, et al. Prognostic impact of hyponatremia and hypernatremia in COVID-19 pneumonia. A HOPE-COVID-19 (Health Outcome Predictive Evaluation for COVID-19) registry analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:599255.
8. Hirsch JS, Uppal NN, Sharma P, Khanin Y, Shah HH, Malieckal DA, et al. Prevalence and outcomes of hyponatremia and hypernatremia in patients hospitalized with COVID-19. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36(6):1135-8.
9. Lindner G, Funk GC, Schwarz C, Kneidinger N, Kaider A, Schneeweiss B, et al. Hypernatremia in the critically ill is an independent risk factor for mortality. *Am J Kidney Dis*. 2007;50(6):952-7.
10. Lindner G, Funk GC. Hypernatremia in critically ill patients. *J Crit Care*. 2013;28(2):216.e11-20.
11. Voets PJ, Frölke SC, Vogtländer NP, Kaasjager KA. COVID-19 and dysnatremia: a comparison between COVID-19 and non-COVID-19 respiratory illness. *SAGE Open Med*. 2021;9:20503121211027778.
12. Tzoulis P, Grossman AB, Baldeweg SE, Bouloux P, Kaltsas G. Management of endocrine disease: dysnatraemia in COVID-19: prevalence, prognostic impact, pathophysiology, and management. *Eur J Endocrinol*. 2021;185(4):R103-11.
13. Martino M, Falcioni P, Giancola G, Ciaroni A, Salvio G, Silveti F, et al. Sodium alterations impair the

- prognosis of hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. *Endocr Connect*. 2021;10(10):1344-51.
14. Fernandez Martinez A, Barajas Galindo D, Ruiz Sanchez J. Management of hyponatraemia and hypernatraemia during the COVID-19 pandemic: a consensus statement of the Spanish Society for Endocrinology (Acqua Neuroendocrinology Group). *Rev Endocr Metab Disord*. 2021;22(2):317-24.
 15. Nair V, Niederman MS, Masani N, Fishbane S. Hyponatremia in community-acquired pneumonia. *Am J Nephrol*. 2007;27(2):184-90.
 16. Schuetz P, Haubitz S, Christ-Crain M, Albrich WC, Zimmerli W, Mueller B. Hyponatremia and anti-diuretic hormone in Legionnaires' disease. *BMC Infect Dis*. 2013;13:585.
 17. Krüger S, Ewig S, Giersdorf S, Hartmann O, Frechen D, Rohde G, et al. Dysnatremia, vasopressin, atrial natriuretic peptide and mortality in patients with community-acquired pneumonia: results from the German competence network CAPNETZ. *Respir Med*. 2014;108(11):1696-705.
 18. Corrado RE, Lee D, Lucero DE, Varma JK, Vora NM. Burden of adult community-acquired, health-care-associated, hospital-acquired, and ventilator-associated pneumonia: New York City, 2010 to 2014. *Chest*. 2017;152(5):930-42.
 19. Cuesta M, Slattery D, Goulden EL, Gupta S, Tatro E, Sherlock M, et al. Hyponatraemia in patients with community-acquired pneumonia; prevalence and aetiology, and natural history of SIAD. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;90(5):744-52.
 20. Li Q, Wang Y, Mao Z, Kang H, Zhou F. Serum sodium levels predict mortality in elderly acute kidney injury patients: a retrospective observational study. *Int J Gen Med*. 2021;14:603-12.
 21. Turgutalp K, Özhan O, Gök Oğuz E, Yılmaz A, Horoz M, Helvacı I, et al. Community-acquired hypernatremia in elderly and very elderly patients admitted to the hospital: clinical characteristics and outcomes. *Med Sci Monit*. 2012;18(12):CR729-34.
 22. Darmon M, Timsit JF, Francois A, Nguile-Makao M, Adrie C, Cohen Y, et al. Association between hypernatraemia acquired in the ICU and mortality: a cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(8):2510-5.
 23. Wright JA, Cavanaugh KL. Dietary sodium in chronic kidney disease: a comprehensive approach. *Semin Dial*. 2010;23(4):415-21.
 24. Krekels MM, Kroon AA, de Leeuw PW. Sodium intake as a modulator of kidney function. *Curr Hypertens Rev*. 2015;11(1):57-60.
 25. Almirall J. Sodium excretion, cardiovascular disease, and chronic kidney disease. *JAMA*. 2016;316(10):1112.
 26. Hursitoglu M. Sodium excretion, cardiovascular disease, and chronic kidney disease. *JAMA*. 2016;316(10):1112.
 27. Mills K, He J. Sodium excretion, cardiovascular disease, and chronic kidney disease. *JAMA*. 2016;316(10):1112-3.
 28. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA*. 2020;323(20):2052-9.
 29. Zimmer MA, Zink AK, Weißer CW, Vogt U, Michelsen A, Priebe HJ, et al. Hypernatremia—a manifestation of COVID-19: a case series. *AA Pract*. 2020;14(9):e01295.
 30. Donnelly JP, Wang XQ, Iwashyna TJ, Prescott HC. Readmission and death after initial hospital discharge among patients with COVID-19 in a large multihospital system. *JAMA*. 2021;325(3):304-6.

Received: May 16, 2022

Accepted: Jun 20, 2022

POTENTIAL MEDICATION INCOMPATIBILITIES IN PEDIATRIC ONCOLOGY PRESCRIPTIONS

Maitê Telles dos Santos¹ , Bruno Simas da Rocha² ,
Gabriela Wunsch Lopes³ , Débora Kempf da Silva³ ,
Giovanna Webster Negretto² , Lauro José Gregianin¹ 

ABSTRACT

Clin Biomed Res. 2022;42(4):334-341

1 Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

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

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

Corresponding author:

Maitê Telles dos Santos
maitetelles@gmail.com
Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Rua Ramiro Barcelos, 2350, Sala 935
90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.

Introduction: Pediatric oncology patients have a limited number of venous access routes and need a large number of drugs during hospitalization. This study evaluates potential medication incompatibilities (MI) in pediatric oncology prescriptions and identifies possible factors associated with the risk of their occurrence.

Methods: This cross-sectional study evaluated prescriptions from a tertiary university hospital from December 2014 to December 2015. The association between variables and the risk of potential incompatibilities between drugs was determined by Student's t-test and Pearson's chi-square, considering $p < 0.05$ significant. The odds ratio was calculated considering a 95% confidence interval for each drug.

Results: 385 prescriptions were evaluated. The mean age of 124 patients was 9.22 years old ($SD = \pm 5.10$), and 50.65% were male. The most frequent diagnosis and reason for hospitalization were leukemia (27.30%) and chemotherapy (36.10%). The totally implantable catheter was the most commonly used venous access (61.30%). In 87.5% of prescriptions, there was the possibility of MI, and 2108 incompatibilities were found, considering 300 different combinations between two drugs. Age, diagnosis, reason for hospitalization, and type of venous access were risk factors for potential incompatibilities ($p < 0.05$). The following drugs present higher risk of potential incompatibilities: leucovorin, sodium bicarbonate, cefepime, diphenhydramine, dimenhydrinate, hydrocortisone, and ondansetron, with a significant odds ratio.

Conclusion: The possibility of MI in prescriptions for pediatric oncology patients is frequent. Thus, the identification of risk factors may contribute to patient safety and to the rational use of drugs.

Keywords: Drug incompatibility; oncology service; intravenous infusions; pediatric; patient

INTRODUCTION

Cancer in children and adolescents from 0 to 19 years old represents a group of diseases with particular characteristics that are related to histopathological profiles and clinical manifestations. It is considered a rare disease and represents 1 to 4% of malignant tumors, with short periods of latency and more aggressive manifestations. However, it has a better response to treatments and, generally, has a good prognosis¹.

Cancer treatment in children and adolescents includes different modalities, from systemic to diagnostic, according to histological type, local extension, and region. This disease can be treated with surgery, radiotherapy, and/or systemic treatment, such as chemotherapy (monotherapy or drug association), according to national and international guidelines².

Antineoplastic drugs are used in almost all treatments, but the undesirable effects of chemotherapy include a potential acute and late toxicity, as well as the possibility of medication interactions and drug incompatibilities. In these situations, dose reduction or even medication discontinuation should be

considered, in order to limit the antineoplastic effect that impairs patient survival².

Medication incompatibilities (MI) are physical or chemical reactions that occur between two or more drugs in vitro (before intravenous administration) when associated in the same syringe, vial, or bag^{3,4}. Physical reactions are commonly visible, with precipitate formation, color change, or gas production. However, the identification of chemical reactions requires analytical techniques that show significant loss of active components during the drug mixing process⁵.

The consequences of MI can result in a reduction of the efficacy and safety of drug therapy, drug inactivation, the formation of a new innocuous or toxic active component, and in organoleptic changes in color, consistency, turbidity, as well as precipitation and crystal formation⁴. There are reports of fatal pulmonary embolism related to drug incompatibility and mechanical failure of venous catheters⁵⁻⁷.

MI should be even more considered in the pediatric population, since this group has a limited number of venous access routes, such as the totally implantable catheter (Port-a-Cath), which has only one route for drug administration. Moreover, this population needs a relatively large number of drugs, in addition to water supply via the catheter⁸⁻¹⁰.

Clinical pharmacists working on oncology wards play an important role on a multiprofessional team, with their knowledge, experience, and abilities concerning cancer patient care¹¹. Among the activities that can be developed by clinical pharmacists in oncology with the focus on patient safety, we highlight the evaluation of drug incompatibilities, aiming at the rational use of drugs¹².

Based on this context, this study aims to evaluate the potential medication incompatibilities within a pediatric oncology unit and identify possible risk factors for their occurrence.

METHODS

Type of study

Cross-sectional study at the Pediatric Oncology Unit of a tertiary university hospital in Southern Brazil.

Population and sample

In order to calculate the sample size, a 50% prevalence (considering the worst-case scenario due to the lack of data about the prevalence of MI on medical prescriptions for pediatric oncology patients), 5% precision, and 95% confidence level were used. Retrospectively, 385 medical prescriptions were selected from patients aged 0 to 17 years and 11 months old admitted to the Pediatric Oncology Unit from December 2014 to December 2015.

Inclusion and exclusion criteria

The prescription chosen for analysis was related to the third day of hospitalization of patients with at least two intravenous drugs prescribed. It is important to consider that in the first and second day of hospitalization, there may be no intravenous drugs prescribed. The drug metamizole was not analyzed, since its use is not authorized in some countries, thus, it did not appear in the database used in this study to evaluate MI.

Data collection

Medical prescriptions were accessed via the hospital's electronic medical records system. A data collection form was used for the following information: patient's age and sex; reason for admission; type of venous access; number of venous access routes; oncological diagnosis described on the medical records system; number of intravenous drugs prescribed; number of intravenous drugs prescribed as "fixed" and "symptomatic"; total number of drug crossings per prescription; number of compatibilities, variable incompatibilities, untested incompatibilities, physical incompatibilities, and chemical incompatibilities; and the existence of total parenteral nutrition (TPN). MI were evaluated using the Drugdex database (Thomson Micromedex), accessed by the *Periódicos Capes* website¹³. Notably, it was not possible to observe if there was incompatibility; we can only evaluate the potentiality of its occurrence during prescription analysis.

Statistical analysis

The data were entered in Microsoft Office Excel and analyzed using the SPSS 20.0 program. The equality of proportions of categorical variables was analyzed by Pearson's chi-square test (with continuity correction for 2×2 tables) and the comparisons of averages of continuous numerical variables were performed using Student's t test. The odds ratio was calculated with a 95% confidence interval for each drug with a statistically significant difference in the chi-square test for differences between proportions. The age-adjusted odds ratio was also calculated. Statistical tests were performed considering a significance level of $\alpha = 0.05$.

Ethical aspects

The study was approved by the Research Ethics Committee of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (no. 15-0583).

RESULTS

A total of 385 prescriptions from 124 patients were analyzed during the study. The average age of patients was 9.22 years old (standard deviation [SD] = 5.10), and 50.65% were male. Leukemia was the most frequent disease, representing 27.30%

of cases, followed by osteosarcoma (18.20%), lymphoma (9.90%), retinoblastoma (6.75%), Ewing and synovial sarcoma (5.72%), rhabdomyosarcoma (5.45%), Wilms tumor (3.11%), medulloblastoma

(2.33%), neuroblastoma (2.33%), and spindle cell tumor (2.07%), and in 9.90% of cases, no cancer diagnosis was yet defined at the time of data collection (Table 1).

Table 1: Risk factors for potential medication incompatibilities (n = 385).

Characteristic	Prescriptions with MI = 337 (87.5%) n (%)	Prescriptions without MI = 48 (12.5%) n (%)	p-value*	Total of prescriptions = 385 n (%)
Age (years)				
Mean	9.49	7.32	0.006	9.22
Standard deviation	4.97	5.60		5.10
Gender			0.923	
Female	166 (49.3)	24 (50.0)		190 (49.35)
Male	171 (50.7)	24 (50.0)		195 (50.65)
Diagnosis			< 0.001	
Leukemia	98 (29.0)	7 (14.6)		105 (27.30)
Osteosarcoma	69 (20.5)	1 (2.1)		70 (18.20)
Lymphoma	36 (10.7)	2 (4.2)		38 (9.90)
Retinoblastoma	19 (5.6)	7 (14.6)		26 (6.75)
Sarcoma (Ewing/synovial)	16 (4.7)	6 (12.5)		22 (5.72)
Rhabdomyosarcoma	19 (5.6)	2 (4.2)		21 (5.45)
Wilms tumor	10 (2.9)	2 (4.2)		12 (3.11)
Medulloblastoma	8 (2.4)	1 (2.1)		9 (2.33)
Neuroblastoma	7 (2.1)	2 (4.2)		9 (2.33)
Spindle cell tumor	3 (0.9)	5 (10.4)		8 (2.07)
Hepatocellular carcinoma	7 (2.1)	0 (0.0)		7 (1.81)
Primitive neuroectodermal tumor	4 (1.2)	2 (4.2)		6 (1.55)
Adrenoleukodystrophy	3 (0.9)	1 (2.1)		4 (1.03)
Neurofibromatosis	0 (0.0)	3 (6.2)		3 (0.77)
Sacrococcygeal tumor	3 (0.9)	0 (0.0)		3 (0.77)
Astrocytoma	2 (0.6)	0 (0.0)		2 (0.51)
Ganglioneuroma	1 (0.3)	0 (0.0)		1 (0.25)
Hemangioma	0 (0.0)	1 (2.1)		1 (0.25)
Undefined oncological diagnosis	31 (9.2)	7 (14.6)		38 (9.90)
Reason for hospitalization			< 0.001	
Chemotherapy cycle	136 (40.3)	3 (6.2)		139 (36.10)
Fever and infections	54 (16.0)	5 (10.4)		59 (15.32)
Surgery/catheter	45 (13.3)	13 (27.1)		58 (15.06)
Diagnostic research	31 (9.2)	7 (14.6)		38 (9.87)
Conducting exams	26 (7.7)	6 (12.5)		32 (8.31)
Pain management	7 (2.1)	3 (6.2)		10 (2.60)
Diarrhea/vomit management	7 (2.1)	4 (8.3)		11 (2.86)
Transplants	9 (2.7)	0 (0.0)		9 (2.34)
Cell collection for transplant	3 (0.9)	3 (6.2)		6 (1.56)
Thrombocytopenia	5 (1.5)	0 (0.0)		5 (1.30)
Other	14 (4.1)	4 (8.3)		18 (4.68)
Type of venous access			0.004	
Fully implantable catheter (Port-a-Cath)	207 (61.4)	29 (60.4)		236 (61.32)
Peripherally inserted central catheter (PICC)	60 (17.8)	2 (4.2)		62 (16.10)
Peripheral venous catheter	44 (13.0)	15 (31.2)		59 (15.32)
Double-lumen tube	17 (5.0)	2 (4.2)		19 (4.93)
Hickmann line	9 (2.7)	0 (0.0)		9 (2.33)
Number of venous access routes			0.376	
One route	311 (92.3)	46 (95.8)		357 (92.73)
Two routes	26 (7.7)	2 (4.2)		28 (7.27)
Total parenteral nutrition prescription			0.593	
Yes	2 (0.6)	0 (0.0)		2 (0.52)
No	335 (99.4)	48 (100)		383 (99.48)

* Student's t-test for numerical variables and Pearson's chi-square test for categorical variables. MI: Medication incompatibilities; SD: Standard deviation.

The most frequent reason for hospitalization was the need of chemotherapy (36.10%), followed by fever and infections (15.32%), the need to undergo surgery, including the insertion of catheters (15.06%), diagnostic research (9.87%), exams (8.31%), hematopoietic stem cell transplantation (2.34%), diarrhea and/or vomiting (2.86%), pain management (2.60%), and others.

Regarding the type of venous access, the totally implantable catheter (Port-a-Cath) was used in 61.30% of cases, followed by the peripherally inserted central catheter (PICC) (16.10%), the peripheral venous catheter (15.32%), the double-lumen tube (4.93%), and the Hickmann line (2.33%). In 92.73% of cases,

the venous access used had only one lumen (one access route), while 7.27% had two routes. Only 0.52% of cases had a TPN prescription.

Table 1 shows that age, diagnosis, the reason for hospital admission, and the type of venous access were risk factors for potential MI, since they presented a statistically significant difference in the chi-square test for the proportions and Student's t-test.

In 87.5% of the prescriptions evaluated, there was the possibility of occurrence of at least one MI. A total of 2108 drug incompatibilities were evaluated, of which 300 different incompatibilities were between two drugs. Table 2 shows the prevalence of the main incompatibilities, as well as the types of MI found.

Table 2: Prevalence of the main MI between two intravenous drugs and types of incompatibilities (n = 385).

Drug A	Drug B	MI type	n prescriptions (%)
Dimenhydrinate	Ondansetron	Untested*	251 (65.19)
Diphenhydramine	Dimenhydrinate	Untested*	184 (47.79)
Dimenhydrinate	Potassium chloride 10% + sodium chloride 20% + glucose solution	Physical	130 (33.77)
Sodium bicarbonate	Dimenhydrinate	Physical	63 (16.36)
Diphenhydramine	Hydrocortisone	Variable	63 (16.36)
Leucovorin	Sodium bicarbonate	Physical	62 (16.10)
Sodium bicarbonate	Ondansetron	Physical	61 (15.84)
Leucovorin	Dimenhydrinate	Untested*	58 (15.06)
Cefepime	Ondansetron	Physical	55 (14.29)
Sodium bicarbonate	Diphenhydramine	Physical	47 (12.21)
Cefepime	Potassium chloride 10% + sodium chloride 20% + glucose solution	Untested*	45 (11.69)
Dexamethasone	Diphenhydramine	Physical	44 (11.43)
Cefepime	Dimenhydrinate	Untested*	40 (10.39)
Dimenhydrinate	Mesna	Untested*	40 (10.39)
Dimenhydrinate	Morphine	Untested*	33 (8.57)
Cefepime	Diphenhydramine	Physical	32 (8.31)
Dimenhydrinate	Ranitidine	Untested*	26 (6.75)
Dimenhydrinate	Furosemide	Physical	25 (6.49)
Furosemide	Ondansetron	Physical	22 (5.71)
Dimenhydrinate	Etoposide	Untested*	22 (5.71)
Diphenhydramine	Furosemide	Physical	21 (5.45)
Dimenhydrinate	Doxorubicin	Untested*	21 (5.45)
Cefepime	Morphine	Variable	18 (4.68)
Dimenhydrinate	Ifosfamide	Untested*	18 (4.68)
Cytarabine	Dimenhydrinate	Untested*	16 (4.16)
Dimenhydrinate	Methotrexate	Untested*	16 (4.16)
Acyclovir	Ondansetron	Physical	14 (3.64)
Dimenhydrinate	Potassium chloride 10% + sodium chloride 20% + magnesium sulfate + glucose solution	Physical	14 (3.64)
Dexamethasone	Calcium gluconate	Variable	14 (3.64)

* Untested: the association was not tested in laboratory yet. MI: Medication incompatibilities.

Considering the variables related to incompatibilities, the mean of the total number of drugs, of both "fixed" and "symptomatic" drugs, the total number of drug

crossings, and total compatibilities were higher in prescriptions with MI. The difference between the means were statistically significant (Table 3).

Table 3: Variables related to MI (n = 385).

Variables	Total = 385 Mean (SD)	With MI = 337 Mean (SD)	Without MI = 48 Mean (SD)	p-value*
Total drugs	5.28 (2.27)	5.63 (2.15)	2.81 (1.28)	< 0.001
“Fixed” drugs	3.09 (2.26)	3.32 (2.27)	1.46 (1.33)	< 0.001
“Symptomatic” drugs	2.19 (1.47)	2.31 (1.48)	1.35 (0.97)	< 0.001
Drug crossing	13.84 (12.59)	15.33 (12.66)	3.38 (4.64)	< 0.001
Compatibilities per prescription	8.32 (8.92)	9.03 (9.16)	3.35 (4.65)	< 0.001
Types of incompatibilities per prescription				
Untested	3.01 (3.00)	3.69 (3.08)	0 (0.00)	NA**
Variable	0.33 (0.47)	0.37 (0.48)	0 (0.00)	NA**
Physical	1.98 (1.99)	2.26 (1.97)	0 (0.00)	NA**
Chemical	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	NA**

* Student's t-test for numerical variables; ** NA: not applicable; in prescriptions without MI, no type of incompatibility is expected. MI: Medication incompatibilities; SD: Standard deviation.

For drugs with a statistically significant difference in the chi-square test for proportions, the odds ratio was calculated in order to confirm the risk of incompatibilities of these drugs individually.

Leucovorin, sodium bicarbonate, cefepime, diphenhydramine, dimenhydrinate, hydrocortisone, and ondansetron were drugs with higher risk of potential MI (Table 4).

Table 4: Drugs prescribed and the risk of potential MI (n = 385).

Drugs	Total n (%)	With MI n (%)	Without MI n (%)	p-value ^a	OR	95%CI	p-value ^b
Leucovorin	64 (16.62)	64 (19.0)	0 (0.0)	0.001	22.87	1.39–375.90	0.028*
Sodium bicarbonate	67 (17.40)	67 (19.9)	0 (0.0)	0.001	23.42	1.42–384.75	0.027*
Cefepime	64 (16.62)	64 (19.0)	0 (0.0)	0.001	22.87	1.39–375.91	0.028*
Dexamethasone	75 (19.50)	71 (21.1)	4 (8.3)	0.037	2.75	1.06–9.38	0.062 ⁺
Diphenhydramine	216 (56.10)	206 (61.1)	10 (20.8)	< 0.001	5.41	2.68–11.89	< 0.001 ⁺⁺
Dimenhydrinate	286 (74.30)	285 (84.6)	1 (2.1)	< 0.001	244.57	51.59–4378.65	< 0.001 ⁺⁺
Furosemide	27 (7.01)	27 (8.0)	0 (0.0)	0.042	8.59	0.5–143.16	0.134
Hydrocortisone	66 (17.14)	66 (19.6)	0 (0.0)	0.001	23.75	1.44–390.30	0.026*
Ondansetron	323 (83.89)	288 (85.4)	35 (73.0)	0.027	2.37	1.12–4.78	0.019 ⁺⁺

^a p-value in the chi-square test; ^b p-value in the odds ratio calculated by the chi-square test; * significant odds ratio; ⁺ Calculated and age-adjusted odds ratio. It was not possible to adjust for the other drugs due to the distribution of variables between groups. MI: Medication incompatibility; OR: Odds ratio; 95%CI: 95% confidence interval.

DISCUSSION

This study was developed to identify possible MI in pediatric oncology prescriptions and, thus, highlight issues related to safety in the administration of intravenous drugs. It is important to emphasize that there are few studies about MI, especially in pediatrics. To our knowledge, this is the first study to address MI in pediatric oncology. The identification of possible risk factors for the occurrence of MI may help clinical pharmacists in pediatric oncology.

The epidemiological data of the population involved in this study coincide with national statistics for this age group, with predominance of leukemia (27.30% of cases), followed by osteosarcoma (18.20%), and lymphomas (9.90%). The higher prevalence in male is also in line with Brazilian data¹.

The reasons for hospital admission are similar to another study performed in a pediatric oncology

unit, in which chemotherapy was the main cause of hospitalization (36.10% vs. 67.5%), followed by complications related to the treatment, such as fever and infections (15.32% vs. 24.8%)¹⁴. The reasons for hospitalization were risk factors for the occurrence of MI, proving to be an important information for clinical pharmacists to analyze the MI, when prioritizing prescriptions for patients. Hospitalizations for chemotherapy and the management of complications require the use of intravenous drugs and, therefore, MI should be a concern in this group of patients.

The most frequent type of venous access in our study was the totally implantable catheter (Port-a-Cath), which was used in 61.32% of cases. This long-term central venous access is commonly used in oncology due to its comfort, as it avoids frequent venipunctures, especially in patients that need long-term treatments¹⁵. In 61.4% of prescriptions for patients with Port-a-Cath, the possibility of MI was

identified. A study published in 2014 showed that MI represented the major problem related to intravenous drug administration in patients in a general hospital. The authors also observed that patients with central access had more incompatibilities than patients with peripheral access¹⁶.

TPN prescriptions occurred in only 0.52% of cases. The frequency of TPN was small due to its indication only for situations with impossibility of using oral or enteral routes in medium- and long-term periods. Moreover, the objective of using TPN is to offer favorable conditions for the therapeutic plan, maintaining the patient's vital functions¹⁷. Our study analyzed only the medical prescription from the third day of hospitalization, when the indication of TPN is uncommon.

We observed the possibility of the occurrence of MI in 87.5% of the prescriptions analyzed. As expected, the number of drugs in medical prescriptions with MI was significantly higher when compared with prescriptions without MI (a mean of 5.63 vs. 2.81 drugs per prescription), being a risk factor for the occurrence of MI. This data is similar to a study conducted in a Pediatric Intensive Care Unit, which showed that the number of drugs prescribed (>3 drugs) was a risk factor for MI¹⁸.

MI are classified into four categories. They are "untested" when there is no data in the literature on the combination of two certain drugs. In these situations, it is recommended, for safety reasons, for them to not be administered concomitantly. MI are "variable" when the compatibility between two drugs depends on the type of diluent used and/or the concentration of drugs. Finally, they are "physical" and "chemical" when the incompatibility leads to a physical or chemical reaction, respectively¹². In this study, the number of "untested" incompatibilities was higher compared with other categories, with an average of 3.69 incompatibilities per prescription. This is similar to the study performed in 2016 by Leal et al., in which they also observed a higher prevalence of "untested" incompatibilities¹⁸.

The main possibility of incompatibility identified was between two antiemetics, dimenhydrinate and ondansetron, found in 65.19% of prescriptions. This high prevalence occurs because antiemetics are commonly prescribed for patients undergoing chemotherapy, as described in other studies^{19,20}, since nausea and vomiting are frequent and debilitating adverse effects directly causing a meaningful impact in patients' quality of life²⁰. Antiemetics are advisable from the first treatment cycle and are also used as prophylaxis for anticipatory vomiting in other stages of treatment²¹. Another frequent incompatibility occurred between dimenhydrinate and a solution of potassium chloride 10% + sodium chloride 20% + glucose (33.77% of medical prescriptions). This solution is often prescribed for pediatric patients, for water replacement and/or

maintenance and is used to maintain patients' body homeostasis while fasting, offering the necessary amount of water and electrolytes to restore the losses due to physiological processes, such as diuresis, sweating, bowel movements, and respiration²².

The presence of leucovorin, sodium bicarbonate, cefepime, diphenhydramine, dimenhydrinate, hydrocortisone, and ondansetron in medical prescriptions allowed the occurrence of possible MI, characterizing these drugs with a higher risk for potential MI.

The presence of ondansetron, dimenhydrinate, and diphenhydramine can be explained by the fact that they were the most frequently prescribed drugs (83.89%, 74.30%, and 56.10%, respectively), despite being considered incompatible with each other. Similarly, the solution 10% potassium chloride + 20% sodium chloride + glucose was frequently prescribed (51.94% of prescriptions), despite being incompatible with dimenhydrinate, another frequently prescribed drug.

Leucovorin and sodium bicarbonate were drugs with higher risk for MI. These drugs are incompatible with each other and are part of the treatment for osteosarcoma²³, the second most frequent disease in the population of this study (18.20% of cases). Leucovorin is used as an antidote to methotrexate, which blocks the conversion of folic acid to tetrahydrofolate by binding to the enzyme dihydrofolate reductase, and is indicated after 24 hours of the infusion of methotrexate. Sodium bicarbonate is used for urine alkalization, facilitating the excretion of methotrexate²³.

Cefepime was observed in 16.62% of medical prescriptions and presented a higher risk for MI. The use of cefepime in pediatric oncology is recommended in cases of febrile neutropenia, which is a frequent complication due to periods of spinal immunosuppression after chemotherapy^{24,25}.

MI requires attention from all professionals involved in patient care. Clinical pharmacists can contribute to the prevention of MI through the use of some strategies¹⁷. Some tools that can be adopted are standard operating procedures with specific guidelines for medication administration, analysis of prescriptions informing potential MI via a drug compatibility charts, and nursing training in the preparation and administration of drugs^{18,26-30}.

It is important to reinforce the interaction of clinical pharmacists with the nursing team regarding IM since knowledge about compatibility varies depending on the professional and inpatient unit³¹. Medication errors related to medication administration are frequent³². Mendes et al. showed that, among medication errors, in cases of concomitant administration, only 17.86% were compatible³². Specific nursing education interventions should be planned, including the use of applications for smartphones³³.

This study had some limiting factors, mainly due to its retrospective design. The main limitation was

the fact that the analysis was restricted to drugs in medical prescriptions. Thus, it was not observed whether these drugs were actually administered concomitantly, causing MI. The cross-sectional design and the non-inclusion of metamizole in the analyses, due to its absence in the database were other limitations of the study. Further research is needed to better understand the problems related to MI, especially laboratory studies to evaluate MI that are currently considered “untested.”

This study showed that the possibility of the occurrence of MI is frequent in intravenous drug administration in pediatric oncology and should be the focus of attention of professionals in safety of drug use.

Conflicts of interest

None.

REFERENCES

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (BR). *Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: Inca; 2019.
2. Greene RJ, Harris ND. Doenças neoplásicas. In: Greene RJ, Harris ND. *Patologia e terapêuticas para farmacêuticos: bases para a prática da farmácia clínica*. 3rd ed. Porto Alegre: Artmed; 2012. p. 638-93.
3. Taxis K, Barber N. Ethnographic study of incidence and severity of intravenous drug errors. *BMJ*. 2003;326(7391):684.
4. Trissel LA. *Handbook on injectable drugs*. 17th ed. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2012.
5. Kanji S, Lam J, Johanson C, Singh A, Goddard R, Fairbairn J, et al. Systematic review of physical and chemical compatibility of commonly used medications administered by continuous infusion in intensive care units. *Crit Care Med*. 2010;38(9):1890-8.
6. Benlabed M, Perez M, Gaudy R, Genay S, Lannoy D, Barthélémy C, et al. Clinical implications of intravenous drug incompatibilities in critically ill patients. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2019;38(2):173-80.
7. Taniguchi T, Yamamoto K, Kobayashi T. Precipitate formed by thiopentone and vecuronium causes pulmonary embolism. *Can J Anaesth*. 1998;45(4):347-51.
8. Zenk KE. Intravenous drug delivery in infants with limited IV access and fluid restriction. *Am J Hosp Pharm*. 1987;44(11):2542-5.
9. Gaetani M, Frndova H, Seto W, Parshuram C. Concurrent intravenous drug administration to critically ill children: evaluation of frequency and compatibility. *J Crit Care*. 2017;41:198-203.
10. Santeiro ML, Stromquist C, Coppola L. Guidelines for continuous infusion medications in the neonatal intensive care unit. *Ann Pharmacother*. 1992;26(5):671-4.
11. Pendleton M. Recommended adult immunization schedule: 2013 updates. *Hopa News* [Internet]. 2014 [cited 2017 Nov 20];11(2):3. Available from: www.hoparx.org/uploads/files/2013/HOPA13_ScopeofPracticeBk.pdf
12. Maison O, Tardy C, Cabelguenne D, Parat S, Ducastelle S, Piriou V, et al. Drug incompatibilities in intravenous therapy: evaluation and proposition of preventive tools in intensive care and hematology units. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75(2):179-87.
13. Micromedex Solutions® Healthcare Series of Database, versão 2.0 [Internet]. Greenwood Village: Thomson Micromedex; 2017 [cited 2017 Nov 20]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com.ez45.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian>
14. Sampaio GC. *Estudo de utilização de medicamentos antieméticos no serviço de oncologia pediátrica de um hospital do Sul do Brasil* [master's thesis]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2014.
15. Ortolani L, Gasparino RC, Traldi MC. Complicações associadas ao uso de cateter totalmente implantável em crianças e adolescentes. *Rev Bras Cancerol*. 2013;59(1):51-6.
16. Vijayakumar A, Sharon EV, Teena J, Nabil S, Nazeer I. A clinical study on drug-related problems associated with intravenous drug administration. *J Basic Clin Pharm*. 2014;5(2):49-53.
17. Lopes AF, Maia-Lemos PS. Terapia nutricional parenteral em crianças e adolescentes em tratamento oncológico diagnosticados com colite neutropênica. *Rev Bras Nutr Clin*. 2014;29(3):193-7.
18. Leal KDB, Leopoldino RWD, Martins RR, Veríssimo LM. Potencial de incompatibilidade de medicamentos intravenosos em uma unidade pediátrica. *Einstein (São Paulo)*. 2016;14(2):185-9.
19. Estan-Cerezo G, Jiménez-Pulido I, Rodríguez Lucena FJ, Matoses Chirivella C, Soriano-Irigaray L, Navarro-Ruiz A. Chemical stability of ondansetron hydrochloride with other drugs in admixtures via parenteral; a review. *Farm Hosp*. 2017;41(5):625-9.
20. Dewan P, Singhal S, Harit D. Management of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Indian Pediatr*. 2010;47(2):149-55.
21. Becker J, Nardin JM. Utilização de antieméticos no tratamento antineoplásico de pacientes oncológicos. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saude*. 2011;2(3):18-22.
22. Somers MJ. Maintenance intravenous fluid therapy in children [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; [cited 2017 Oct 20]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/maintenance-fluid-therapy-in-children>
23. Senerchia AA, Macedo CR, Ferman S, Scopinaro M, Cacciavillano W, Boldrini E, et al. Results of a randomized, prospective clinical trial evaluating metronomic chemotherapy in nonmetastatic patients with high-grade, operable osteosarcomas of the extremities: a report from the Latin American Group of Osteosarcoma Treatment. *Cancer*. 2017;123(6):1003-10.

24. Alvarez PA, Berezin EN, Mimica MJ. Etiologia das infecções em crianças com neutropenia febril pós-quimioterapia. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa Sao Paulo*. 2014;59(1):40-2.
25. Guzmán PC, Ruiz JG. Neutropenia febril en Pediatría: ¿qué punto de corte usar? *Pediatría*. 2012;45(3):195-202.
26. Bertsche T, Mayer Y, Stahl R, Hoppe-Tichy T, Encke J, Haefeli WE. Prevention of intravenous drug incompatibilities in an intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm*. 2008;65(19):1834-40.
27. Santos MT, Hegele V, Hoffmann TD, Chiarani F, Hennigen FW. Instrumento para avaliação da compatibilidade em Y na administração intravenosa de medicamentos em unidades de terapia intensiva. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saude*. 2013;4(3):34-7.
28. Huddleston J, Hay L, Everett JA. Patient-specific compatibility tables for the pediatric intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm*. 2000;57(24):2284-5.
29. Camut A, Noirez V, Gustin B, Khalife A. Improvement of antibiotics infusion practices: proposition and evaluation of a good practices' guide. *Journal de Pharmacie Clinique*. 2007;26(3):143-50.
30. Mohr A, Thiesen J, Krämer I. Development of an incompatibility-reducing infusion scheme and infusion device for pediatric oncology patients. *Krankenhauspharmazie*. 2020;41(7):251-61.
31. Neininger MP, Buchholz P, Frontini R, Kiess W, Siekmeyer W, Bertsche A, et al. Incompatible intravenous drug combinations and respective physician and nurse knowledge: a study in routine paediatric intensive care. *Eur J Hosp Pharm*. 2019;26(4):214-7.
32. Mendes JR, Lopes MCBT, Vancini-Campanharo CR, Okuno MFP, Batista REA. Types and frequency of errors in the preparation and administration of drugs. *Einstein (Sao Paulo)*. 2018;16(3):eAO4146.
33. Pourteimour S, Hemmati MalsakPak M, Jasemi M, Eghtedar S, Parizad N. The effect of smartphone-based application learning on the nursing students' performance in preventing medication errors in the pediatric units. *Pediatr Qual Saf*. 2019;4(6):e226.

Received: Dec 17, 2021

Accepted: Oct 24, 2022

PERSPECTIVAS EM CIRURGIA ROBÓTICA – A VISÃO DO CIRURGIÃO

ROBOTIC SURGERY: THE SURGEON'S PERSPECTIVE

Neiva Baldissera¹ , Mariana Kumaira Fonseca¹ ,
Artur Pacheco Seabra¹ , Oly Campos Corleta¹ ,
Leandro Totti Cavazzola¹ , Miguel Prestes Nácúl¹ 

RESUMO

Clin Biomed Res. 2022;42(4):342-347

1 Hospital Moinhos de Vento,
Porto Alegre, RS, Brasil

Autor correspondente:

Mariana Kumaira Fonseca
marianakumaira@gmail.com
Hospital Moinhos de Vento
Rua Tiradentes, 333
90035-000, Porto Alegre, RS, Brasil.

Introdução: Avaliar os níveis de conhecimento, interesse e treinamento dos cirurgiões inscritos no Colégio Brasileiro dos Cirurgiões (CBC) da cidade de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, em relação à cirurgia robótica.

Métodos: Estudo transversal, baseado em informações coletadas por meio de questionário enviado via plataforma digital para potenciais participantes. O formulário continha perguntas estruturadas e autoaplicáveis, a fim de caracterizar o perfil profissional, capacitação em cirurgia minimamente invasiva, conhecimento, opinião e treinamento específico em cirurgia robótica.

Resultados: Dos 146 membros inscritos no CBC na cidade de Porto Alegre, 99 (67,8%) responderam ao questionário. Houve predomínio do sexo masculino (88%) e a mediana de idade dos participantes foi de 48 anos. Os procedimentos videolaparoscópicos ou vídeo-assistidos foram maioria na rotina dos cirurgiões. Da totalidade da amostra, a maior parte (78%) já assistiu ao menos um procedimento robótico, e um terço (n = 30) já realizou algum tipo de treinamento ou simulação em cirurgia robótica. Entre os que não realizaram, dois terços pretendem se qualificar no futuro. Apenas 10% dos cirurgiões possuem certificação na área.

Conclusão: A maioria dos cirurgiões respondentes inscritos no CBC em Porto Alegre tem em sua rotina predominância de procedimentos minimamente invasivos e acredita que a plataforma robótica será o futuro da cirurgia. Embora ainda não disponível na maioria dos serviços gaúchos, espera-se que o desenvolvimento de novas plataformas e a redução dos custos envolvidos na aquisição de equipamento e de capacitação do cirurgião facilitem a disseminação dessa tecnologia.

Palavras-chave: Procedimentos cirúrgicos robóticos; acesso à tecnologia em saúde; cirurgia assistida por computador

ABSTRACT

Introduction: To assess the practical knowledge, interest, and training levels of surgeons enrolled in the Brazilian College of Surgeons (CBC) of the municipality of Porto Alegre, Rio Grande do Sul, regarding robotic surgery.

Methods: Cross-sectional study, based on information collected with a questionnaire sent to potential participants via digital platform. The form contained structured and self-administered questions, to characterize their professional profile, skills in minimally invasive surgery, knowledge, opinion, and specific training in robotic surgery.

Results: Of the 146 members enrolled in the CBC of the municipality of Porto Alegre, 99 (67.8%) responded to the questionnaire. Most were males (88%) with a mean age of 48 years. Video-laparoscopic or video-assisted procedures were the most frequent in the participants' practice. Of the sample, most (78%) already watched at least one robotic surgery, and one third (n = 30) had already completed some sort of training or

simulation course in robotic surgery. Among those who did not, two thirds intend to pursue formal training in the future. Only 10% of participating surgeons are certified in the area.

Conclusion: Most responding surgeons enrolled in the CBC in Porto Alegre perform mostly minimally invasive procedures daily and believe that the robotic technology will be the future of surgery. Although not yet available in most services of the state of Rio Grande do Sul, it is expected that the development of new platforms and the reduction of costs involved in equipment acquisition and surgical training will facilitate the dissemination of this technology.

Keywords: *Robotic surgical procedures; access to health technologies; surgery, computer-assisted*

INTRODUÇÃO

Em suas primeiras aparições, o robô era retratado como elemento de ficção científica. No decurso da evolução histórica da sociedade, foi empregado em atividades perigosas e com demanda de força física, progredindo com êxito na aplicação de tarefas repetitivas e de alta precisão. Atualmente, ocupa espaço na maioria dos ofícios, demonstrando aplicabilidade em todas as esferas de complexidade, e considerado sinônimo de excelência e de tecnologia de ponta^{1,2}.

Os primeiros relatos de aplicação do robô na área da saúde e, especificamente, no território cirúrgico, datam da década de 80. Mais adiante, foi debatido pelo profeta da tecnologia médica, Richard Satava, em publicação de 1992 – “*Robotics, telepresence and virtual reality: a critical analysis of the future of surgery*”. Desde então, é tema de discussões de destaque em todo o mundo¹. Em todos os relatos históricos, observam-se inúmeras conquistas alcançadas por meio da aplicação tecnológica na cirurgia. Um grande marco da narrativa cirúrgica, sem dúvidas, foi o advento das técnicas minimamente invasivas, que, inicialmente, encontrou certo grau de resistência em relação aos métodos convencionais³⁻⁵.

Após curto período de execução e observação dos resultados, a cirurgia minimamente invasiva se expressou com inúmeras e incontestáveis vantagens em relação à técnica aberta, tornando-se padrão-ouro no tratamento da maioria das patologias cirúrgicas, eletivas e de urgência, das mais variadas especialidades³⁻⁵. A união – videolaparoscopia e robô – demonstra agregar os já conhecidos benefícios da cirurgia minimamente invasiva com a superioridade técnica que a plataforma robótica proporciona^{6,7}. O cirurgião, portanto, trabalha com maior conforto e oferece ao paciente cirurgia tecnicamente superior, com movimentos mais precisos e seguros, garantindo melhores resultados tanto ao paciente quanto ao médico operador⁶⁻⁸.

O objetivo do presente trabalho é avaliar os níveis de conhecimento, interesse e treinamento dos cirurgiões inscritos no Colégio Brasileiro dos Cirurgiões (CBC) da cidade de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, em relação à cirurgia robótica, e determinar se a experiência prévia em videocirurgia interfere no nível de interesse da amostra pela técnica. Além disso, propõe-se a caracterizar a parcela dos cirurgiões que já possuem o Certificado de Habilitação em Cirurgia

Robótica, recentemente proposta pela Associação Médica Brasileira (AMB).

MÉTODOS

Trata-se de estudo quantitativo, de corte transversal, realizado por meio da aplicação de questionário aos cirurgiões de Porto Alegre com inscrição ativa no CBC, independente do local de trabalho, tempo de experiência ou área de atuação. O convite para participação voluntária na pesquisa foi enviado por correio eletrônico e redirecionamento automático para preenchimento das respostas na plataforma Google, após concordância com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O formulário continha 23 perguntas estruturadas e autoaplicáveis, a fim de caracterizar o perfil profissional, capacitação em cirurgia minimamente invasiva, conhecimento, opinião e treinamento específico em cirurgia robótica. Os dados coletados foram registrados e analisados em banco de dados secundário no software IBM SPSS® v24.0. Os dados descritivos foram analisados por meio de distribuição de frequências absoluta (n) e relativa (%) ou medianas e intervalo interquartil. O teste t de Student para amostras independentes foi utilizado para análise de variáveis contínuas com distribuição normal e os testes Chi-quadrado e exato de Fisher foram aplicados para variáveis categóricas, com nível de significância estabelecido em 5% (p < 0,05). O trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Moinhos de Vento sob parecer nº. 5.205.969 (CAAE 41456920300005330).

RESULTADOS

Dos questionários enviados aos 146 membros inscritos no CBC na cidade de Porto Alegre, 99 (67,8%) foram respondidos. Na análise descritiva, houve predominância do sexo masculino, representando 88% da amostra (n = 87). A idade média dos participantes foi de 49 ± 12 anos (27-75), com mediana de 48 anos. Com relação às especialidades e áreas de atuação, a maioria compreende cirurgias gerais (41,4%; n = 41), do aparelho digestivo (21,2%; n = 21), do trauma (15,2%; n = 15) e oncológicos (5,1%; n = 5). A mediana de anos de formado na

especialidade foi 21 anos (1-50), com mais de um terço da amostra em atividade há mais de 30 anos (31,3%, n = 31). Metade dos participantes declararam exercer atividade de docência.

A maioria dos respondentes exerce especialidades e áreas de atuação cujas cirurgias são predominantemente minimamente invasivas (73,7%). Apenas 9% afirmaram não realizar procedimentos videolaparoscópicos em sua especialidade (cirurgias gerais e cirurgias do trauma). Os procedimentos mais citados na rotina da especialidade incluíram colecistectomia videolaparoscópica, correção de hérnias da parede abdominal, apendicectomia, cirurgia bariátrica videolaparoscópica e colectomia. Em menor número, foram citados procedimentos urológicos e cardiotorácicos.

Cerca de 80% dos profissionais declararam empenhar a maior parte de seu trabalho em uma única instituição. Observou-se que 41% dos cirurgiões trabalham exclusivamente no sistema de saúde suplementar, e 31% no sistema público de saúde da cidade. Em 75% dos casos, os entrevistados afirmaram não dispor de plataforma robótica em seu serviço. As características da amostra são sumarizadas na Tabela 1.

Tabela 1: Características da amostra.

Características da amostra	
Sexo (%)	
Masculino	87 (87,9)
Feminino	12 (12,1)
Idade (anos)	49 (27-75)
Especialidade/Área de atuação (%)	
Cirurgia Geral	41 (41,4)
Cirurgia do Aparelho Digestivo	21 (21,2)
Cirurgia do Trauma	15 (15,2)
Cirurgia Oncológica	5 (5,1)
Cirurgia Bariátrica	4 (4)
Coloproctologia	3 (3)
Cirurgia Cardiovascular	1 (1)
Cirurgia Torácica	2 (2)
Cirurgia Pediátrica	1 (1)
Endoscopia Digestiva	1 (1,7)
Tempo de especialidade (anos)	21 ± 13 (0-50)
< 5 anos	15 (15,2)
5 – 10 anos	7 (7,1)
10 – 15 anos	11 (11,1)
15 – 20 anos	10 (10,1)
20 – 30 anos	25 (25,3)
> 30 anos	31 (31,3)
Docência (%)	
Sim	53 (53,5)
Não	46 (46,5)
Atuação em Sistema de Saúde (%)	
Exclusivamente suplementar	41 (41,4)
Exclusivamente público	31 (31,3)
Suplementar e público	27 (27,3)

Quanto ao conhecimento em relação à cirurgia robótica, a totalidade dos participantes afirmaram

conhecer a técnica, e 78% (n = 77) já assistiram algum procedimento realizado através da plataforma. A maioria tomou conhecimento dessa nova tecnologia nos últimos dois anos (1-3 anos).

Um terço dos cirurgiões (n = 30) já realizou algum tipo de treinamento ou simulação em cirurgia robótica, sendo significativamente mais frequente no grupo que atua exclusivamente na saúde suplementar (63% contra 23%; p = 0,01). Destes, a maioria participou de cursos promovidos pela própria instituição em que trabalham (n = 11) ou em cursos particulares realizados no exterior (n = 8). O nível médio de dificuldade do treinamento relatado pelos participantes, em escala de 0 (mais fácil) a 10 (mais difícil) foi de $4 \pm 2,5$ (0-10).

Entre os que não realizaram treinamento, dois terços pretendem se qualificar no futuro. Não se observou diferença estatisticamente significativa entre grupos estratificados por idade, tempo de formação, especialidade ou participação em docência em relação ao planejamento futuro de capacitar-se em cirurgia robótica.

Em relação à certificação em cirurgia robótica, apenas 10% dos cirurgiões completaram o treinamento e estariam aptos à realização de cirurgias pela plataforma. Outro conjunto de 9 especialistas afirma ter completado pelo menos uma etapa do processo de certificação. Catorze participantes já realizaram procedimentos robóticos, sendo das especialidades de cirurgia geral, digestiva, oncológica e coloproctologia. A mediana do número de procedimentos robóticos realizados foi de 38, com variação de 1 a 200 cirurgias.

As principais vantagens da cirurgia robótica em relação a videolaparoscopia citadas foram precisão de movimentos (40%), qualidade da imagem (9%), e ergonomia do cirurgião (7%). Outros aspectos citados incluem segurança, facilidade de acesso (ao teto da parede abdominal e pelve), fornecimento de dados em tempo real, possibilidade de cirurgia remota e performance global do cirurgião. A Figura 1 apresenta nuvem de palavras contendo as respostas com termos mais recorrentes nessa questão.

Em contrapartida, 11% acreditam que a plataforma robótica não oferece vantagens à cirurgia minimamente invasiva convencional, incluindo profissionais que já realizaram treinamento (n = 2). Questionados sobre a perspectiva da robótica ser o futuro da cirurgia, 47,5% (n = 47) consideram que já se trata da nossa realidade. Por outro lado, um terço da amostra estima que a cirurgia robótica vai se estabelecer como futuro da cirurgia dentro da próxima década. Outros 9% acreditam que o método nunca vai se estabelecer como futuro da cirurgia, sem diferença estatisticamente significativa em relação ao tempo de formação, idade, disponibilidade de plataforma robótica no serviço que atua ou proporção de cirurgias minimamente invasivas realizadas pelo profissional.

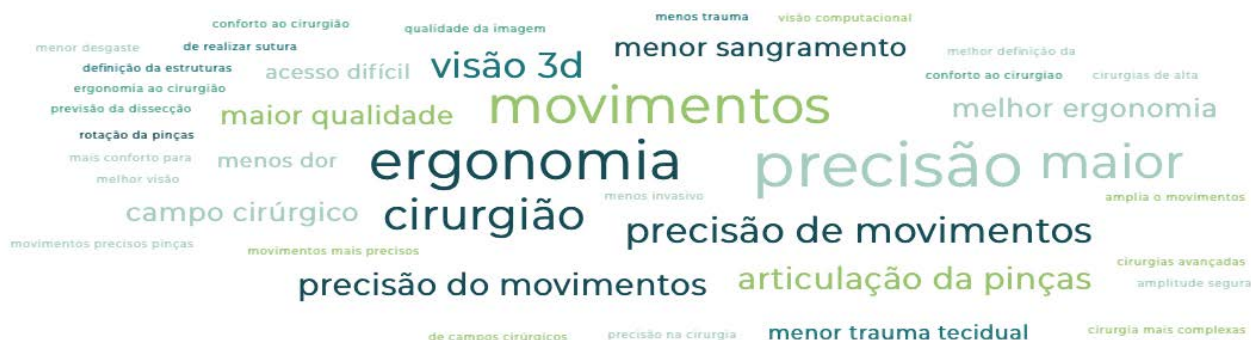


Figura 1: Nuvem de palavras destacando as vantagens da cirurgia robótica apontadas pelos participantes.

DISCUSSÃO

Desde tempos remotos, o homem procura constantemente aprimorar seus instrumentos e métodos de trabalho, com o propósito de otimizar os serviços oferecidos e elevar o resultado do produto em questão. Esta busca se traduz, basicamente, em ganho de qualidade de vida, independentemente da área de atuação. A plataforma robótica não somente oferece todos os benefícios já bem documentados da videolaparoscopia, mas também inúmeras vantagens técnicas em relação a ela.⁶⁻¹⁰

O estudo recente que analisou o “Perfil do Cirurgião Robótico no Brasil” e descreve amostra composta de cirurgiões membros do CBC inscritos em todos os capítulos do país⁸, permite comparação com a presente casuística em relação ao panorama nacional. A mediana de idade dos cirurgiões da capital gaúcha é de 48 anos, semelhante à média do estudo nacional. A adesão de resposta dos cirurgiões brasileiros girou em torno de 5%, significativamente menor em relação à pesquisa na cidade de Porto Alegre, que alcançou mais de 60%. No presente estudo, o número de respondentes não especialistas foi de 90%, enquanto na pesquisa nacional, 55% não se intitulavam cirurgiões robóticos. Esses achados sugerem que não somente os especialistas na área do estudo em questão contribuem em pesquisas conduzidas inteiramente de forma digital⁸.

Em relação ao nível de conhecimento e interesse dos cirurgiões, observa-se que a totalidade dos respondentes declara ter conhecimento básico da técnica robótica e um terço da amostra já praticou algum tipo de treinamento, teórico, na plataforma ou em simuladores. Após o término da vida acadêmica, qualquer qualificação cirúrgica complementar requer tempo e recursos financeiros adicionais^{9,10}. A oferta de cursos de capacitação na plataforma robótica ainda é escassa no país e demanda investimento financeiro de grande monta quando comparado a outros treinamentos na área cirúrgica⁷.

No presente estudo, excluindo-se os cirurgiões especialistas (n = 10) e em treinamento (n = 9), 61%

dos participantes pretendem desenvolver treinamento e habilitação em cirurgia robótica. Presume-se que esse elevado percentual de profissionais ainda não tenha iniciado o treinamento por diversas questões, dentre as quais: o baixo percentual de respondentes que afirmam dispor de estrutura robótica no serviço onde desempenham suas atividades (25%); ausência de ofertas de curso regulares de treinamento em cirurgia robótica com certificação, na capital gaúcha, no período em que foi conduzida a pesquisa; capital financeiro a ser empregado sem perspectiva de retorno; presença do período pandêmico como fator de atraso para implementação de novas plataformas robóticas nos hospitais de Porto Alegre, assim como o desenvolvimento de cursos.

Até há pouco, o processo de habilitação em cirurgia robótica vinha sendo conduzido pela empresa detentora da plataforma DaVinci¹¹. Em ação inédita, a Comissão de Cirurgia Minimamente Invasiva e Robótica do CBC, em parceria com a AMB, elaborou proposta normativa para habilitação em cirurgia robótica, estabelecendo, assim, documento baseado em critérios objetivos para o treinamento, avaliação e certificação dos procedimentos robóticos^{7,8,10,11}. Por meio dessa moção, a Comissão objetiva estimular os hospitais brasileiros na implementação e estruturação dos serviços robóticos cirúrgicos e, consequentemente, aumentar o número de cirurgiões adeptos ao método¹⁰.

Na amostra nacional do CBC, 45% dos cirurgiões declaram possuir algum tipo de certificação em console robótico – destes, 9% são reconhecidos no Brasil, conforme as normas da AMB⁸. Naquela casuística, os cirurgiões registram uma mediana de 20 procedimentos executados, enquanto em Porto Alegre, apenas 10% dispõem de algum tipo de certificação, com mediana de 38 procedimentos.

Questionados sobre vantagens da plataforma robótica comparada à videolaparoscopia convencional, cerca de 89% dos respondentes acreditam que existe benefício na técnica, com destaque para a precisão de movimentos e ergonomia do cirurgião. Na literatura, também são descritas outras vantagens,

dentre as quais: mobilidade superior, proporcionando amplitude de movimento que a mão do homem é incapaz de conceber (360°)^{8,12-14}; filtragem do tremor fisiológico e correção de possíveis movimentos intempestivos por meio do escalonamento de movimentos, conferindo precisão e delicadeza na manipulação dos tecidos^{8,12-14}; comando da ótica exercido diretamente pelo cirurgião, com imagem tridimensional e de alta definição; estabilidade da câmera, permitindo magnificar as estruturas sem perda de foco e proporcionando excelente visão ao operador, do ângulo que lhe pareça ser o mais adequado durante todo o ato cirúrgico^{8,12-14}; ergonomia anatômica proporcionada ao cirurgião – que antes passava horas em posição ortostática e pouco confortável –, diminuindo o stress físico e psíquico e favorecendo o andamento do procedimento, além de, a longo prazo, seguramente, aumentar o tempo de vida útil do cirurgião^{8,12-14}.

Dois terços dos participantes dessa pesquisa almejam obter certificação para atuação na plataforma robótica e consideram a especialidade como o futuro da cirurgia. Supõe-se que o elevado interesse está intimamente relacionado ao conhecimento e experiência prévia desses cirurgiões, visto que a maioria declarou que em sua rotina há predomínio de cirurgias videolaparoscópicas e vídeo-assistidas. Certamente, já cientes das vantagens que a cirurgia minimamente invasiva agrega em relação à cirurgia aberta em termos de menor trauma cirúrgico, redução da dor e das complicações de ferida operatória, menor tempo de internação, retorno precoce às atividades diárias, resultado estético superior^{4-7,12,13}.

No grupo de cirurgiões que já realizaram treinamento na plataforma robótica ($n = 30$), o nível de dificuldade relatada foi de 3,5, verificado em escala de 0-10. A mediana da dificuldade da amostra é compatível com a literatura. A curva de aprendizagem em robótica é relativamente curta e não apresenta diferença significativa quando comparada às habilidades dos cirurgiões com ou sem experiência em videolaparoscopia¹³. O cirurgião já habituado a operar por videolaparoscopia traz a familiaridade em trabalhar na cavidade fechada. Já o cirurgião com rotina baseada em procedimentos abertos, encontra semelhança nos movimentos executados com pinças comuns – tecnologia *EndoWrist*,® (Intuitive,

UK, Europe) que preserva os movimentos da pinça robótica próximos aos do punho humano –, facilitando a transferência de habilidades^{8,12,13}.

Na presente casuística, 9% dos respondentes não acreditam que a tecnologia robótica se estabelecerá como futuro da cirurgia. Este ponto de vista, provavelmente, está atrelado ao elevado custo do procedimento, que atualmente é a principal barreira para expansão da especialidade, principalmente quando comparado à videolaparoscopia^{7,11,12}. Além do capital empregado, outras desvantagens citadas na literatura são: maior tempo para acomodação da torre com os braços robóticos junto ao paciente (*docking*) comparado à inserção de trocartes laparoscópicos; e ausência de sensibilidade da mão do cirurgião em relação à força empregada sobre as pinças cirúrgicas¹⁰⁻¹².

Apesar de amplamente difundida na América do Norte e Europa, a plataforma robótica ainda não é disponível na maioria dos serviços hospitalares brasileiros, públicos e privados. Na capital gaúcha, somente um quinto dos entrevistados referem dispor dessa tecnologia no serviço onde desempenham a maior parte de suas atividades. Com o desenvolvimento de novas plataformas, espera-se, em um futuro muito próximo, a redução dos custos envolvidos na fabricação e maior facilidade na utilização dos equipamentos^{7,11-14}. Assim como a videolaparoscopia conseguiu comprovar sua custo-efetividade baseada nos benefícios em relação à cirurgia aberta, a robótica vem trilhando esse mesmo caminho^{8,13}.

O homem, normalmente, não procura se adaptar ao mundo; ele persiste na tentativa de adaptar o mundo a si mesmo. A partir disso, vivemos todas as evoluções da sociedade e aquilo que um dia foi ficção científica, agora torna-se realidade. Atualmente, cirurgião e paciente já podem lograr todos os benefícios que a cirurgia robótica proporciona. Julgamos essa ferramenta imprescindível para enfrentarmos o desafio de uma sociedade envelhecida, com todas as sequelas que dela procedem.

Conflitos de interesse

Dr. Leandro Totti Cavazzola é proctor da Intuitive Surgical. Os demais autores declaram não possuir conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Satava RM. Robotics, telepresence and virtual reality: a critical analysis of the future of surgery. *Minim Invasive Ther.* 1992;1:357-63.
2. Skinovsky J, Chibata M, Siqueira DED. Realidade virtual e robótica em cirurgia: aonde chegamos e para onde vamos? *Rev Col Bras Cir.* 2008;35(5):334-7.
3. Nácúl MP, Cavazzola LT, Melo MC. Current status of residency training in laparoscopic surgery in Brazil: a critical review. *ABCD Arq Bras Cir Dig.* 2015;28(1):81-5.

4. Carr BM, Lyon JA, Romeiser J, Talamini M, Shroyer ALW. Laparoscopic versus open surgery: a systematic review evaluating Cochrane systematic reviews. *Surg Endosc.* 2019;33(6):1693-709.
5. Jiao J, Liu S, Chen C, Maimaiti A, He Q, Hu S, et al. Comparative study of laparoscopic radical gastrectomy and open radical gastrectomy. *J Minim Access Surg.* 2020;16(1):41-6.
6. Leal Ghezzi T, Corleta OC. 30 years of robotic surgery. *World J Surg.* 2016;40(10):2550-7.
7. Nacul MP. Laparoscopy & robotics: a historical parallel. *Rev Col Bras Cir.* 2020;47:e20202811.
8. Araujo RLC, Benevenuto DS, Zilberstein B, Sallum RA, Aguiar-Jr S, Cavazzola LT, et al. Overview and perspectives about the robotic surgical certification process in Brazil: the new statement and a national web-survey. *Rev Col Bras Cir.* 2020;47:e20202714.
9. Pradarelli JC, Havens JM, Smink DS. Facilitating the safe diffusion of surgical innovations. *Ann Surg.* 2019;269(4):610-1.
10. Nacul MP, Melani AGF, Zilberstein B, Benevenuto DS, Cavazzola LT, Araujo RLC, et al. Educational note: teaching and training in robotic surgery. An opinion of the Minimally Invasive and Robotic Surgery Committee of the Brazilian College of Surgeons. *Rev Col Bras Cir.* 2020;47:e20202681.
11. Barros F, Felicio VB, Tabet ACL, Cerbone ACC. Training in robotic surgery: initial experience using the Brazilian College of Surgeons model. *Rev Col Bras Cir.* 2021;48:e20202969.
12. Kamarajah SK, Bundred J, Marc OS, Jiao LR, Manas D, Abu Hilal M, et al. Robotic versus conventional laparoscopic pancreaticoduodenectomy a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2020;46(1):6-14.
13. Pimentel M, Cabral RD, Costa MM, Silva Neto B, Cavazzola LT. Does previous laparoscopic experience influence basic robotic surgical skills? *J Surg Educ.* 2018;75(4):1075-81.
14. Chen R, Rodrigues Armijo P, Krause C, Siu KC, Oleynikov D. A comprehensive review of robotic surgery curriculum and training for residents, fellows, and postgraduate surgical education. *Surg Endosc.* 2020;34(1):361-7.

Recebido: 7 jun, 2022

Aceito: 10 jul, 2022

PERFIL DOS PACIENTES OPERADOS POR ADENOMA HEPÁTICO EM SERVIÇO DE CIRURGIA HEPATOBILIAR DO RIO GRANDE DO SUL

PROFILE OF PATIENTS WHO UNDERWENT OPERATION FOR LIVER ADENOMA IN AN HEPATOBILIARY SURGERY SERVICE IN RIO GRANDE DO SUL

Paulo Roberto Reichert¹⁻³ , Glória Sulczinski Lazzaretti⁴ , Flávia Rauber Felkl⁵ , Gabriela Cella⁵ , Daniela Bertol Graeff^{1,6} , Daniel Navarini^{1,2} 

RESUMO

Clin Biomed Res. 2022;42(4):348-352

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

2 Residência Médica em Cirurgia
Geral, Hospital São Vicente de Paulo
de Passo Fundo, Universidade
Federal da Fronteira Sul (UFFS).
Passo Fundo, RS, Brasil.

3 Fundação Universidade Federal de
Ciências da Saúde de Porto Alegre.
Porto Alegre, RS, Brasil.

4 Serviço de Cirurgia Geral, Hospital
de Clínicas de Porto Alegre. Porto
Alegre, RS, Brasil.

5 Universidade de Passo Fundo. Passo
Fundo, RS, Brasil.

6 Comitê de Ética em Pesquisa,
Universidade de Passo Fundo.
Passo Fundo, RS, Brasil.

Autor correspondente:

Flávia Rauber Felkl
flafelkl@gmail.com
Escola de Medicina da Universidade
de Passo Fundo
Rua Teixeira Soares, 817
CEP 90010090
Passo Fundo, RS, Brasil.

Introdução: O trabalho objetiva avaliar o perfil epidemiológico dos pacientes operados por adenoma hepático e os fatores de influência nas diferentes apresentações clínicas.

Métodos: Estudo transversal descritivo com 21 pacientes operados por adenoma hepático. Dados de prontuário e laudos anatomopatológicos foram revisados a fim de estudar a relação entre perfil dos pacientes, apresentação clínica e características do tumor.

Resultados: Sexo feminino foi predominante na amostra. A idade média dos pacientes foi de 32 anos e o IMC médio 25,9. Uso de anticoncepcional oral foi relatado em 93% dos casos, sendo 13 anos o tempo médio de uso. A presença de comorbidades teve associação com adenomas de maior tamanho, e diabetes mellitus foi doença mais frequente associada a este tumor. Houve associação clínica entre tamanho do adenoma e sintomatologia: pacientes com sinais e sintomas mais pronunciados apresentaram lesões de tamanho médio superior em comparação aos pacientes com sintomas inespecíficos ou ausentes.

Conclusão: Os fatores já conhecidos associados ao Adenoma Hepático envolvem o sexo feminino, uso de contraceptivo oral de longa data, doenças do armazenamento do glicogênio, uso de anabolizantes e, menos comumente, gestação e diabetes mellitus. Neste trabalho evidenciamos o diabetes mellitus como a comorbidade mais frequente entre os pacientes com diagnóstico de Adenoma Hepático, relacionando-se a adenomas de maior tamanho na amostra deste estudo, o que sugere possível associação do diabetes mellitus na gênese dos adenomas hepáticos e também no prognóstico, visto que lesões maiores representam risco aumentado de complicações.

Palavras-chave: Adenoma de células hepáticas; hepatectomia; fígado

ABSTRACT

Introduction: This work aims to evaluate the epidemiological profile of patients who underwent surgery for liver adenoma and the factors that could influence different clinical presentations.

Methods: Descriptive cross-sectional study with 21 patients with liver adenoma who underwent surgery. Medical records and pathological reports were reviewed to study the connection between patients' profile, clinical presentation, and features of the tumor.

Results: Female sex predominated in the sample. The mean age of patients was 32 years and the mean BMI was 25.9. The use of oral contraceptives was reported in 93% of the cases, with an average usage time of 13 years. The presence of comorbidities was associated with larger adenomas, and diabetes mellitus was the

most frequent comorbidity co-existing with this tumor. Clinical association between the size of adenomas and symptoms was identified: patients with more pronounced signs and symptoms had larger lesions compared with patients with nonspecific or absent symptoms.

Conclusion: The known factors associated with Hepatic Adenoma involve female sex, long-term use of oral contraceptives, glycogen storage diseases, use of anabolic steroids, and, less commonly, pregnancy and diabetes mellitus. In this study, we highlight diabetes mellitus as the most frequent comorbidity among patients diagnosed with Hepatic Adenoma, relating to larger adenomas in this study sample, which suggests a possible association of diabetes mellitus in the genesis of liver adenomas and in the prognosis, since larger lesions represent an increased risk of complications.

Keywords: Adenoma, liver cell; hepatectomy; liver

INTRODUÇÃO

Tumores hepáticos benignos acometem 9% da população, sendo o Adenoma Hepático (AH) um destes tumores e se desenvolve a partir da proliferação de hepatócitos. Embora não tenha patogenia completamente elucidada, sabe-se que o AH é mais comum em mulheres jovens com história de uso de anticoncepcional oral. Este tumor tem diagnóstico frequentemente acidental e comportamento clínico variável, podendo apresentar desde manifestações inespecíficas até abdome agudo hemorrágico por ruptura tumoral, sendo essa uma das principais complicações associadas¹. A Malignização é outra complicação possível e ocorre em 5% dos casos^{2,3}. A apresentação clínica do AH é variável, e o diagnóstico e conduta podem ser bastante desafiadores. Para tal, devem ser considerados, além do sexo do paciente, o perfil epidemiológico, os fatores de risco associados e as características do tumor, como tamanho e localização. O presente estudo tem como objetivo analisar o perfil de uma série de pacientes operados por AH em um serviço de referência.

MÉTODOS

Trata-se de estudo transversal descritivo de pacientes operados por AH no Serviço de Cirurgia Hepatobiliar do Hospital São Vicente de Paulo, em Passo Fundo, Rio Grande do Sul. Os dados dos pacientes foram obtidos a partir de prontuário e exame anatomopatológico, datados de 2003 a

2020, com posterior análise estatística do perfil epidemiológico e sua relação com apresentação clínica e características do tumor. Para análise descritiva das variáveis quantitativas foram utilizadas média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil; as variáveis categóricas foram demonstradas como frequência absoluta e percentual. Para comparação de proporções, foi utilizado o teste do Qui-quadrado, e para a comparação entre médias ou medianas, foram utilizados o teste paramétrico t de Student ou o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Foi considerada uma significância estatística de alfa (α) menor ou igual a 5% para um poder estatístico de 80%.

RESULTADOS

Foram analisados 21 pacientes com AH confirmado por exame anatomopatológico após ressecção hepática, e os resultados das principais variáveis estão sumarizados na Tabela 1. O sexo feminino correspondeu a 90,5% dos pacientes, sendo a idade média 32 anos e o Índice de Massa Corporal (IMC) médio 24,8 kg/m². Dentre as mulheres, 87,5% relataram uso de anticoncepcional oral no momento do diagnóstico, e o tempo médio de uso foi de 13 anos. Nenhum paciente relatou uso de andrógenos ou anabolizantes. Doença por depósito de glicogênio tipo I (Doença de Von Gierke) foi evidenciada em um paciente. Comorbidades estavam presentes em 20%, sendo Diabetes Mellitus (DM) tipo 1 e 2 as mais prevalentes. Não foi identificada transformação maligna em nenhum caso.

Tabela 1: Dados obtidos a partir de prontuário e laudo anatomopatológico dos pacientes operados por adenoma hepático.

Gênero	Idade	Comorbidades	Uso de anticoncepcional oral (ACO)	Tempo de ACO em anos	Apresentação clínica	Tamanho do adenoma no maior eixo, em centímetros
Masculino	17	Não	Não	0	Dor em abdome superior	7
Feminino	25	Não	Sim	7	Assintomática	5,5
Feminino	34	Não	Sim	15	Assintomática	6,5
Feminino	20	-	-	-	Abdome agudo	20
Feminino	18	Não	Sim	0,25	Assintomática	7
Feminino	26	DM 1	Sim	10	Dor em abdome superior	9
Feminino	48	DM 1	Sim	20	Dor em abdome superior	6

Continua...

Tabela 2: Continuação.

Gênero	Idade	Comorbidades	Uso de anticoncepcional oral (ACO)	Tempo de ACO em anos	Apresentação clínica	Tamanho do adenoma no maior eixo, em centímetros
Feminino	34	Não	Sim	14	Dor em abdome superior	3,7
Feminino	32	Não	Sim	6	Assintomática	1
Feminino	31	-	Sim	15	Dor em abdome superior	7
Feminino	37	DM 2	Sim	18	Abdome agudo	9,5
Feminino	34	Não	Sim	15	Abdome agudo	7
Feminino	28	-	-	-	-	-
Feminino	23	Não	Sim	0,4	Dor em abdome superior	10
Feminino	38	-	-	-	-	10,5
Feminino	44	Não	Sim	16	Dor em abdome superior	9,5
Feminino	63	Não	Não	0	Dor em abdome superior	10
Feminino	46	-	-	-	-	8,5
Feminino	26	-	-	-	Dor em abdome superior	7
Feminino	39	Não	Sim	22	Assintomática	9,5
Feminino	27	Não	Sim	4	Assintomática	6

Da amostra total, 18 pacientes tiveram avaliação de ocorrência de sintomas. Desses, 33,3% foram assintomáticos e tiveram diagnóstico ocasional por exame de imagem. Dentre os sintomas relatados, o mais comum foi dor inespecífica em epigástrio ou em hipocôndrio direito (50%). Em 3 pacientes (16,6%) a manifestação clínica foi por abdome agudo hemorrágico (ruptura tumoral).

AH único foi identificado em 60% dos pacientes, e adenomas múltiplos em 40%. O diâmetro médio foi de 7,6 cm utilizando o maior eixo, variando de 1 a 20 cm. Adenomas assintomáticos tiveram em média 5,9 cm, enquanto que adenomas que manifestaram sintomas se apresentaram com tamanho médio de 7,6 cm. Lesões clinicamente associadas a ruptura, tiveram diâmetro médio de 12,1 cm.

Dentre os achados anatomopatológicos, os mais frequentes foram hemorragia e esteatose hepática, presentes, respectivamente, em 38% e em 33,3% dos pacientes. Necrose, fibrose e processo inflamatório crônico foram identificadas, respectivamente, em 23,8%, 19% e 4,8%. O subtipo de adenoma não foi descrito na análise histopatológica. Hepatectomia segmentar foi o tratamento de escolha na maior parte dos pacientes (95,2%), sendo associada a colecistectomia em 38,1% dos casos. Ressecção isolada do AH, por técnica de enucleação, foi realizada em um paciente.

Idade, IMC, tempo de uso de anticoncepcional, comorbidades e número de filhos por mulher no diagnóstico foram comparados com o número de adenomas, e não foi encontrada relação estatística significativa. Também não houve correlação entre presença de comorbidades e tempo de uso de anticoncepcional com apresentação clínica.

O achado anatomopatológico de fibrose teve correlação com idade mais avançada ($p = 0,016$), sendo 44 anos a idade média dos pacientes com

fibrose, e 30 anos a idade média dos pacientes sem fibrose. A presença de comorbidades foi associada a AH de maior tamanho ($p = 0,006$), com uma média de 9,2 cm em pacientes com comorbidades, e 5,7 cm nos pacientes sem comorbidades.

DISCUSSÃO

Embora seja de patogenia não completamente elucidada, sabe-se que o AH é mais comum em mulheres jovens com história de uso de anticoncepcional. A incidência anual é de 1:1.000.000 em mulheres que nunca usaram anticoncepção oral e de 30-40 por milhão nas quais utilizaram anticoncepção oral a longo prazo⁴. Outros fatores associados são uso de anabolizantes, doenças de depósito de glicogênio, e, menos comumente, gestação e DM¹. No presente estudo, em relação à epidemiologia, houve mais diagnósticos de AH em mulheres (90,5%) com idade média correspondente à menarca, dados que vão ao encontro de referências da literatura médica. Ainda em relação à maior prevalência de AH nas mulheres, constatou-se neste estudo associação expressiva com o uso de anticoncepcional oral, o que reforça o papel do anticoncepcional como fator de risco. Doenças do armazenamento de glicogênio também se destacam como um fator de risco, em especial a glicogenose tipo I, que foi encontrada em um paciente da nossa série. Nesses casos, os adenomas tendem a ser múltiplos e apresentam maior risco de malignização¹.

Em relação às comorbidades apresentadas pelos pacientes com AH, a patologia mais frequente no estudo foi DM tipo 1, seguida de DM tipo 2. O IMC médio foi de 25,9 kg/m².

Nos pacientes estudados, manifestações clínicas foram presentes na maioria (64,7%). A ocorrência de sintomas é controversa na literatura, sendo

relatada em somente 51% dos pacientes em um estudo multicêntrico⁵. Já em revisão sistemática da literatura, foi evidenciado que a maior parte dos casos era assintomática e de diagnóstico incidental, com a descoberta do AH durante investigação direcionada para outra patologia⁶. Em relação aos sintomas, a dor inespecífica em epigástrio ou hipocôndrio direito foi o sintoma mais prevalente (47,1%), seguida de abdome agudo hemorrágico (17,6%). Massa palpável foi a manifestação mais frequente em uma análise comparativa de quatro estudos clínicos a respeito da frequência de sintomas em mulheres com AH⁷; entretanto, tal dado não se confirmou no presente estudo, visto que nenhum paciente se apresentou com massa abdominal palpável. Apesar de menos frequente, a ruptura do AH com evolução para abdome agudo pode ocorrer em 20 a 30% dos casos, sendo uma complicação importante com mortalidade de até 20% se não identificada e tratada emergencialmente^{6,8,9}. Na literatura, alguns fatores foram identificados em associação com maior risco de sangramento: presença de dor, uso de contraceptivo oral a longo prazo, localização subcapsular do adenoma e tamanho superior a 5 cm^{5,6}.

Visto a inespecificidade dos sinais e sintomas, o AH é uma patologia de difícil suspeição tendo como base somente dados clínicos. Exames de imagem não confirmam o diagnóstico, mas podem sugerir a hipótese após diagnóstico diferencial com outros nódulos hepáticos, especialmente com Hiperplasia Nodular Focal (HNF)¹. De forma semelhante à HNF, na tomografia computadorizada e ressonância magnética o AH apresenta padrão de impregnação rápida na fase arterial, com rápida saída nas fases portal e de equilíbrio. A diferenciação pode ser feita a partir da característica de hipersinal de gordura na RM, comumente presente no AH. Além disso, a HNF difere por apresentar cicatriz central característica nos exames de imagem⁴. O diagnóstico definitivo consiste em exame anatomopatológico, sendo preferível a ressecção cirúrgica para obtenção da amostra, visto que a biópsia oferece risco de sangramento¹⁰. O exame anatomopatológico mostra placas de células adenomatosas, geralmente maiores que hepatócitos normais, contendo glicogênio e lipídios em seu interior. Macroscopicamente, a lesão é bem definida, mas nem sempre encapsulada. A ausência de cápsula fibrosa contribui para ruptura e sangramento para a cavidade peritoneal¹¹.

No que diz respeito à apresentação do AH, a presença de nódulo solitário foi a maioria (60%), dado que já havia sido evidenciado em outros estudos¹. Os achados histopatológicos mais frequentes foram hemorragia (38%), esteatose hepática (33,3%) e necrose (23,8%). Houve relação entre presença de comorbidades e maior tamanho do nódulo ($p = 0,006$) – com uma média de 9,2 cm

no maior eixo nos pacientes com comorbidades e uma média de 5,7 cm nos pacientes hígidos. Sendo o diabetes mellitus a principal comorbidade associada aos AH neste estudo, tal dado sugere uma possível influência desta patologia não só na gênese do adenoma, como também no crescimento destes, favorecendo o maior risco de complicações. Além disso, foi observada associação clínica entre os sintomas manifestados e o tamanho médio do adenoma hepático: nos pacientes com sinais e sintomas mais pronunciados, como abdome agudo por ruptura, foram evidenciadas lesões de tamanho médio superior quando comparados aos pacientes com sintomas inespecíficos ou ausentes.

A abordagem preferencial para tratamento cirúrgico do AH é a ressecção segmentar, com o objetivo de preservar o máximo de parênquima hepático^{1,5,12}. Neste estudo, a ressecção hepática segmentar foi o procedimento de escolha para confirmação diagnóstica e tratamento. O acompanhamento pós-operatório mostrou remissão completa dos sintomas e da doença em todos os pacientes, não sendo identificadas complicações ou óbitos. Tais achados reforçam que a ressecção hepática segmentar constitui uma técnica segura no tratamento cirúrgico do AH, com resultados satisfatórios.

Abordagens mais conservadoras defendem tratamento cirúrgico no caso de lesões sintomáticas e/ou superiores a 5 cm, pelo maior risco de complicações. Em lesões menores, o acompanhamento periódico e a suspensão do anticoncepcional oral mostrou-se uma conduta segura, com estabilização ou involução do adenoma em até 90% dos casos^{13,14}. Outras estratégias também adotadas são a abordagem cirúrgica de adenomas com crescimento superior a 1 cm em dois exames de controle sucessivos e em pacientes masculinos, pelo maior risco e transformação maligna^{3,5,13}. Nos casos de lesão rota, a escolha entre abordagem aberta ou laparoscópica deve levar em consideração os recursos disponíveis e a experiência do cirurgião. Embolização arterial seletiva tem papel crescente no tratamento de adenomas rotos e não-rotos, e atua induzindo necrose tumoral com menores taxas de complicações quando comparada a operações no contexto de urgência^{15,16}.

O Adenoma Hepático é um tumor hepático benigno cujo diagnóstico pode ser bastante desafiador na prática clínica. Dentre as manifestações, a mais comum é dor abdominal inespecífica, seguida de abdome agudo hemorrágico, sendo essa uma complicação com importante morbimortalidade. Outra complicação menos comum, mas também relevante, é o potencial de malignização do Adenoma Hepático. Dentre os fatores sabidamente associados a esta patologia, destacam-se o sexo feminino, uso de contraceptivo oral de longa data, doenças do armazenamento do glicogênio, uso de anabolizantes e, menos comumente, gestação e diabetes mellitus.

Neste trabalho encontramos associação importante com diabetes mellitus, que se apresentou como a comorbidade mais comum dentre os pacientes com diagnóstico de Adenoma Hepático. Além disso, esta endocrinopatia foi associada a adenomas de maior

tamanho na amostra deste estudo, sugerindo uma possível associação do diabetes mellitus na gênese dos adenomas hepáticos e também no prognóstico, visto que lesões maiores representam risco aumentado de complicações.

REFERÊNCIAS

1. Grazioli L, Federle MP, Brancatelli G, Ichikawa T, Olivetti L, Blachar A. Hepatic adenomas: imaging and pathologic findings. *Radiographics*. 2001;21(4):877-92.
2. Kerlin P, Davis GL, McGill DB, Weiland LH, Adson MP, Sheedy PF 2nd. Hepatic adenoma and focal nodular hyperplasia: clinical, pathologic, and radiologic features. *Gastroenterology*. 1983;84(5 Pt 1):994-1002.
3. Farges O, Ferreira N, Dokmak S, Belghiti J, Bedossa P, Paradis V. Changing trends in malignant transformation of hepatocellular adenoma. *Gut*. 2011;60(1):85-9.
4. Coelho JCU, Claus CMP, Balbinot P, Nitische R, Haida VM. Indicação e tratamento dos tumores benignos do fígado. *ABCD Arq Bras Cir Dig*. 2011;24(4):318-23.
5. Ramia JM, Bernardo C, Valdivieso A, Dopazo C, Jover JM, Albiol MT, et al. Estudio multicéntrico sobre adenomas hepáticos. *Cir Esp*. 2014;92(2):120-125.
6. Szor DJ, Ursoline M, Herman P. Hepatic adenoma. *ABCD Arq Bras Cir Dig*. 2013;26(3):219-22.
7. Zimmerman HJ. *Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
8. Klatskin G. Hepatic tumors: possible relationship to use of oral contraceptives. *Gastroenterology*. 1977;73(2):386-94.
9. Rubin RA, Mitchell DG. Evaluation of the solid hepatic mass. *Med Clin North Am*. 1996;80(5):907-28.
10. Torzilli G, Minagawa M, Takayama T, Inoue A, Hui AM, Kubota K, et al. Accurate preoperative evaluation of liver mass lesions without fine-needle biopsy. *Hepatology*. 1999;30(4):889-93.
11. Lefkowitz JH. Neoplasms and nodules. In: Lefkowitz JH. *Scheuer's liver biopsy interpretation*. 10th ed. Cambridge: Elsevier; 2021. p. 205-67.
12. Costa SRP, Araújo SLM, Teixeira OA, Pereira AC. Setorectomia posterior direita laparoscópica no tratamento dos tumores hepáticos. *ABCD Arq Bras Cir Dig*. 2010;23(4):275-9.
13. Bioulac-Sage P, Sempoux C, Balabaud C. Hepatocellular adenoma: classification, variants and clinical relevance. *Semin Diagn Pathol*. 2017;34(2):112-25.
14. Dokmak S, Paradis V, Vilgrain V, Sauvanet A, Farges O, Valla D, et al. A single-center surgical experience of 122 patients with single and multiple hepatocellular adenomas. *Gastroenterology*. 2009;137(5):1698-705.
15. Ribeiro MAF Jr, Chaib E, Saad WA, D'Albuquerque LAC, Ceconello I. Surgical management of spontaneous ruptured hepatocellular adenoma. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;64(8):775-9.
16. Huurman VAL, Schaapherder AFM. Management of ruptured hepatocellular adenoma. *Dig Surg*. 2010;27(1):56-60.

Recebido: 25 out, 2021

Aceito: 23 set, 2022

ASSOCIATION BETWEEN FIXED NIGHT WORK AND OBESITY: A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW

Fábio Fernandes Dantas Filho^{1,2,4} , Mileni Vanti Beretta⁵ ,
Maria Carlota Borba Brum^{2,6} , Ticiana da Costa Rodrigues^{3,5,7} 

ABSTRACT

This systematic review aimed to evaluate the association between fixed night work and overweight or weight gain. PubMed and EMBASE were searched until October 2021 for studies evaluating the association between fixed night work patterns and the risk of overweight or obesity (for cross-sectional designs) or weight gain (for longitudinal designs). The outcomes extracted were mean body mass index (BMI), mean BMI difference, overweight %, obesity %, odds ratio, relative risk, and prevalence ratio. The quality of the report was evaluated using the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) checklist. The protocol was registered at PROSPERO (# 42017080515). In total, 25 studies met the inclusion criteria. All studies were observational, 16 were cross-sectional, three were cohorts (two also had baseline cross-sectional data), and the other eight were cross-sectional at baseline and had longitudinal follow-up studies (six prospective cohorts, one retrospective, one interventional). Most had good reporting quality. The fixed night work definition and weight outcomes varied according to the different studies. Most of them found an association between fixed night work and overweight, obesity, or weight gain. This systematic review reinforces the evidence that fixed night work is associated with overweight or obesity, and prolonged night work exposure leads to weight gain. Future research should be conducted with more accurate measures and a prospective design. Fixed night workers should be monitored and advised, especially those with prolonged exposure.

Keywords: *Obesity; overweight; weight gain; fixed night work*

INTRODUCTION

Night work has become increasingly prevalent among workers due to the demand for 24 hours/day products and services in contemporary society. It is estimated that between 15% and 30% of the workforce in the industrialized world involve shift work¹, which is equivalent to more than 700 million workers².

Growing evidence shows the adverse effects of night work on human health, especially those that alter the individual's metabolism, such as obesity³⁻⁶. Obesity is a very prevalent problem in Western societies and is rapidly growing in Eastern societies, such as China². Besides being part of the metabolic syndrome, it is a condition associated with morbidity and cardiovascular mortality and an increased risk of malignancies, such as breast malignant neoplasia⁷⁻¹¹. Obesity also contributes to the negative effects observed in productivity and capacity, as well as increasing the risk of workplace accidents^{5,12-14}.

Several studies have been proposed to evaluate the associations between night work and overweight or obesity, including weight gain. Although the causal mechanisms linking night work to obesity are not fully understood, they seem to have a multifactorial origin. Some authors state that the behavioral changes observed in night workers, such as circadian rhythm desynchronization, sleep deprivation, and sedentary lifestyle, may induce metabolic alterations^{12,15,16}.

One of the problems frequently observed in many studies evaluating night work and health problems is that the authors usually include shift workers (day and night) and not just night workers under the same exposure group. Shift work includes schedules that are different from the usual eight hours per day,

Clin Biomed Res. 2022;42(4):353-368

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

2 Serviço de Medicina Ocupacional, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil.

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

4 Escola de Saúde, Universidade do Vale do Rio dos Sinos. São Leopoldo, RS, Brasil.

5 Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

6 Departamento de Medicina Social, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

7 Departamento de Medicina Interna, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

Corresponding author:

Fábio Fernandes Dantas Filho
fabiodantasfilho@gmail.com
Serviço de Medicina Ocupacional,
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350
90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.

including night shift, rotating shift (in the three 24-hour phases) and irregular or alternative works¹⁷. Fixed night work means working predominantly at night, at the same time every day. Individuals under this type of work can work for a period (such as for a month or seasonally) or permanently follow this routine¹⁸.

Exposure to fixed night work has few exclusive studies, and growing evidence suggests that health effects may be different among individuals working only at night and those working in alternating shifts². It has already been observed that fixed night work may be more associated with weight gain and increasing smoking habits than alternating shifts¹⁹.

Van Drongelen et al.²⁰ showed in a systematic review that shift work was associated with weight gain in the raw analyses of some of the evaluated studies, but this association was lost when the possible confounding factors were included in them; Esquirol et al.²¹ observed in a systematic review of studies published from 2000 to 2010 a deleterious association between shift work and increased body mass index; and Sun et al.² observed in a systematic review with a more recent meta-analysis a higher association between night work and weight gain in cross-sectional studies compared to cohort studies (OR, 1.26 and 1.10, respectively). In addition, they observed a possible dose-association response between night work and the risk of obesity/overweight, that is, the longer the night work, the greater the association with obesity; however, they made no distinction between shift work or night work.

This systematic review aims to study the association between fixed night work and its possible effects on body weight, proposing to identify and better analyze the evidence gap between fixed work and overweight, obesity, and weight gain via the grouping of endpoints and risk estimates of individual studies.

METHODS

Search strategy and inclusion criteria

Two authors (F.F.D.F and M.V.B) searched the literature in the PubMed and EMBASE databases and independently evaluated the studies potentially eligible for inclusion. The discrepancies were solved by the evaluation of a third author (T.C.R). The definition of the research strategy followed the PICOS methodology (Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study type), and a search strategy was built, including fixed shift workers whose outcome evaluation included obesity, overweight, or weight gain compared to one control group of day workers, both for observational and experimental studies.

Night work, fixed night work for intervention, overweight, obesity, and weight gain were used for the outcome as terms of interest. The first stage of

the evaluation included all studies that: 1 – involved workers at fixed night shifts; 2 – included measures that allowed the evaluation of overweight, obesity, or weight gain; and 3 – comparatively evaluated the outcomes between fixed night work and control groups consisting of daytime work. There was no limitation regarding year, language, or place of publication. All study categories, conference summaries, brief communications, and original articles were included.

Among the definitions of the outcome, overweight was considered as body mass index (BMI) ≥ 25 kg/m²; obesity as BMI ≥ 30 kg/m²; and weight gain as an increase over 5 kg in the individuals' follow-up period. For the evaluation of these outcomes, all available information was extracted from the individuals studied, such as mean weight, mean BMI, percentage of individuals with normal weight, overweight or obesity, mean BMI variation, abdominal measurement, and measures of comparison between these available outcomes, such as odds ratio, relative risk, and prevalence ratio.

The following information was extracted from each study: 1 – study title; 2 – first author's name; 3 – year of publication; 4 – type of publication; 5 – place of publication; 6 – study design; 7 – financing; 8 – population of workers and sector of work; 9 – country of study population; 10 – original language of publication; 11 – report quality (STROBE checklist); 12 – number of day workers; 13 – number of fixed night workers; 14 – definition of fixed night work; 15 – length of work in the same shift, in years; 16 – duration of the work shift; 17 – mean age; 18 – outcomes of interest; 19 – measures of association of outcomes (available or estimable); 20 – physical exercises; 21 – alcohol consumption; 22 – smoking; 23 – adjusted variables in the sensitivity analysis of the outcomes. All this information was transferred to a standardized form specially prepared for this purpose (Attachment 1).

Evaluation of publication quality

The quality of the report was evaluated via the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) since all included studies were observational²². The STROBE checklist contains 22 items, 34 subdivisions for cohort studies or cases and controls, and 32 subdivisions for cross-sectional studies. Nixdorf et al.²³ used the following methodology to classify the quality of the study with the score obtained in the checklist: studies that filled $\geq 80\%$ of the total items were classified as "good"; those scoring 80–50% were considered "reasonable"; and those that filled $< 50\%$ of the items were considered "bad." The scores equivalent to these categories were ≥ 27 items, 17–27 items, and < 17 items for cohort or case-control studies; or ≥ 26 items, from 16 to 26 items, and < 16 items for cross-sectional

studies. The comparative analysis of the publication quality evaluations between the two reviewers did not show significant differences.

RESULTS

Characteristics of individual studies

We found 291 articles using the search strategies (Figure 1): 69 from the PubMed database and 222 from EMBASE. Of these, 43 were duplicates and were excluded, leaving 280 articles. The two reviewers read all the titles and abstracts, excluding those that did not include night workers or did not distinguish between shift work and fixed night work, without outcome measure, or that did not associate with the control group of day workers, totaling 196 excluded articles. Thus, 83 articles were left for complete reading by both reviewers. Of those, 58 articles were additionally excluded for the following reasons: 1 – additional data from the groups could not be obtained, even after contacting the author (period of four weeks between the request and the exclusion). 2 – lack of group of

fixed night workers; 3 – group of night workers included was working in alternating shifts; 4 – lack of control group for outcomes comparison; 5 – lack of outcome measure of interest available; 5 – review article; and 6 – work involved animal models. Thus, 26 articles were eligible for the systematic review.

Among the studies evaluated, 15 were cross-sectional in their main design, three were cohorts (two of these had data with a cross-sectional outcome of interest), and eight were cross-sectional studies nested in longitudinal studies (six prospective cohorts, one retrospective cohort, and one interventional study) (Table 1). No case-control studies were identified with the criteria used. Ten studies^{14,19,24-31} included health professionals, of which only one³⁰ excluding nurses, nursing assistants or midwives, but among social workers. Five studies included industry workers^{17,32-35}; a study in Italy was conducted with waste collectors³⁶; two studies, one in Brazil and one in England, were conducted with bus and truck drivers, respectively^{12,37}, and a study in the United States was conducted among police officers³⁸.

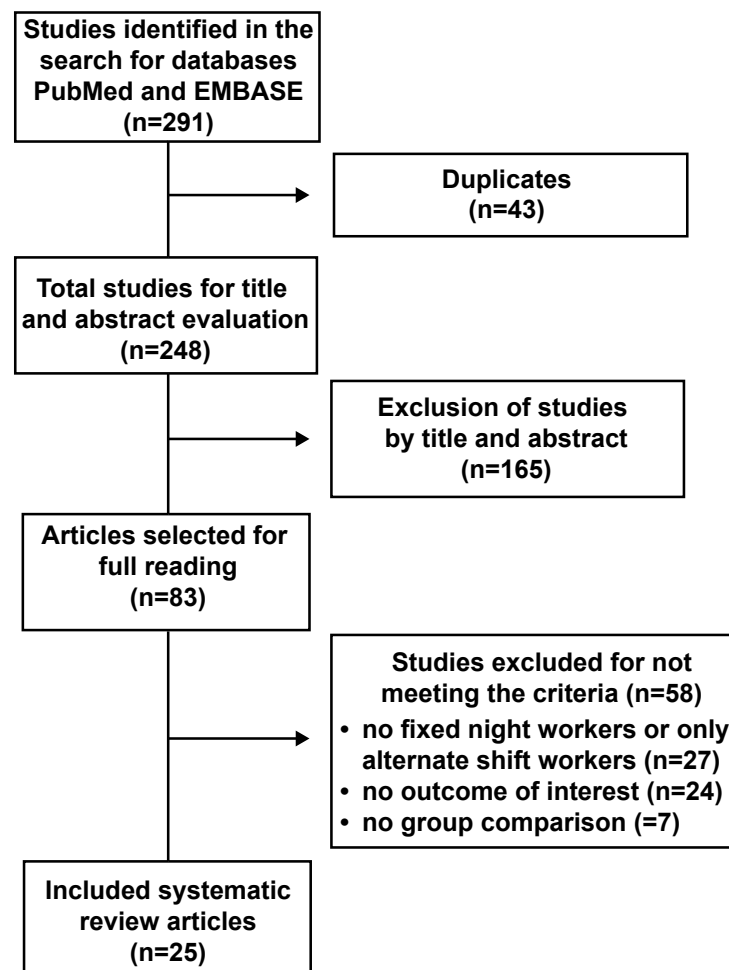


Figure 1: Diagram of search and selection of articles for systematic review.

Table 1 - General characteristics of the studies.

Author (year)	Design	Population (location)	Study duration	Day work population	Night work population	Night work definition	Same shift work duration (years)	Shift duration	Reporting quality (STROBE)
Zhao, Bogossian, and Turner (2012) ²⁴	Cross-sectional (baseline characteristics of a cohort study)	2,086 female nurses or midwives (Australia, New Zealand, and New England)	Baseline survey April 1, 2006 to March 30, 2008; Nurses and Midwives' e-cohort study (NMeS)	1,212	115	Participants were asked to choose between the categories. Those who chose night shifts only were included in night only shift work.	N/A	Day work: full-time 715 (59); part-time 408 (33,7); casual 85 (7,0); Night work: full-time 30 (26.1); part-time 65 (56.5); casual 20 (17.4)	Reasonable
Fujino et al. (2006) ¹⁸	Cross-sectional (baseline characteristics of a cohort study)	17,649 male mixed occupation workers (Japan)	Baseline survey Japan Collaborative Cohort Study for the Evaluation of Cancer Risk (JACC Study), 1988–1990	14,774	864	Self-administered questionnaire: shift (time of day) worked most	N/A	N/A	Reasonable
Benvegnú et al. (2016) ¹⁷	Cross-sectional	193 paper pulp manufacturing workers, 3 areas: administrative, production, logistics. (Brazil)	45 days	160	33	Night work between 12 AM and 8:30 PM	N/A	08:30h	Good
Peplonska, Bukowska, and Sobala (2015) ²⁵	Cross-sectional	724 female nurses and midwives (Poland)	2008–2011	370	354	Fast rotating 12 hour-long duties between 7 PM 7 AM;	Night work total duration: mean 25.4 (7.1) years; day work: mean 12.1 (8.2)	12h	Good
Wang et al. (2012) ³⁹	Cohort	41,652 female mixed occupation workers aged 50–64 years (England and Scotland),	1996–2001, analyzed sample: reported night work in 2009–2010	36,155 “never night workers”	5,497 “ever night workers”	Ever regularly worked at night or on night shifts, at any time between 12 AM and 06 AM, for at least 3 nights per month.	< 10 years: 3,540; 10–19 years: 1,053; ≥ 20 years: 744	“Any time between 12 AM and 6 AM”	Good
Varela-Mato et al. (2017) ³⁷	Cross-sectional	159 male heavy goods vehicle drivers (United Kingdom)	May and August 2014	42	24	Night work: 10 PM–6 AM	N/A	08h	Good
Brum et al. (2015) ²⁶	Cross-sectional	178 health professionals of a university hospital (Brazil)	April 2013 and December 2014	108	80	“Night work”, definition N/A	N/A	N/A	Poor***

Continue

Table 1 - Continuation

Author (year)	Design	Population (location)	Study duration	Day work population	Night work population	Night work definition	Same shift work duration (years)	Shift duration	Reporting quality (STROBE)
Macagnan et al. (2012) ³²	Cross-sectional	1,206 (35% male, 65% female) poultry-processing plant workers, (Brazil)	January and May 2010	406 (275 female, 131 male)	800 (511 female, 289 male)	Night work between 6 PM and 05 PM	Mean years: day work: 3.5; night work: 3.6	11h	Good
Padilha et al. (2010) ³³	Cross-sectional	15 male steel plant workers aged 25-35 years (Brazil)	2 weeks, year N/A	6 early morning shift workers (6 AM to 2 PM)	9 night shift workers	Night work: 10 PM–6 AM	Early morning work: 3.7 (SEM 0.58); Night work: 4.2 (SEM 0.8)	08h	Good
Biggi et al. (2008) ³⁶	Cross-sectional	488 street cleaning and domestic waste collection male workers (Italy)	1976–2007	157	331	Night work: 11:35 PM – 05:35 AM	Day work: 14.0 (2–27); Night work: 10.1 (1–26.0)	6h	Reasonable
Hansen et al. (2016) ²⁷	Cross-sectional (baseline characteristics of a prospective cohort study)	19,837 female nurses (Denmark)	1993–2013 (cross-sectional information of 1993 and 1999)	12,414	1,098	Nurses who were working at the time of recruitment were asked to answer following question about shift work: 'Do you normally work in: (a) day, (b) evening, (c) night or (d) rotating shifts?'	N/A	N/A	Good
Peplonska et al. (2016) ²⁸	Cross-sectional	532 female nurses and midwives (Poland)	2008–2011	269	263	Fast rotating 12 hours night shift followed by a day off, 7 PM– 7 AM.	Premenopausal/postmenopausal: Day work: 30.4y/12.9y; Night work: 23.4y/11.0y	12h	Good
Ramin et al. (2015) ¹⁹	Cross-sectional	54,724 female nurses (USA)	1989–2009 (NHS II, cross-sectional informations recalled in 2009)	15,391	39,333 "ever night shift work"	Women who reported a primary shift schedule with rotating night shifts or nights only (ie, permanent nights) were categorized as 'ever' night shift workers.	N/A	N/A	Good

Continue

Table 1 - Continuation

Author (year)	Design	Population (location)	Study duration	Day work population	Night work population	Night work definition	Same shift work duration (years)	Shift duration	Reporting quality (STROBE)
Åkerstedt et al. (2015) ⁸	Cross-sectional (baseline characteristics of a prospective cohort study)	13,656 female mixed occupation workers (Sweden)	1998 to March 2003 (cross-sectional information at baseline)	10,252	3,404	Nightwork: 10 PM-6 AM	N/A	N/A	Reasonable
Balieiro et al. (2014) ¹²	Cross-sectional	150 male bus drivers (Brazil)	April 2012 to December 2012	69	81	Night work (self-administrated questionnaires)	Years (SD): Day work: 13.3 (9.7); night work: 16.1 (9.3)	Daily workload hours (SD): day work: 7.2h (1.3); night work: 7.8h (1.3)	Reasonable
Chen et al. (2010) ³⁴	Cross-sectional	1,838 female semiconductor manufacturing workers (Taiwan)	August 2006 to November 2006	401 office workers	561	7 PM to 7 AM	All 7.4 (5.2); office worker: 6.6 (5.4); night worker: 6.3 (4.8)	12h	Reasonable
Lasfargues et al. (1996) ⁴⁰	Cross-sectional	1,352 male and 1,048 female mixed occupation workers (France)	September 1991 to November 1993	1,200 (524 female, 676 male)	1,200 (524 female, 676 male)	N/A	N/A	N/A	Reasonable
Kawabe et al. (2014) ⁴	Cross-sectional (baseline characteristics of an interventional study)	4,427 (81.4% male) full-time mixed occupation workers (Japan)	1999–2000	3,094	73	N/A	N/A	N/A	Reasonable
Bekkers et al. (2015) ⁵	Cross-sectional (baseline 2008) and prospective longitudinal, 1 year 2008–2009	5,951 mixed occupation workers (Netherlands)	2007–2009	2,404	2459	Working at night (stable night) in the past year (self-administrated questionnaire)	N/A	N/A	Good
Huth et al. (2013) ²⁹	Cross-sectional	378 pediatric nurses (USA)	N/A	220	158	“Any shift worked at least 8 hours between 7 PM to 7 AM”	N/A	N/A	Reasonable
Nabe-Nilsen et al. (2011) ³⁰	Cohort (baseline description 2004)	2,062 female social and healthcare workers (Denmark)	2004–2006	1,096	84	Participants were asked about typical work schedules: “fixed night work”. Usual night shift from 11 PM to 07AM.	2004: graduation; 2005 1-year follow-up, 2006: 2 years follow-up	8h	Good

Continue

Table 1 - Continuation

Author (year)	Design	Population (location)	Study duration	Day work population	Night work population	Night work definition	Same shift work duration (years)	Shift duration	Reporting quality (STROBE)
Fekedulegn et al. (2013) ³⁸	Cross-sectional (baseline characteristics of a retrospective cohort study)	424 (107 female, 317 male) police officers (USA)	2004–2009	191 (67 female, 124 male)	111 (23 female, 88 male)	Night work: work start time between 8 PM and 3 AM, 10-hour permanent (nonrotating) shifts.	Years (SD): Day work: 17.3 (9.3); night work: 12.8 (5.9)	10h	Good
Canuto et al. (2014) ³⁵	Cross-sectional	905 (63% female) poultry-processing employees (Brazil)	January to May 2010	325	580	Those who worked more than 90% of their hours in the evening or at night (i.e., those who started their shift after 5 PM).	N/A	N/A	Good
Siqueira et al. (2016) ¹⁴	Cross-sectional surveys (S1-2006 and S2-2013), interval of 6.95 years	372 (83.6% female) nursing professionals (Brazil)	2006 (S1)-2013 (S2)	N/A	N/A	Participants were asked “do you regularly work night shifts (once per week/ four times per month at least)?”. Night workers answered “yes” in both surveys, 7 years apart (N/N group).	7 years at least, from survey 1 to survey 2	N/A	Good
Marqueze et al. (2012) ³¹	Cross-sectional	446 female nursing professionals (Brazil)	N/A	279	166	To work between 19:00 and 07:00h. Work system: 12-hour on duty per 36-hour off	Years (SD): Day work: 4.5 (4.9); night work: 6 (5.2)	12h	Good
Correia et al. (2020) ⁴¹	cross-sectional	database of the Brazilian National Health Survey	2013–2014	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Good

In total, six studies reported results with workers of different occupations^{4,5,8,18,39,40}. Ten studies included only females^{8,19,24,25,27,28,30,31,34,39}, whereas five^{12,18,33,36,37} included only males. Ten studies included workers of both sexes^{4,5,14,17,26,29,32,35,38,40}. A study was conducted in Australia, New Zealand, and also included workers from England²⁴, whereas two other studies were conducted in the UK alone^{37,39}; two studies by Peplonska, Bukowska, and Sobala²⁵ and Peplonska et al.²⁸ were performed in Poland, one in Italy³⁶, two in Denmark^{27,30}, one in Sweden⁸, one in France⁴⁰, and one in the Netherlands⁵; two studies were conducted in Japan^{4,18}, one in Taiwan³⁴, while three studies were conducted in the United States^{19,29,38}, and most studies—eight in total—were conducted in Brazil^{12,14,17,26,31-33,35}. Regarding the quality of the publication, 15 articles had good report quality according to the STROBE statement; eight were classified as reasonable, and only one as poor, excepting a brief communication, not a full article.

Evaluation of the characteristics of fixed night work

Considering the classification of the International Labour Organization⁴², only 13 studies^{8,17,25,28-34,36,37,39} clearly defined the duration of night work that included the interval between midnight and 5 AM. Only 10 studies defined (using applied or self-applied questionnaires) the duration as fixed night work^{4,5,12,14,18,19,24,26,27,40}, without mentioning the shift duration, whereas one study defined the work as 90% performed at night, whose shift start time was after 5 PM³⁵, and another study considered non-rotating night work as that starting between 8 PM and 3 AM, with duration of 10 hours in a permanent shift.

Regarding duration of the shift, more than half (13 studies) did not report these data^{4,5,8,14,18,19,24,26,27,29,35,39,40}. The workers in five studies had an approximate duration of eight hours of work in the night shift^{12,17,30,33,37}, whereas another five ranged from 10 to 12 hours^{25,28,31,32,38}. Regarding the total work time with the same shift in years, these data were available in 14 studies^{4,5,8,14,17-19,24,26,27,29,35,37,40}, although one of these studies evaluated workers prospectively from undergraduate education to the second year of work after undergraduate education³⁰.

Outcomes of overweight, obesity, and weight gain

Four studies^{12,24-26} found an increased risk of overweight among night workers compared to day workers (BMI 25–29.9 kg/m²). However, Zhao, Bogossian, and Turner²⁴ identified a 2.0 (CI 0.8–4.7) odds ratio (OR), but also without significance. On the other hand, the study by Brum et al.²⁶, whose OR was 2.35 (CI: 1.14–4.84), showed a relationship between fixed and overweight work. This result was similar to that of Balieiro et al.¹², with an even higher OR, also significant, of 2.94 (CI 1.14–7.66). One study³⁴ evaluated the risk of overweight or obesity (BMI ≥ 25 kg/m²) and found an OR of 2.7 (CI 1.6–4.5) among night workers in semiconductor factory production compared to daytime factory office workers. Macagnan et al.³² evaluated refrigerator workers for being overweight or more (BMI ≥ 25 kg/m²) with a prevalence ratio of 1.27 among night workers with marginal statistical significance (CI: 1.00–1.61) (Table 2).

Table 2 - Outcomes of overweight, obesity, and weight gain.

Author (year)	Mean age	Outcomes	RR, OR, PR mean differences (95% CI)	Adjusted variables
Zhao, Bogossian, and Turner (2012) ²⁴	Day workers: 45.2 (8.7); night workers: 45.3 (9.0)	RR 1-BMI 25–29.9 kg/m ² ; 2-BMI ≥ 30 kg/m ²	1-BMI 25–29.9 kg/m ² : RR 1.004 (0.99-1.02); 2-BMI ≥ 30 kg/m ² : RR 1.02 (1.002-1.04)	Diet quality, physical activity, smoking, and alcohol consumption
Fujino et al. (2006) ¹⁸	Day workers: 49.6 (5.9); night workers: 48.5 (5.9)	Mean BMI	1- Daytime: 23.0(3.9); 2-fixed-night 23.3(2.8), mean difference -0.3(-0.56 to -0.04) mean BMI and SD	None. Mean Difference estimated with 95% confidence interval
Benvegnú et al. (2016) ¹⁷	All: 34 (11)	% BMI ≥ 30 kg/m ²	1: Day workers BMI ≥ 30 kg/m ² : 12.5%; night workers BMI ≥ 30 kg/m ² : 21.2%.	None.
Peplonska, Bukowska, and Sobala (2015) ²⁵	Day workers: 50.2 (5.3); night workers: 48.3 (5.2)	OR Current NSW frequency ≥ 8 nights/month: 1-BMI 25–29.9 kg/m ² ; 2-BMI ≥ 30 kg/m ² ; 3-WC ≤ 88 cm; WC > 88 cm; 4-abdominal obesity WHR > 0.85	1-BMI 25-29.9 kg/m ² : OR 2.0 (0.8–4.7); 2-BMI ≥ 30 kg/m ² : OR 3.9 (1.5–9.9); 3-WC > 88 cm: OR 2.4 (1.2–4.5); 4-WHR > 85: OR 2.4(1.2–4.9)	Age, smoking, packs per year, marital status, body silhouette at 20 years, current MHT use

Continue

Table 2 - Continuation

Author (year)	Mean age	Outcomes	RR, OR, PR mean differences (95% CI)	Adjusted variables
Wang et al. (2012) ³⁹	All: 68,6	1-Mean BMI; 2-OR BMI ≥ 30 kg/m ² (ever x never night workers) by work duration < 10y; 10–19y, ≥ 20 y	1- NNW: 26.6(4.8); ENW: 27.3(5.2); mean difference $-0.7(-0.84$ to $-0.56)$; 2-OR BMI ≥ 30 kg/m ² , NNW $\times$ ENW: 1.26 (1.15–1.37); < 10 years $\times$ ENW: 1.17 (1.05–1.31); 10–19 years $\times$ ENW: 1.29 (1.07–1.57); ≥ 20 years $\times$ ENW: 1.55 (1.25–1.93);	Age, socioeconomic status
Varela-Mato et al. (2017) ³⁷	Morning workers: 51.0 (27.0–65.0); night workers: 49.5 (25.0–60.0)	Mean BMI	1- Morning workers: 27.8 (22.0–38.7); 2- night workers: 27.4 (19.6–38.6).	None
Brum et al. (2015) ²⁶	N/A	1- Mean BMI; 2- Mean WC; 3- OR BMI 25–29.9 kg/m ² ;	1- BMI (SD): Day workers: 26.8(4.8); night workers: 28.9(4.8); estimated mean difference: $-2.1(-0.70$ – $-3.50)$; 2- WC (SD): Day workers: 91 (12.3); Night workers: 92.2 (12.3); estimated mean difference: $-6.2(-9.78$ – $-2.62)$; 3- OR BMI 25–29.9 kg/m ² : 2.35 (1.14–4.84)	Age, sex, sleeping less than 5h/24h
Macagnan et al. (2012) ³²	All: 30.5 (8.7)	1- PR BMI ≥ 25 kg/m ² ; 2- PR WC ≥ 88 cm female; WC ≥ 102 cm male	PR (CI) day $\times$ night 1- BMI ≥ 25 kg/m ² : 1.27 (1.00–1.61); 2- WC $\geq 88/ \geq 102$ male: 1.45 (1.10–1.92)	Sociodemographic, parental overweight status, behavioral characteristics, and sleep characteristics, including hours of sleep.
Padilha et al. (2010) ³³	Early morning workers: 31.8 (SEM 1.5); night workers: 30.1 (SEM 1.4)	1- Mean BMI; 2- Mean WC	1- BMI (SEM): early morning workers: 27.6 (1.16); night workers: 26.1(1.4); 2- WC (SEM) early morning workers (cm): 92.7 (3.2); night workers: 89.5 (3.2)	None
Biggi et al. (2008) ³⁶	Day workers: 42.3 (22.7–59.7); night workers: 47.0 (22.5–62.2)	All medical check-ups from 1976 to 2007: 1- mean BMI (range); 2- mean BMI difference	1- day work: 25.3 (17.2–42.2); night work: 27.0 (17.0–44.3); 2- Mean BMI difference (range): 1.25 (0.63, 1.87)	Period, branch, age, latency (2,328 medical check-ups); job (1,599 medical check-ups);
Hansen et al. (2016) ²⁷	Day workers: 51.3 (5.2); night workers: 54.3 (5.9)	1- n (%) BMI 25–30 kg/m ² ; 2- n (%) BMI > 30 kg/m ²	1- n (%) BMI 25–30 kg/m ² : day workers 2723 (21.9%); night workers: 271 (24.6%); 2- n (%) BMI > 30 kg/m ² : day workers: 640 (5.1%); night workers: 82 (7.4%).	None
Peplonska et al. (2016) ²⁸	1- Premenopausal (SD): day workers: 46.4 (3.9), night workers: 45.9 (4.0); 2- postmenopausal (SD): day workers: 55.1 (2.9); night workers: 54.5 (2.8)	Mean BMI	1- Premenopausal: day work: 26.8 (4.5); night workers: 26.2 (4.4). Mean BMI Difference: 0.6 (-0.35 – 1.55); 2- postmenopausal day workers: 28.0 (5.1); night workers: 29.4 (5.2). Mean BMI Difference $-1.4(-2.92$ – $0.12)$	None
Ramin et al. (2015) ¹⁹	NNW: 56.0 (4.3); ENW: 54.9 (4.4)	1- Mean BMI; 2- OR BMI > 30 kg/m ²	1- NNW: 27.0 (6.0); ENW: 28.1 (6.7); mean difference $-1.1(-1.21$ – $-0.99)$; OR BMI ≥ 30 kg/m ² : 1.37 (1.31–1.43)	Age, education level of the nurse's spouse/partner, physical activity and chronotype.

Continue

Table 2 - Continuation

Author (year)	Mean age	Outcomes	RR, OR, PR mean differences (95% CI)	Adjusted variables
Åkerstedt et al. (2015) ⁸	Day workers: 51.8 (4.7); night workers: 51.1(4.9)	1- n (%) BMI 25–30 kg/m ² ; 2- n (%) BMI ≥ 30 kg/m ²	1- n (%) BMI 25–30 kg/m ² : day workers: 2698 (27%); night workers: 956 (29%); 2- n (%) BMI ≥ 30 kg/m ² : day workers: 705 (7%); night workers: 297 (9%);	None
Balieiro et al. (2014) ¹²	Day workers: 46.7 (9.9); night workers: 44.0 (8.5)	1- Mean BMI; 2- Mean WC; 3- OR BMI 25–30 kg/m ² ; 4- OR BMI ≥ 30 kg/m ² / 5- OR WC ≥ 94 cm	1- BMI (SD): day workers: 27.9 (4.2); night workers: 28.9 (3.4); mean difference: –1.0 (–2.23–0.23); 2- WC day workers: 98.5 (10.7); night workers: 103.2 (9.7); mean difference: –4.7 (–7.99–1.41); 3- OR BMI 25–29.9 kg/m ² : 2.94 (1.14–7.66); 4- OR BMI ≥ 30 kg/m ² : 1.47 (0.72–2.99); 5- OR WC ≥ 94 cm: 2.82 (1.20–6.69)	Age
Chen et al. (2010) ³⁴	All: 33.6 (7.1); office workers: 33.5 (6.7); night workers: 32.7 (6.3)	1- OR BMI ≥ 25 kg/m ² ; 2- WC ≥ 80 cm	1- OR BMI ≥ 25 kg/m ² : 2.7 (1.6–4.5); 2- OR WC ≥ 80 cm: 2.9 (1.7–5.1)	Adjusted for age, smoking, drinking, education, and duration of employment.
Lasfargues et al. (1996) ⁴⁰	Day workers: N/A; night workers: male: 39.4 (5.7); female: 38.2 (5.5)	1- Mean BMI male; 2- Mean BMI female	1- BMI(SD) male day workers: 24.8 (3.2); male night workers: 25.3 (3.3); Mean difference: –0.5(–0.85–0.15); 2- female day workers: 22.7 (3.8); female night workers: 23.7 (4.2); mean difference: –1 (–1.49–0.51);	None
Kawabe et al. (2014) ⁴	Day workers: 42.6 (8.9); fixed night workers 50.8 (6.8)	Mean BMI	BMI (SD): day workers: 22.7 (3.06); night workers: 22.8 (2.91); mean difference: –0.1 (–0.81 to 0.61);	None
Bekkers et al. (2015) ⁵	Median (IQR*): night workers: 44.0 (18.0); no night workers: 47.0 (17.0)	1- Mean BMI; 2- % BMI 25–29.9 kg/m ² ; 3- % BMI ≥ 30 kg/m ² ; 4- weight change from “day work” to “night work”	1- BMI (SD): stable no night workers: 76 (13.9); stable night workers: 78 (14.3); 2- %BMI 25–29.9 kg/m ² stable no night workers: 35.9%; stable night workers: 33.3%; 3- % BMI ≥ 30 stable no night workers: 9.5%; stable night workers: 9.2%; 4- weight change from day work to night workers: 0.6 kg (3.0); β (95% CI): 0.26 (–0.03–0.55)	Sex, age, education, and physical workload.
Huth et al. (2013) ²⁹	Night workers: 36.56; day workers: 40.25	n (%) BMI ≥ 30 kg/m ²	n (%) BMI ≥ 30 kg/m ² : day workers: 58 (28.9%); night workers: (25.8%)	None
Nabe-Nilsen et al. (2011) ³⁰	Fixed day workers: 35.6 (10.1); fixed night workers: 37.0 (9.3)	1- n (%) BMI ≥ 25.0 kg/m ² in 2004–2005; 2- n (%) weight gain (from normal weight and overweight) 2004–2006; 3- OR weight gain (from normal weight and overweight) 2004–2006.	1- n (%) BMI ≥ 25.0 kg/m ² in 2005: fixed day workers: 491 (48%); fixed night workers: 47 (58.8%); 2- normal weight – fixed night workers: 15 (50.0%); overweight – fixed night workers: 21 (44.7%); 3- OR: normal weight – fixed night workers: 1.41 (0.31–6.46); overweight – fixed night workers: 0.78 (0.27–2.26);	Age, education, general influence, emotional demands, demands for hiding emotions, and social support from leaders and colleagues.

Continue

Table 2 - Continuation

Author (year)	Mean age	Outcomes	RR, OR, PR mean differences (95% CI)	Adjusted variables
Fekedulegn et al. (2013) ³⁸	Day workers: 44.6 (8.8); night workers: 40.0 (6.2)	Mean BMI	BMI (SD): day workers: 29.1 (5.1); night workers: 29.3 (4.1); mean difference: -0.2(-1.32-0.92);	None
Canuto et al. (2014) ³⁵	All (SD): 31 (8.7)	% BMI ≥ 30 kg/m ²	%BMI ≥ 30 kg/m ² (CI): day workers: 9.8% (6.6-13.1); night workers: 11.2% (8.6-13.8)	None
Siqueira et al. (2016) ¹⁴	At baseline survey 1, all: 43.6 (10.6)	OR(SD) day to night work (D/N), survey 1 (S1) to survey 2 (S2): 1: weight gain > E5 kg*; 2: OR(SD) Increase in BMI category	1- OR(CI) D/N: 1.93 (0.93-4.02); 2- 2.28 (1.08-4.78)	Adjusted for sex, race, and age.
Marqueze et al. (2012) ³¹	All (SD): 34.8 (9.5)	1- n (%) BMI>25 kg/m ² ; 2- Adjusted β*, linear regression analysis of BMI (kg/m ²): duration of work on night shift (years)	1- n (%) BMI>25 kg/m ² : day workers: 126 (33.1%); night workers: 74 (44.5%); 2- β (CI): 0.24 kg/m ² (0.12-0.37)	Smoking, physical activity level, education, marital status and second job.
Correia et al. (2020) ⁴¹	aged 25 to 44 years (50.7%)	BMI and WC	Overweight: until 1 night/week [(OR: 38.9 (CI 95%34.2-43.8); ≥ 2 Night work/week, (OR: 40.0 CI95% (37.3-42.7)]. Obesity: 1 night work/week [(OR:21.6 CI95% (17.5-26.2) and ≥ 2 Night work/week 22.7 CI 95%(20.3-25.3)]	sex, age, self-reported race, and region of Brazil, education, job type, work week hours, and self-rated health, smoking, leisure physical activity, and abusive alcohol consumption

BMI: Body mass index; CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; RR: Risk ratio; PR: Prevalence ratio; SEM: Standard error of the mean; IQR: Interquartile range; WC: Waist circumference; WHR: Waist/hip ratio; MHT: Menopausal hormone replacement therapy; NNW: Never night worker; EVW: Ever night worker.

When considering obesity as the outcome (BMI ≥ 30 kg/m²), Zhao, Bogossian, and Turner²⁴ found an increased obesity risk (RR 1.02, CI: 1.002-1.04) among nursing assistants and midwives compared to day workers, but unlike the risk of overweight, it had a significant difference. Besides this study, other five studies^{12,19,24,25,39} also found an increased risk for obesity among night workers, being the highest risk (OR 1.55, CI: 1.25-1.93) reported in the study by Peplonska, Bukowska, and Sobala²⁵, who found an OR of 3.9 (CI: 1.5-9.9) among Polish nurses and midwives who worked at night compared to those who worked at day.

In total, 10 studies presented a mean BMI and standard deviation (SD)^{4,12,18,19,26,28,36,38-40}, in which it was possible to estimate the difference between the means with a 95% confidence interval (CI). Expecting one study²⁸, all studies showed a difference between the means of BMI significantly worse among night workers, the largest of which was reported by Brum et al.²⁶ (-2.1, IC: -0.70-3.50). Regarding the study by Peplonska et al.²⁸, who found the difference separately between premenopausal and postmenopausal nurses and midwives, the difference between mean BMI of

day and night workers was not significant, but showed no tendency for premenopausal female workers to have the increased risk with exposure to night work, unlike postmenopausal women, who had a higher mean BMI than those who worked during the day: 0.6 (CI: -0.35-1.55) and -1.4 (CI: -2.92-0.12), respectively. Lasfargues et al.⁴⁰ evaluated the difference between mean BMI separately in male and female workers -0.5 (CI: -0.85-0.15) and -1 (CI: -1.49-0.51), respectively.

Dose-response between fixed night work and obesity, overweight, or weight gain

Six studies^{5,14,25,30,31,39} evaluated the association between the intensity of nocturnal exposure and the impact on workers' weight. Peplonska, Bukowska, and Sobala²⁵ evaluated the risk of obesity (BMI ≥ 30 kg/m²) when compared with workers with 2-7 shifts of night work per month and those with ≥ 8 shifts per month. The risk was significantly higher in the group with less shifts per month (OR 1.4, CI: 0.9-2.1), even after adjustment for age (OR 3.9, CI: 1.5-9.9), smoking, number of packs per year, marital status,

body silhouette at 20 years of age, and current use of estrogen replacement therapy.

Wang et al.³⁹ showed the dose-response effect when comparing the risk of obesity ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) in workers who never worked night shifts with those who always worked night shifts, the latter being subdivided into three time categories: < 10 (OR 1.17, CI: 1.05–1.31), between 10 and 19 years (OR 1.29, CI: 1.07–1.57) and > 20 years of cumulative night work (OR 1.55, CI: 1.25–1.93), showing that the longer the exposure time to night work, the greater the risk of obesity.

On the other hand, Bekkers et al.⁵ observed the behavior of the weight of Dutch workers (miscellaneous occupations) in 2008 and 2009. Those who switched from fixed daytime work to nighttime work had an incremental mean of 0.6 kilograms (SD 3.6) in weight, but this association was not significant β 0.25 (CI: -0.04–0.54), even when adjusted for sex, age, schooling level, physical activity, occupational demand, β 0.26 (CI: -0.03–0.55), or stratified by BMI.

Nabe-Nilsen et al.³⁰ also found no risk of weight gain among Danish social workers in fixed shift work when evaluating two years of follow-up, from 2004 (baseline) to 2006. The study found that 60.4% of day workers with normal BMI gained weight, whereas only 50% of those in the fixed night work with normal BMI gained weight. The same occurred when comparing workers who were already overweight at the baseline in 2004, in which 54.7% of daytime workers gained weight, and only 44.7% of fixed night work had the same outcome. Contrary to most studies included in this systematic review, the adjusted risk analysis showed that exposure to night work was not associated with the risk of obesity. Overweight women at baseline had a decreased risk of weight gain at the end of the follow-up (OR 0.78, CI: 0.27–2.26), and night workers with normal BMI at baseline had a higher risk of weight loss (OR 2.64, CI: 0.56–12.44) than weight gain (OR 1.41, CI: 0.31–6.46).

Siqueira et al.¹⁴ evaluated the outcomes of weight gain and change in BMI in workers for a longer period than Nabe-Nilsen et al.³⁰ and Bekkers et al.⁵. Two cross-sectional studies (S1 and S2) were performed in nurses of a Brazilian hospital separated by a 7-years interval. Analysis by sex, race, and age revealed that workers who switched from daytime to nighttime work had more than doubled the chance of increasing their BMI category (OR 2.28, CI: 1.08–4.78), although weight gain (defined as weight gain greater than 5 kg in the period) had marginal statistical significance (OR 1.93, CI: 0.93–4.02). Finally, Marqueze et al.³¹ also analyzed nurses in a Brazilian public hospital, who had an average of six years of fixed night shift work, and identified, after adjustment for marital status, schooling level, smoking, dual employment, and level of physical activity, that each year of night work was associated with a 0.24 kg/m^2 increase in BMI, whereas for each year of daily work, the adjusted increase was 0.15 kg/m^2 per year.

DISCUSSION

This is the first systematic review to include only studies in which individuals performed fixed night work. Systematic reviews evaluating the association between night work and overweight, obesity, or weight gain included individuals working in alternating or rotating shifts^{2,20,21}. The most recent study² showed that night work increased the risk of obesity/overweight by 23%, whereas the increase in risk when abdominal obesity was analyzed was even higher, 35%. However, although this was the first systematic review to combine the estimated risk quantitatively, more than half of the included studies did not have a consistent definition of night work. This included 10 studies whose subjects worked in alternating shifts, and the combined risk of these studies (OR 1.14, CI: 1.05–1.23) was lower when compared with the combined risk of only three studies^{32,34,43} that specified the risk in permanent night workers (OR 1.43, CI: 1.19–1.71).

Van Drongelen et al.²⁰ evaluated the impact of shift work in a systematic review of longitudinal studies, including night shifts, on workers' weight change, but did not find significant evidence of an association when adjusted for confounding factors such as age, sex, baseline body weight, and physical activity. In another systematic review, Esquirol et al.²¹ identified a trend of association between exposure and changes in blood pressure, profile lipid levels (triglyceride levels), metabolic syndrome, and possibly body mass index when evaluating the association between shift work and outcomes associated with cardiovascular risk in studies published from 2001 to 2011. However, both systematic reviews did not show a clear separation between fixed and alternating shift work.

Fixed night work has some differences compared to shift work regarding consequences to human health. When considering the risk of ischemic heart disease (ICD), many studies have shown that individuals performing shift work have several adverse profile characteristics for increased coronary risk compared to fixed daytime work^{44–50}. Fujino et al.¹⁸ showed that the association between shift work and ICD remains significant, even when controlling for confounding factors, as three other cohort studies pointed out^{51–53}. Another mechanism behind this association is the influence of work on alternating shifts in the circadian rhythm and physiological functions of the human body, especially those associated with the circulatory system, such as blood pressure, heart rate, and hormone metabolism including catecholamines^{44,54}. Fujino et al.¹⁸ attributes this to the possibility that fixed shift workers achieve better balance and adaptation to the circadian rhythm compared to those who alternate shifts.

On the other hand, there is growing evidence that fixed night work is associated with overweight and obesity, and there seems to be a cumulative association

between fixed night shift exposure and increased BMI. Most of the cross-sectional studies in our systematic review showed a significant association between fixed work and overweight and obesity, in agreement with the separate results for fixed night work by Sun et al. Studies evaluating this dose-response suggest a positive association between the time of exposure to night work and progressive weight gain. However, this association is more evident in the studies evaluating longer exposure intervals (at least five years), in agreement with the literature. This may explain why two of the studies included in the dose-response evaluation did not corroborate this association^{5,30}, since they analyzed only up to two years of exposure, and the results differ completely from those presented by Wang et al.³⁹, which included a group of workers with more than 20 years of exposure to night work, as well as finding progressively higher odds for the risk of obesity the higher the cumulative night work time.

Many confounding factors may have influenced the association between night work and changes in BMI. First, more than half of the studies included in this systematic review did not describe the work shift duration. For example, Bushnell et al.⁴³ found that shift workers with different work times had different risks for BMI ≥ 30 kg/m², showing that the highest risk was among workers with fixed night work and work shift longer than 10 hours. Among the studies included in this review, for example, Varela-Mato et al.³⁷ identified that truck drivers who worked for about eight hours, in both shifts, had unhealthy behaviors and life habits and important risk factors for cardiovascular disease, with no significant difference between the BMI of the two groups. In contrast, Macagnan et al.³² found a significantly increased risk of central obesity in women whose work shift was 11 hours, when adjusting for socioeconomic factors, parents' overweight, behavioral characteristics, habits, and total hours of sleep.

Most studies had a cross-sectional design, and few studies evaluated the dose-response relationship of exposure. In addition, many of the effects were not adjusted for important confounding variables, such as sleep deprivation, with much less homogeneity in these factors among the adjusted ones.

In the case of sleep deprivation, the cross-sectional design of these studies does not allow us to analyze those that emerged first, or how causality occurred, if obesity would lead to sleep deprivation, or sleep deprivation and circadian cycle alterations would cause weight gain in night workers³⁵. These and other factors, such as the habit of eating at night, the type of food offered to workers, and the behavioral changes adopted by the fixed night worker should be the object of further longitudinal studies.

As a strength, this systematic review presents evidence suggesting the risk of fixed and overweight night work, obesity, or weight gain. Although only fixed

or exclusive night work studies have been included, some limitations should be mentioned. First, the great variability between the definitions of fixed night work: only over half the studies clearly defined the duration of night work, which included the interval between midnight and 5 AM. More than half the studies did not report the duration of the work shift, whereas in those that did, the data showed variability between 8, 10, and 12 hours of shift. The relationship to the total work time in the same shift is similar, with 14 studies not bringing these data. In addition, we could not systematically evaluate the existence of double working hours, which could significantly alter the result found in the individual studies from this adjustment. However, the same problem is also reported by Sun et al.², in which more than half of the studies used vague definitions of shift work, making it difficult to define what nighttime work is. Most studies that constitute this review obtained data from self-reported questionnaires or reports, which could, in theory, compromise the accuracy of the exposure factors (shift, shift length, exposure time to night work, night work at a single job). Finally, cross-sectional studies, which were the majority, failed to determine a cause-and-effect relationship, only suggesting an association, and could be compromised by many factors that were not adequately addressed in the individual studies.

Finally, the quality of the publications analyzed via the STROBE statement checklist was considered good for most studies.

This systematic review showed that fixed night work is associated with overweight and obesity among workers, and this risk seems to maintain a dose-effect relationship with longer periods and frequency of exposure to night work regarding increased BMI in workers. Changes in fixed night work may be required, such as reduction of the total shift, and periodic reassessment of fixed night workers regarding weight gain and adverse effects of overweight and obesity, as well as dietary and activity changes for these individuals. Nevertheless, studies with longitudinal designs and with longer follow-up are required to deepen the study of the causal relationship, especially the large-scale prospective longitudinal cohorts, as well as those that present better measurements of exposure to night work, weight-related outcomes, and consider confounding factors

Conflicts of interest

All authors declare no conflicts of interest.

Funding

None.

REFERENCES

- Andrzejczak D, Kapala-Kempa M, Zawilska JB. [Health consequences of shift work]. *Przegl Lek*. 2011;68(7):383-7.
- Sun M, Feng W, Wang F, Li P, Li Z, Li M, et al. Meta-analysis on shift work and risks of specific obesity types. *Obes Rev*. 2018;19(1):28-40.
- Buchvold HV, Pallesen S, Øyane NMF, Bjorvatn B. Associations between night work and BMI, alcohol, smoking, caffeine and exercise—a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2015;15:1112.
- Kawabe Y, Nakamura Y, Kikuchi S, Murakami Y, Tanaka T, Takebayashi T, et al. Relationship between shift work and clustering of the metabolic syndrome diagnostic components. *J Atheroscler Thromb*. 2014;21(7):703-11.
- Bekkers MBM, Koppes LLJ, Rodenburg W, van Steeg H, Proper KI. Relationship of night and shift work with weight change and lifestyle behaviors. *J Occup Environ Med*. 2015;57(4):e37-44.
- Antunes LC, Levandovski R, Dantas G, Caumo W, Hidalgo MP. Obesity and shift work: chronobiological aspects. *Nutr Res Rev*. 2010;23(1):155-68.
- Belkić K, Nedić O. Night work, total occupational burden and cancer/ cardiovascular risk factors in physicians. *Med Pregl*. 2012;65(11-12):461-9.
- Åkerstedt T, Knutsson A, Narusyte J, Svedberg P, Kecklund G, Alexanderson K. Night work and breast cancer in women: a Swedish cohort study. *BMJ Open*. 2015;5(4):e008127.
- Gotay C, Aronson K, Campbell K, Demers P, Fleming J, Gelmon K, et al. Improving sleep to reduce breast cancer risk in shift workers. *Cancer Res*. 2016;76(4 Suppl):P3-08-04.
- Puttonen S, Kivimäki M, Elovainio M, Pulkki-Räback L, Hintsanen M, Vahtera J, et al. Shift work in young adults and carotid artery intima-media thickness: The Cardiovascular Risk in Young Finns study. *Atherosclerosis*. 2009;205(2):608-13.
- Bøggild H, Knutsson A. Shift work, risk factors and cardiovascular disease. *Scand J Work Environ Health*. 1999;25(2):85-99.
- Balieiro LCT, Rossato LT, Waterhouse J, Paim SL, Mota MC, Crispim CA. Nutritional status and eating habits of bus drivers during the day and night. *Chronobiol Int*. 2014;31(10):1123-9.
- Ramey SL, Perkhounkova Y, Moon M, Budde L, Tseng HC, Clark MK. The effect of work shift and sleep duration on various aspects of police officers' health. *Workplace Health Saf*. 2012;60(5):215-22.
- Siqueira K, Griep R, Rotenberg L, Silva-Costa A, Fonseca MJM. Weight gain and body mass index following change from daytime to night shift – a panel study with nursing professionals. *Chronobiol Int*. 2016;33(6):776-9.
- French SA, Jeffery RW, Forster JL, McGovern PG, Kelder SH, Baxter JE. Predictors of weight change over two years among a population of working adults: the Healthy Worker Project. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1994;18(3):145-54.
- Celis-Morales C, Llyall DM, Guo Y, Steell L, Llanas D, Ward J, et al. Sleep characteristics modify the association of genetic predisposition with obesity and anthropometric measurements in 119,679 UK Biobank participants. *Am J Clin Nutr*. 2017;105(4):980-90.
- Benvegnù L, Maffessoni M, Fernandes SP, Canuto R. Association between sleep deprivation and obesity in workers. *Sci Medica*. 2016;26(2):ID23218.
- Fujino Y, Iso H, Takamachi A, Inaba Y, Koizumi A, Kubo T, et al. A prospective cohort study of shift work and risk of ischemic heart disease in Japanese male workers. *Am J Epidemiol*. 2006;164(2):128-35.
- Ramin C, Devore EE, Wang W, Pierre-Paul J, Wegrzyn LR, Schernhammer ES. Night shift work at specific age ranges and chronic disease risk factors. *Occup Environ Med*. 2015;72(2):100-7.
- van Drongelen A, Boot CRL, Merkus SL, Smid T, van der Beek AJ. The effects of shift work on body weight change – a systematic review of longitudinal studies. *Scand J Work Environ Health*. 2011;37(4):263-75.
- Esquirol Y, Perret B, Ruidavets JB, Marquie JC, Dienne E, Niezborala M, et al. Shift work and cardiovascular risk factors: new knowledge from the past decade. *Arch Cardiovasc Dis*. 2011;104(12):636-68.
- von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(4):344-9.
- Nixdorf DR, Moana-Filho EJ, Law AS, McGuire LA, Hodges JS, John MT. Frequency of persistent tooth pain after root canal therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Endod*. 2010;36(2):224-30.
- Zhao I, Bogossian F, Turner C. A cross-sectional analysis of the association between night-only or rotating shift work and overweight/obesity among female nurses and midwives. *J Occup Environ Med*. 2012;54(7):834-40.
- Peplonska B, Bukowska A, Sobala W. Association of rotating night shift work with BMI and abdominal obesity among nurses and midwives. *PLoS One*. 2015;10(7):e0133761.
- Brum MCB, Dantas Filho FF, Schnorr CC, Bottega GB, Rodrigues TC. Shift work and its association with metabolic disorders. *Diabetol Metab Syndr*. 2015;7:45.
- Hansen AB, Stayner L, Hansen J, Andersen ZJ. Night shift work and incidence of diabetes in the Danish Nurse Cohort. *Occup Environ Med*. 2016;73(4):262-8.
- Peplonska B, Bukowska A, Lie JA, Gromadzinska J, Zienoldiny S. Night shift work and other determinants of estradiol, testosterone, and dehydroepiandrosterone sulfate among middle-aged nurses and midwives. *Scand J Work Environ Health*. 2016;42(5):435-46.
- Huth JJ, Eliades A, Handwork C, Englehart JL, Messenger J. Shift worked, quality of sleep, and elevated body mass index in pediatric nurses. *J Pediatr Nurs*. 2013;28(6):e64-73.
- Nabe-Nielsen K, Quist HG, Garde AH, Aust B. Shiftwork and changes in health behaviors. *J Occup Environ Med*. 2011;53(12):1413-7.

31. Marqueze EC, Lemos LC, Soares N, Lorenzi-Filho G, Moreno CRC. Weight gain in relation to night work among nurses. *Work*. 2012;41 Suppl 1:2043-8.
32. Macagnan J, Pattussi MP, Canuto R, Henn RL, Fassa AG, Olinto MTA. Impact of nightshift work on overweight and abdominal obesity among workers of a poultry processing plant in Southern Brazil. *Chronobiol Int*. 2012;29(3):336-43.
33. Padilha HG, Crispim CA, Zimberg IZ, Folkard S, Tufik S, Mello MT. Metabolic responses on the early shift. *Chronobiol Int*. 2010;27(5):1080-92.
34. Chen JD, Lin YC, Hsiao ST. Obesity and high blood pressure of 12-hour night shift female clean-room workers. *Chronobiol Int*. 2010;27(2):334-44.
35. Canuto R, Pattussi MP, Macagnan JBA, Henn RL, Olinto MTA. Sleep deprivation and obesity in shift workers in southern Brazil. *Public Health Nutr*. 2014;17(11):2619-23.
36. Biggi N, Consonni D, Galluzzo V, Sogliani M, Costa G. Metabolic syndrome in permanent night workers. *Chronobiol Int*. 2008;25(2):443-54.
37. Varela-Mato V, O'Shea O, King JA, Yates T, Stensel DJ, Biddle SJ, et al. Cross-sectional surveillance study to phenotype lorry drivers' sedentary behaviours, physical activity and cardio-metabolic health. *BMJ Open*. 2017;7(6):e013162.
38. Fekedulegn D, Burchfiel CM, Hartley TA, Andrew ME, Charles LE, Tinney-Zara CA, et al. Shiftwork and sickness absence among police officers: the BCOPS study. *Chronobiol Int*. 2013;30(7):930-41.
39. Wang XS, Travis RC, Reeves G, Green J, Allen NE, Key TJ, et al. Characteristics of the Million Women Study participants who have and have not worked at night. *Scand J Work Environ Health*. 2012;38(6):590-9.
40. Lasfargues G, Vol S, Cacès E, Le Clésiau H, Lecomte P, Tichet J. Relations among night work, dietary habits, biological measure, and health status. *Int J Behav Med*. 1996;3(2):123-34.
41. Correia FGS, Ferreira MJM, Giatti L, Camelo LV, Araújo LF. Night work is related to higher global and central adiposity in Brazil: National Health Survey, 2013. *Am J Ind Med*. 2020;63(1):85-91.
42. International Labour Organization. *C171 - Night Work Convention, 1990 (No. 171)* [Internet]. Geneva: ILO; 1990 [cited 2017 Dec 12]. Available from: http://www.ilo.org/dyn/normlex/en/f?p=NORMLEXPUB:12100:0::NO::P12100_ILO_CODE:C171
43. Bushnell PT, Colombi A, Caruso CC, Tak S. Work schedules and health behavior outcomes at a large manufacturer. *Ind Health*. 2010;48(4):395-405.
44. Karlsson BH, Knutsson AK, Lindahl BO, Alfredsson LS. Metabolic disturbances in male workers with rotating three-shift work. Results of the WOLF study. *Int Arch Occup Environ Health*. 2003;76(6):424-30.
45. Theorell T, Akerstedt T. Day and night work: changes in cholesterol, uric acid, glucose and potassium in serum and in circadian patterns of urinary catecholamine excretion. A longitudinal cross-over study of railway workers. *Acta Med Scand*. 1976;200(1-2):47-53.
46. Nakamura K, Shimai S, Kikuchi S, Tominaga K, Takahashi H, Tanaka M, et al. Shift work and risk factors for coronary heart disease in Japanese blue-collar workers: serum lipids and anthropometric characteristics. *Occup Med (Lond)*. 1997;47(3):142-6.
47. Peter R, Siegrist J. Psychosocial work environment and the risk of coronary heart disease. *Int Arch Occup Environ Health*. 2000;73 Suppl:S41-5.
48. Smith L, Folkard S, Tucker P, Macdonald I. Work shift duration: a review comparing eight hour and 12 hour shift systems. *Occup Environ Med*. 1998;55(4):217-29.
49. Kawakami N, Haratani T, Araki S. Job strain and arterial blood pressure, serum cholesterol, and smoking as risk factors for coronary heart disease in Japan. *Int Arch Occup Environ Health*. 1998;71(6):429-32.
50. Knutsson A. Shift work and coronary heart disease. *Scand J Soc Med Suppl*. 1989;44:1-36.
51. Tenkanen L, Sjöblom T, Kalimo R, Alikoski T, Härmä M. Shift work, occupation and coronary heart disease over 6 years of follow-up in the Helsinki Heart Study. *Scand J Work Environ Health*. 1997;23(4):257-65.
52. Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE, Speizer FE, et al. Prospective study of shift work and risk of coronary heart disease in women. *Circulation*. 1995;92(11):3178-82.
53. Knutsson A, Akerstedt T, Jonsson BG, Orth-Gomer K. Increased risk of ischaemic heart disease in shift workers. *Lancet*. 1986;2(8498):89-92.
54. van Amelsvoort LG, Schouten EG, Maan AC, Swenne CA, Kok FJ. Changes in frequency of premature complexes and heart rate variability related to shift work. *Occup Environ Med*. 2001;58(10):678-81.

Received: Apr 13, 2022

Accepted: Jun 7, 2022

ATTACHMENT 1

Complete search strategy for PubMed and Embase Database

PubMed

Last Search Date: 06/07/2019

Intervention – 1,336 studies: “night work” or “night worker” or “night workers” or nightwork* or “nocturnal work” or “nocturnal worker” or “nocturnal workers” or “fixed night work” or “fixed shift work”

Outcome – 336,592 studies: “Obesity”[Mesh] OR “Overweight”[Mesh] OR “Weight Gain”[Mesh] or “obesity” or “Overweight” OR “Weight Gain”

Final strategy – 69 studies: “Obesity”[Mesh] OR “Overweight”[Mesh] OR “Weight Gain”[Mesh] or “obesity” or “Overweight” OR “Weight Gain”) AND (“night work” or “night worker” or “night workers” or nightwork* or “nocturnal work” or “nocturnal worker” or “nocturnal workers” or “fixed night work” or “fixed shift work”

Embase

Last Search Date: 06/07/2019

Intervention – 3,922 studies: ‘night work’/exp OR ‘night shift’/exp OR nightwork OR ‘night work’ OR ‘night shift’ OR ‘fixed night work’ OR ‘fixed shift work’ OR ‘night shift work’ OR ‘fixed night shift’

Outcome – 573,927 studies: obesity OR ‘weight gain’ OR overweight OR ‘obesity’/exp OR ‘weight gain’/exp

Final strategy – 222 studies: obesity OR ‘weight gain’ OR overweight OR ‘obesity’/exp OR ‘weight gain’/exp) AND (‘night work’/exp OR ‘night shift’/exp OR nightwork OR ‘night work’ OR ‘night shift’ OR ‘fixed night work’ OR ‘fixed shift work’ OR ‘night shift work’ OR ‘fixed night shift’

CORTICOSTEROID THERAPY ASSOCIATED WITH COVID-19: AN ALLY OR A RISK FACTOR FOR THE ESTABLISHMENT OF SECONDARY FUNGAL CO-INFECTIONS?

Thaís Ferreira do Amaral¹, Natália Monteiro da Silva Rodrigues Coutinho¹,
Rubia do Nascimento Fuentefria² , Alexandre Meneghello Fuentefria³ ,
Gabriella da Rosa Monte Machado³ 

ABSTRACT

Corticosteroid therapy to combat inflammation caused by SARS-CoV-2 seems to be a risk factor for developing secondary fungal co-infections. PubMed and ScienceDirect databases were searched, with the following word groups: [(aspergillosis OR mucormycosis OR candidiasis) AND (coronavirus disease) AND (corticoids)]. The selected articles present the main risk factors related to the establishment of secondary fungal co-infections in COVID-19 patients. Corticosteroid therapy used to combat inflammation caused by SARS-CoV-2 has been shown to be strongly associated with the establishment of mucormycosis and aspergillosis. Mucormycosis has been the main fungal co-infection related to corticosteroid therapy, causing a high number of deaths in COVID-19 patients. Diabetes mellitus was the most prevalent comorbidity, especially for the establishment of mucormycosis. Dexamethasone use seems to be associated with mucormycosis emergence and death. However, aspergillosis showed a greater relationship with patient recovery. Thus, risk factors such as diabetes mellitus, combined with corticosteroid use, have shown a relationship to the establishment of mucormycosis. The corticosteroids used in COVID-19 patients should be individually analyzed, considering the patient's medical history and the risk/benefit ratio of the use of these drugs.

Keywords: COVID-19, fungal co-infections, mucormycosis, aspergillosis, corticotherapy

Clin Biomed Res. 2022;42(4):369-377

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

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

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

Corresponding author:

Gabriella da Rosa Monte Machado
gabbirosam@gmail.com
Laboratório de Micologia
Aplicada, Faculdade de Farmácia,
Universidade Federal do Rio Grande
do Sul
Rua São Luís, 154, Anexo 2
90620170, Porto Alegre, RS, Brasil.

INTRODUCTION

Coronavirus disease – 2019 (COVID-19) is an infection caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) that was firstly reported in the city of Wuhan, China, in 2019¹. The most severe cases of infection are characterized by a strong inflammatory condition in the patients' lungs, caused mainly by viral replication and by large release of cytokines that occurs during the inflammation process^{2,3}. Although the respiratory system is the main target of SARS-CoV-2, the virus affects the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE-2) receptors. These receptors are present in the lung epithelium, kidneys, gastrointestinal tract, heart, liver, and blood vessels, explaining the emergence of other complications in the patient, such as metabolic acidosis, clotting disorders, and multiple organ failure^{1,2}. Thus, the administration of corticosteroids was started in patients with moderate or severe cases of COVID-19, to minimize the inflammatory process resulting from viral replication, mainly in the lungs, modulating the exacerbated release of cytokines³.

The corticosteroids used to promote immunomodulation have become a risk factor in COVID-19 patients, as they are related to the global increase in cases of secondary fungal co-infections, especially mucormycosis and aspergillosis. Cases of secondary fungal co-infections in COVID-19 patients mainly occurred during the second wave of the disease. In the same period, the World Health Organization (WHO) recommended corticosteroid use in

critically ill COVID-19 patients³⁻⁵. Moreover, other risk factors were also associated with the development of fungal co-infections during SARS-CoV-2 infection, namely: diabetes mellitus, immunodeficiencies, hypertension, and cardiovascular diseases, among others^{3,5}. Thus, we conducted a literature review addressing the main influences related to corticosteroid use and the predisposition of comorbidities, such as diabetes mellitus, arterial hypertension, cardiovascular diseases, and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), in the

development of secondary fungal co-infections in COVID-19 patients.

MATERIAL AND METHODS

Data source

The search for scientific reports to compose this study was carried out in the Pubmed and ScienceDirect databases, using the following word groups: [(aspergillosis OR Mucormycosis OR candidiasis) AND (Coronavirus disease) AND (corticoids)] (Figure 1).

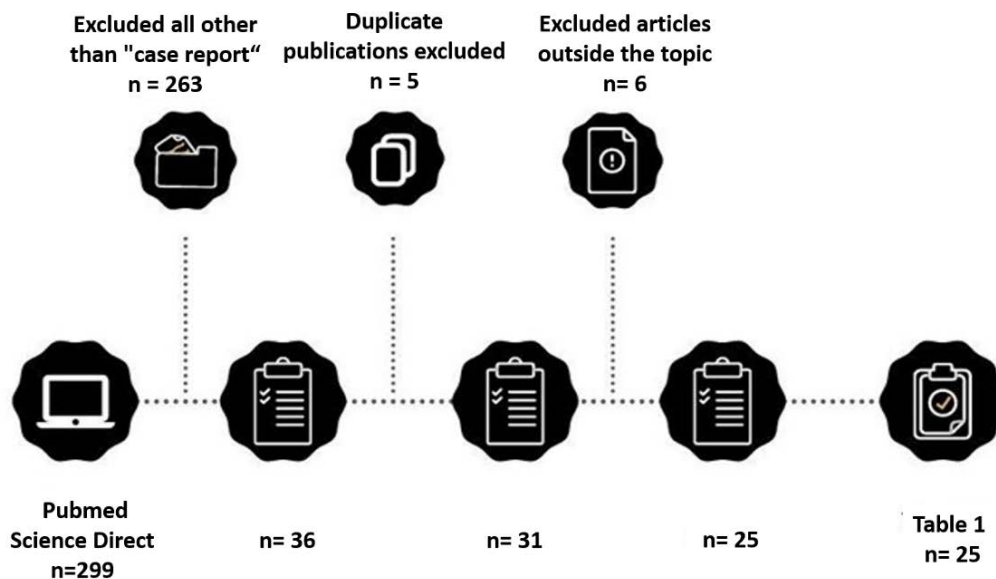


Figure 1: Illustration of the inclusion criteria used to select the articles analyzed in this study.

Selection criteria

Articles published since 2019, case reports, positive patients for COVID-19, and patients who developed fungal infections during or after COVID-19

infection were used. The selected articles present the main risk factors related to the establishment of secondary fungal co-infections in COVID-19 patients (Table 1).

Table 1: Description of fungal co-infections associated with COVID-19, the therapeutic choice used, patient's medical history and clinical outcome.

Reference	Fungal infection	Corticosteroid therapy	Treatment during COVID-19	Treatment for fungal co-infection	Medical history	Gender/age	Clinical outcome
Alekseyev, Didenko, and Chaudhry ⁶	Mucormycosis	Corticosteroid Association not specified	Hydroxychloroquine	Amphotericin B Surgical debridement Cefepime;	Diabetes mellitus	Man/41	Hospital discharge
Choudhary et al. ⁷	Mucormycosis	Corticosteroid Not specified	Remdesivir	Liposomal Amphotericin B	-	Man/32	Death
Deek et al. ⁴	Mucormycosis	Dexamethasone (6mg/day for 6 days)	Convalescent plasma	Liposomal Amphotericin B	Diabetes mellitus Coronary artery disease Atrial fibrillation	Man/75	Hospital discharge

Continue

Table 1 - Continuation

Reference	Fungal infection	Corticosteroid therapy	Treatment during COVID-19	Treatment for fungal co-infection	Medical history	Gender/age	Clinical outcome
Jain et al. ⁸	Mucormycosis	Methylprednisolone	-	-	Diabetes mellitus	Woman/57	Death
Krishna et al. ⁵	Mucormycosis	Corticosteroid combination not specified (For 7 days)	Hydroxychloroquine Azithromycin	-	Hypothyroidism	Man/22	Death
Maini et al. ⁹	Mucormycosis	Methylprednisolone; Dexamethasone	Remdesivir	Amphotericin B; Tobramycin BD; Nepalact TDS;	-	Woman/38	Hospital discharge
Metha and Pandey ¹⁰	Mucormycosis	Methylprednisolone; Dexamethasone	Oseltamivir; Meropenem; Tocilizumab	Vancomycin; Amphotericin B	Diabetes mellitus	Man/60	Death
Nehara et al. ¹¹	Mucormycosis	Dexamethasone (For 6 days)	Meropenem Remdesivir Azithromycin	Liposomal Amphotericin B	Diabetes mellitus	Woman/59	Death
	Mucormycosis	Prednisolone	-	Liposomal Amphotericin B; Posaconazole	Diabetes mellitus	Men/52	Hospital discharge
	Mucormycosis	-	-	Liposomal Amphotericin B; surgical debridement	Diabetes mellitus	Woman/62	Hospitalized
	Mucormycosis	Dexamethasone	Antibiotics; Remdesivir	Liposomal Amphotericin B	Diabetes mellitus	Woman/70	Hospitalized
	Mucormycosis	-	-	Liposomal Amphotericin B; Unspecified corticosteroid; Broad-spectrum antibiotics	Diabetes mellitus	Woman/68	Death
Palou et al. ¹²	Mucormycosis	Dexamethasone	-	Liposomal Amphotericin B; Isavuconazole	Hypertension	Man/56	Hospital discharge
Placik, Taylor, and Wnuk ¹³	Mucormycosis	Dexamethasone	Azithromycin; Remdesivir	Amphotericin B	-	Man/49	Death
Rana et al. ¹⁴	Mucormycosis	-	-	Liposomal Amphotericin B; Surgical debridement; Vancomycin	Diabetes mellitus	Man/48	Death
Varshney et al. ¹⁵	Mucormycosis	Unspecified corticosteroid	-	-	Tachycardia; Tachypnea; Hypertension	Man/32	Death
Deana et al. ¹⁶	Aspergillosis	Dexamethasone	Tocilizumab	Liposomal Amphotericin B	Hepatic cirrhosis; Hypertension; Obesity	Man/69	Hospital discharge
Imoto et al. ¹⁷	Aspergillosis	Dexamethasone	Ceftriaxone; Azithromycin; Remdesivir	Voriconazole	Hypertension; Atrial fibrillation; COPD	Man/72	Death
Iwanaga et al. ¹⁸	Aspergillosis	Dexamethasone; Methylprednisolone (replacement of dexamethasone)	Ciclesonide; Ivermectin; Meropenem; Remdesivir	Liposomal Amphotericin B	Diabetes mellitus; Polymyalgia rheumatica	Man/79	Death

Continue

Table 1 - Continuation

Reference	Fungal infection	Corticosteroid therapy	Treatment during COVID-19	Treatment for fungal co-infection	Medical history	Gender/ age	Clinical outcome
Sánchez Martín et al. ¹⁹	Aspergillosis	Methylprednisolone	Hydroxychloroquine; Lopinavir/Ritonavir Tocilizumab	Anidulafungin; Isavuconazole sulfate	Dyslipidemia; Hypertension	Man/71	Hospital discharge
	Aspergillosis	Methylprednisolone	Hydroxychloroquine; Lopinavir/Ritonavir	Isavuconazole sulfate	Diabetes mellitus; Hypertension; Dyslipidemia	Man/73	Hospital discharge
	Aspergillosis	Methylprednisolone	Hydroxychloroquine; Lopinavir/Ritonavir	Amphotericin B; Isavuconazole sulfate	Thalassemia minor	Woman/67	Death
	-	-	BNF; Hydroxychloroquine; Lopinavir/Ritonavir	-	Diabetes mellitus; Hypertension; Dyslipidemia; Obesity; Chronic anemia	Woman/70	Hospital discharge
Sasoni et al. ²⁰	Aspergillosis	Methylprednisolone	Azithromycin; Hydroxychloroquine	Amphotericin B; Fluconazole; Voriconazole	Pulmonary embolism	Man/73	Hospital discharge
Schein et al. ²¹	Aspergillosis	Methylprednisolone	Ceftriaxone; Spiramycin	Voriconazole	-	Woman/87	Hospital discharge
Pasula and Chandrasekar ²²	Aspergillosis	Methylprednisolone	Hydroxychloroquine; Doxacycline; ceftriaxone	Voriconazol	Diabetes mellitus; Hypertension; Obesity; Chronic kidney disease; Smoker	Man/65	Hospital discharge
Trujillo et al. ²³	Aspergillosis	Prednisone	Hydroxychloroquine; Azithromycin; Ceftriaxone; Tocilizumab	Isavuconazole; liposomal Amphotericin B	Kidney transplant	Woman/55	Hospital discharge
Witting et al. ²⁴	Aspergillosis	-	Azithromycin; Tocilizumab	Voriconazole; Micafungin	Smoker	Man/72	Hospital discharge
Abdalla et al. ²⁵	Aspergillosis; Candidiasis	Methylprednisolone	Hydroxychloroquine; Azithromycin; Lopinavir/Ritonavir INF alpha-2a Tocilizumab	Anidulafungin; Liposomal Amphotericin B	Diabetes mellitus; Diabetic nephropathy; Hypertension; Dyslipidemia; Hepatitis B	Man/58	Death
	Aspergillosis; Candidiasis	Methylprednisolone	Hydroxychloroquine; Azithromycin; Lopinavir/Ritonavir; Ribavirin; INF alpha2a	Voriconazole	-	Man/74	Death
Mohamed et al. ²⁶	Aspergillosis; Candidiasis	-	Azithromycin; Hydroxychloroquine	Liposomal Amphotericin B	Diabetes mellitus; Hypertension; Dyslipidemia; Obesity; Former smoker	Man/66	Death
Cai et al. ²⁷	Aspergillosis; Pneumocystosis	Methylprednisolone	Oseltamivir; Lopinavir; Ritonavir; Tocilizumab	Caspofungin	Rheumatoid arthritis	Woman/72	Hospital discharge
Thyagarajanc Mondy, and Rose ²⁸	Cryptococcosis	Dexamethasone	Convalescent plasma	-	Diabetes mellitus; Hypertension; Obesity; Osteoarthritis	Woman/75	Death

DISCUSSION

Immunosuppressive therapy as a way to combat COVID-19 and the risk of secondary fungal co-infections

The SARS-CoV-2 infection varies in severity, from milder manifestations to severe cases of the disease. Symptoms such as fever, dry cough, and difficulty breathing are the most common. However, some patients develop a sore throat, headache, fatigue, and diarrhea³. Approximately 80% of patients have a mild or moderate infection, and they may be asymptomatic or develop milder symptoms, without the need for hospital admission. However, the other 20% develop the most severe form of the infection, and require hospitalization, often in an intensive care unit (ICU)²⁹.

Similarly to other viral infections, such as Middle East Respiratory Syndrome (MERS) and Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS), SARS-CoV-2 replication can stimulate an uncontrolled systemic immune response in the patient's body, caused by the phenomenon known as "cytokine storm"³⁰. This phenomenon occurs because of the exacerbated release of pro-inflammatory cytokines via lymphocytes, monocytes, fibroblasts, and bronchial epithelial cells, mainly releasing Interleukin-6 (IL-6), which is higher in COVID-19 cases²⁹. SARS-CoV-2 also induces other cytokines, such as IL-1, IL-2, IL-8, IL-17; tumor necrosis factor alpha (TNF- α); Interferon gamma-induced protein 10 (CXCL10); and monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1). In addition to cytokines, other pro-inflammatory parameters are also induced, such as C-reactive protein, D-dimers, and ferritin. These events are associated with the severity of the viral infection in the patient, which in the long term causes damage and fibrosis in the lungs of those infected^{3,31}.

Hyperinflammation caused by cytokine storms represents a high risk to the patient. Thus, immunomodulatory therapy has become necessary in cases of hospitalized COVID-19 patients²⁹. Immunomodulatory drugs alter the body's immune function. Corticosteroids are part of this group, as they potentially induce suppression of the patient's immune system via numerous mechanisms that interfere with the number of cells and their functions³². As with MERS, SARS, and H1N1, corticosteroids have been widely used to control the immune response in critically ill and hospitalized COVID-19 patients^{3,30}. According to Horby et al.³³, favorable results for the use of dexamethasone, and hydrocortisone for 10 days in COVID-19 patients who required mechanical ventilation were observed, reducing the mortality rate. Despite the positive therapeutic response in severe cases, corticosteroid must be rationally and responsibly administered, since these drugs demonstrate adverse events, such as glucose

intolerance, hypertension, and susceptibility to viral, fungal, and bacterial infections—which can harm and further endanger the patient's health³².

Among the 33 case reports analyzed (Table 1), 28 studies recommended the use of at least one corticosteroid for more than five days during COVID-19 treatment. On the other hand, 24 patients developed some secondary manifestation, such as fungal co-infection during hospitalization or shortly after hospital discharge. Still in this group, 13 patients died. The prolonged use of very high doses of these drugs is not recommended precisely because of the high risk of developing other diseases due to suppression of the immune system³⁴.

Influence of medical history on the establishment of secondary fungal co-infections in COVID-19 patients

Opportunistic fungal infections primarily affect immunocompromised patients. Candidiasis, pulmonary aspergillosis, pulmonary mucormycosis, and rhinocerebral mucormycosis are common in immunocompromised patients. Risk factors, such as leukemia, bone marrow, and organ transplants, acquired or genetic immunodeficiency, and high doses of corticosteroids are associated with a greater susceptibility to the establishment of a fungal infection in the patient³⁵. In addition to the risk factors presented, there are chronic diseases that may be associated with the appearance of specific fungal infections, as described below.

Diabetes mellitus is a chronic disorder related to increased blood glucose concentration associated with defects in insulin secretion or action. Mucormycosis is a rare but potentially lethal fungal infection caused by fungi of the order Mucorales, found in soil, on decaying plants, and vegetables³⁶. This infection presents the highest prevalence associated with diabetes mellitus. The lack of diabetes control can lead to ketoacidosis in humans, reducing the plasma pH and, therefore, the binding of iron to transferrin. This fact leads to a higher concentration of plasma-free iron concentration, available for the fungal pathogen, which uses iron for its growth and expression of virulence factors in the host^{2,36}. In the studies analyzed (Table 1), 27 patients present some comorbidity, and 17 are patients with diabetes mellitus (DM), the most prevalent medical history. Among the patients with DM, mucormycosis was the most prevalent fungal co-infection, diagnosed in 10 cases and five of these died.

Unlike mucormycosis, aspergillosis seems to be more associated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and severe cases of influenza or pneumonia^{35,36}. Aspergillosis is caused by the *Aspergillus* spp., anemophilous, opportunistic, and emerging fungi present in different environments, such as hospitals. The main human contagion

by this microorganism occurs via the airways, initially affecting the lungs and consequently being able to spread through the lymphatic system and bloodstream. COPD is the obstruction of air passage in the lungs, mainly caused by smoking or other harmful compounds. In these cases, the lung injury is irreversible. In addition, as in severe cases of viral respiratory infections, COPD patients also use corticosteroid therapy¹⁶. Thus, the establishment of aspergillosis seems to be substantially linked to the association of two factors: a) suppression of the immune system and b) physical integrity of the lung³⁵.

In this review, only one patient had a COPD history and died. Although COPD was not frequent in the analyzed cases, other factors, such as smoking history and pulmonary embolism (which can affect lung integrity) were also observed (Table 1). All these COVID-19 patients, in addition to the lung damage being more pronounced, received corticosteroid therapy.

Main fungal co-infections in COVID-19 patients

During the first COVID-19 global wave the main objective of corticosteroid use was to promote the maintenance of severe symptoms caused by the exacerbated immune response and the search for therapies that could reduce disease-related mortality^{31,35}. Thus, these drugs—mainly dexamethasone—were used worldwide². However, during the second COVID-19 global wave, reports of fungal infections secondary to COVID-19 increased, demonstrating that the therapeutic management related to corticosteroids administration should be carried out with greater caution, considering the patient's medical history and the risk/benefit ratio of the treatment^{7,37,38}. From alterations in the therapeutic approach for the administration of corticosteroid, an increase in the number of cases, mainly of mucormycosis and aspergillosis associated with COVID-19, was observed. These cases may be directly associated with corticosteroid use in this group. This hypothesis is justified since these drugs can cause an uncontrolled release of sugar, which helps the growth and accelerated replication of fungi, in addition to suppressing the immune system, the main defense of the host against infections⁴.

The main risk factor associated with the establishment of secondary aspergillosis in respiratory infections is the impairment of the immune system. In addition, another factor strongly related to this complication is a primary viral infection. Similarly to the infections caused by influenza viruses (mainly H1N1, H3N2, and H7N9), infections caused by SARS-CoV-2 promote an abnormal activation of CD8 T lymphocytes, CD4 T lymphocytes, and natural killer cells (NK cells), damage to the lung epithelium and in mucociliary clearance, creating an environment conducive to fungal infections¹⁶.

Based on these reports, 32 COVID-19 patients developed some secondary fungal co-infection, of which mucormycosis is the most frequent (16 cases) and responsible for the highest number of deaths in patients who received corticosteroids—mainly dexamethasone. Among this group, 17 patients have a medical history of diabetes mellitus, which is the main comorbidity associated with the development of fungal co-infections in COVID-19 patients. Reports of other fungal co-infections—such as aspergillosis, candidiasis, pneumocystosis, and cryptococcosis—in these patients have also been described (Table 1).

When compared with mucormycosis, the establishment of aspergillosis associated with COVID-19 also proves to be recurrent, however, the mortality rate is lower (3/12 cases) when compared with that observed in mucormycosis (9/16 cases). Corticoids assist the *Aspergillus* spp. development only by immunosuppression, and there is no relationship between the fungal growth and the metabolic dysfunctions that the drug can cause in the human organism (Table 1).

Corticosteroid therapy as a triggering factor of secondary fungal co-infections in COVID-19 patients

Corticosteroids can be divided into two large groups: mineralocorticoids, which regulate the body's fluid and electrolyte balance, and glucocorticoids, which act both on carbohydrate and protein metabolism and on the host organism's defense mechanisms. Glucocorticoids are more used in COVID-19 patients due to its anti-inflammatory and immunosuppressive action³⁹.

The biologically active form of glucocorticoids (GC) is the free fraction, which is not bound to plasma proteins. Synthetic GC have a lower affinity for these proteins than endogenous GCs, so approximately only 70% are bound. This results in a higher concentration of the free fraction and, consequently, a greater pharmacological activity in the patient⁴⁰. GCs act on inflammatory cells, reducing the mobilization and activation of neutrophils, in addition to reducing the activation of macrophages and T-helper (Th) cells. In addition, the transcription of genes associated with inflammation and immunity is also influenced by the binding of the free fraction of the molecule with the glucocorticoid receptor (GR), present in most cells of the body^{38,40} (Figure 2). These alterations lead to a reduction in the production of pro-inflammatory ILs—such as IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, and IL-8. The main effect of suppressing the immune response reported in these cases is the increased susceptibility to the development of fungal infections³¹.

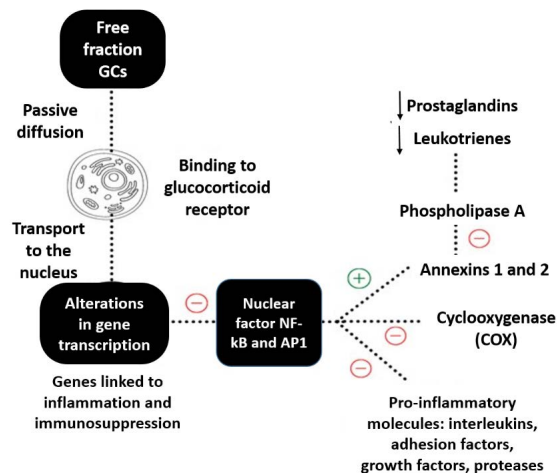


Figure 2: Mechanism of the immunomodulatory action of glucocorticoids.

The chemical structure of the corticosteroids has some similar features, such as a double bond between the C-1-2 position and a ketone at the C-3 position of the molecular structure, which enhances glucocorticoid activity. These structural differences also determine some factors, such as the potency and the glucocorticoid and mineralocorticoid activity. Dexamethasone has a 30-fold higher glucocorticoid activity compared to hydrocortisone (activity=1), which can be explained by the different methylations that occur in the first drug. On the other hand, methylprednisolone, prednisone, and prednisolone have similar action potentials, which can be explained by the structural similarity between them³².

Among the 33 studies, 28 reported the use of corticosteroids in COVID-19 patients (Table 1). Of these, methylprednisolone (n=11), dexamethasone (n=9), prednisone (n=1), and prednisolone (n=1) were used in 26 patients. The other six cases only reported "corticosteroid use" or "corticosteroid combination use." Despite the higher prevalence during corticosteroid therapy in COVID-19 patients, dexamethasone was the main drug associated with death (5/9). Methylprednisolone ranked second in deaths (5/11). In addition, dexamethasone (alone or associated with other corticosteroids) seems to be more closely related to cases of mucormycosis (7/13). On the other hand, aspergillosis was more frequent in COVID-19 patients who used methylprednisolone (7/11). Among the 13 patients with DM and received some corticosteroid, eight had mucormycosis (associated with five deaths) and three patients had aspergillosis (associated with one death). Only one cryptococcosis case in a patient with DM who used dexamethasone was reported.

Fungal co-infections, such as aspergillosis and mucormycosis, have been frequent in COVID-19 patients, increasing the mortality rate in these cases. According to the reports described, corticosteroid therapy is strongly associated with the establishment of fungal co-infection in patients previously infected with

SARS-CoV-2, especially in older people. Mucormycosis was the most lethal secondary fungal co-infection in COVID-19 patients. In addition, patients with DM medical history had the highest death rates associated with this co-infection. Notably, aspergillosis is more related to recovery and a favorable clinical outcome for patients, highlighting its prevalence in COPD patients, smokers, and respiratory viral infections, such as COVID-19.

Corticosteroid use, such as dexamethasone, proved to be very influential in the secondary fungal co-infections appearance, especially in patients with DM medical history, leading to the death of most patients. The triad: mucormycosis, use of dexamethasone, and DM resulted in a poor clinical outcome and in the death of most patients. Both mucormycosis and aspergillosis present a major health risk to COVID-19 patients. In both cases, corticosteroid therapy has developed a fundamental role at the beginning of the fungal co-infection since the suppression of the immune system facilitates the entry and installation of these microorganisms in the patient's organism. Finally, we suggest that the use of corticosteroids should be analyzed individually, considering the patient's medical history and the risk/benefit ratio of using these drugs.

Conflicts of interest

The authors declare that they have no known competing interests or personal relationships that could influence the work reported in this paper.

Funding

This study was partly financed by the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel – Brazil (CAPES) – Finance Code 001 and partly by the Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (CNPq), grant 302752.

REFERENCES

- Hosseini SE, Kashani RN, Nikzad H, Azadbakht J, Bafrani HH, Kashani HH. The novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies. *Virology*. 2020;551:1-9.
- Ibrahim SA. Host-iron assimilation: pathogenesis and novel therapies of mucormycosis. *Mycoses*. 2014;57(Suppl 3):13-7.
- Moreno G, Rodríguez A, Reyes FL, Gomez J, Sole-Violan J, Diaz E, et al. Corticosteroid treatment in critically ill patients with severe influenza pneumonia: a propensity score matching study. *Intensive Care Med*. 2018;44(9):1470-82.
- Deek JA, Boukovalas S, Rathfoot JC, Gotcher JE. Rhinocerebral mucormycosis as a sequelae of COVID-19 treatment: a case report & literature review. *J Oral Maxillofac Surg*. 2022;80(2):333-40.
- Krishna V, Morjaria J, Jalandari R, Omar F, Kaul S. Autoptic identification of disseminated mucormycosis in a young male presenting with cerebrovascular event, multi-organ dysfunction and COVID-19 infection. *IDCases*. 2021;25:e01172.
- Alekseyev K, Didenko L, Chaudhry B. Rhinocerebral mucormycosis and COVID-19 Pneumonia. *J Med Cases*. 2021;12(3):85-9.
- Choudhary GR, Aggarwal A, Jain V, Jena R. COVID-19 and fatal renal mucormycosis: contributory or coincidental? *Indian J Urol*. 2021;37(3):270-3.
- Jain M, Tyagi R, Tyagi R, Jain G. Post-COVID-19 gastrointestinal invasive mucormycosis. *Indian J Surg*. 2022;84(3):545-7.
- Maini A, Tomar G, Khanna D, Kini Y, Mehta H, Bhagyasree V. Sino-orbital mucormycosis in a COVID-19 patient: a case report. *Int J Surg Case Rep*. 2021;82:105957.
- Metha S, Pandey A. Rhino-orbital mucormycosis associated with COVID-19. *Cureus*. 2020;12(9):e10726.
- Nehara HR, Puri I, Singhal V, Ih S, Bishnoi BR, Sirohi P. Rhinocerebral mucormycosis in COVID-19 patient with diabetes a deadly trio: case series from the north-western part of India. *Indian J Med Microbiol*. 2021;39(3):380-3.
- Palou EY, Ramos MA, Cherenfant E, Duarte A, Fuentes-Barahona IC, Zambrano LI, et al. COVID-19 associated rhino-orbital mucormycosis complicated by gangrenous and bone necrosis-a case report from Honduras. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(8):826.
- Placik DA, Taylor WL, Wnuk NM. Bronchopleural fistula development in the setting of novel therapies for acute respiratory distress syndrome in SARS-CoV-2 pneumonia. *Radiol Case Rep*. 2020;15(11):2378-81.
- Rana G, Gautam S, Mawari G, Daga MK, Kumar N, Raghu RV. Massive hemoptysis causing mortality in a post COVID-19 infected Asian male patient: presenting as pulmonary mucormycosis, pulmonary tuberculosis and later sino-nasal mucormycosis. *Respir Med Case Rep*. 2021;34:101511.
- Varshney VK, Swami A, Thirunavukkarasu B, Agarwal A, Baid G. Synchronous small bowel gangrene with pyelonephritis secondary to mucormycosis: a disastrous complication of COVID-19 pandemic. *Cureus*. 2021;13(6):e15911.
- Deana C, Vetrugno L, Bassi F, De Monte A. Tocilizumab administration in COVID-19 patients: water on the fire or gasoline? *Med Mycol Case Rep*. 2021;31:32-4.
- Imoto W, Himura H, Matsuo K, Kawata S, Kiritoshi A, Deguchi R, et al. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in a Japanese man: a case report. *J Infect Chemother*. 2021;27(6):911-4.
- Iwanaga Y, Kawanami T, Yamasaki K, Sakakibara H, Ikushima I, Ikegami H, et al. A fatal case of COVID-19-associated invasive pulmonary aspergillosis. *J Infect Chemother*. 2021;27(7):1102-7.
- Sánchez Martín C, Madrid Martínez E, González Pellicer R, Armero Ibáñez R, Martínez González E, Liau Pitarch JV. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute respiratory syndrome by COVID-19. *Rev Esp Anestesiología Reanim*. 2022;69(1):48-53.
- Sasoni N, Rodríguez Müller M, Posse G, González J, Leonardelli F, Garcia-Effron G. SARS-CoV-2 and Aspergillus section Fumigati coinfection in an immunocompetent patient treated with corticosteroids. *Rev Iberoam Micol*. 2021;38(1):16-8.
- Schein F, Munoz-Pons H, Mahinc C, Grange R, Cathébras P, Flori P. Fatal aspergillosis complicating severe SARS-CoV-2 infection: a case report. *J Mycol Med*. 2020;30(4):101039.
- Pasula S, Chandrasekar P. Spontaneous hemoptysis in a patient with COVID-19. *Chest*. 2021;160(1):e39-44.
- Trujillo H, Fernández-Ruiz M, Gutiérrez E, Sevillano Á, Caravaca-Fontán F, Morales E, et al. Invasive pulmonary aspergillosis associated with COVID-19 in a kidney transplant recipient. *Transpl Infect Dis*. 2021;23(2):e13501.
- Witting C, Quaggin-Smith J, Mylvaganam R, Peigh G, Angarone M, Flaherty JD. Invasive pulmonary aspergillosis after treatment with tocilizumab in a patient with COVID-19 ARDS: a case report. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2021;99(4):115272.
- Abdalla S, Almaslamani MA, Hashim SM, Ibrahim AS, Omrani AS. Fatal Coronavirus Disease 2019-associated pulmonary aspergillosis; a report of two cases and review of the literature. *IDCases*. 2020;22:e00935.
- Mohamed A, Hassan T, Trzoz-Grzybowska M, Thomas J, Quinn A, O'Sullivan M, et al. Multi-triazole-resistant *Aspergillus fumigatus* and SARS-CoV-2 co-infection: a lethal combination. *Med Mycol Case Rep*. 2021;31:11-4.
- Cai S, Sun W, Li M, Dong L. A complex COVID-19 case with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *Clin Rheumatol*. 2020;39(9):2797-802.
- Thyagarajan RV, Mondy KE, Rose DT. *Cryptococcus neoformans* blood stream infection in severe COVID-19 pneumonia. *IDCases*. 2021;26:e01274.

29. Meskini M, Rami MR, Maroofi P, Ghosh S, Siadat SD, Sheikhpour M. An overview on the epidemiology and immunology of COVID-19. *J Infect Public Health*. 2021;14(10):1284-98.
30. Khosroshahi LM, Rokni M, Mokhtari T, Noorbakhsh F. Immunology, immunopathogenesis and immunotherapeutics of COVID-19; an overview. *Int Immunopharmacol*. 2021;93:107364.
31. Bacca E, Digaetano M, Meschiari M, Franceschini E, Menozzi M, Cuomo G, et al. Immunomodulation for the management of severe SARS-CoV2 infections. State of the art and review of the literature. *Biochem Biophys Res Commun*. 2021;538:151-5.
32. Nelson RP Jr, Ballou M. 26. Immunomodulation and immunotherapy: drugs, cytokines, cytokine receptors, and antibodies. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(2 Suppl):S720-32.
33. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693-704.
34. Rello J, Waterer WG, Bourdiol A, Roquilly A. COVID-19, steroids and other immunomodulators: the jigsaw is not complete. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2020;39(6):699-701.
35. Boroujeni ZB, Shamsaei S, Yarahmadi M, Getso MI, Khorashad AS, Haghighi L, et al. Distribution of invasive fungal infections: molecular epidemiology, etiology, clinical conditions, diagnosis and risk factors: a 3-year experience with 490 patients under intensive care. under intensive care. *Microb Pathog*. 2021;152:104616.
36. Fernández-García OA, Cuellar-Rodríguez JM. Immunology of fungal infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2021;35(2):373-88.
37. Cai S, Sun W, Li M, Dong L. A complex COVID-19 case with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *Clin Rheumatol*. 2020;39(9):2797-802.
38. Chein LYC, Hoiland RL, Stukas S, Wellington CL, Sekhon MS. Confronting the controversy: interleukin-6 and the COVID-19 cytokine storm syndrome. *Eur Respir J*. 2020;56(4):2003006.
39. Rang H.P, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. *Rang & Dale: pharmacologia*. 8th ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016.
40. Pereira ALC, Bolzani FCB, Stefani M, Charlín R. Uso sistêmico de corticosteroides: revisão da literatura. *Med Cutan Ibero Lat Am*. 2007;35(1):35-50.

Received: May 18, 2022

Accepted: Jul 18, 2022

MEDICAMENTOS *OFF-LABEL* E NÃO LICENCIADOS NO ÂMBITO PEDIÁTRICO: UMA REVISÃO DESCRITIVA DOS ÚLTIMOS DEZ ANOS

OFF-LABEL AND UNLICENSED DRUGS IN THE PEDIATRIC FIELD: A DESCRIPTIVE REVIEW OF THE LAST TEN YEARS

Maria Eduarda Balsan¹ , Caren Gobetti² , Cássia Virginia Garcia^{1,2} 

RESUMO

Clin Biomed Res. 2022;42(4):378-388

1 Laboratório de Controle de Qualidade Farmacêutico, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

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

Autor correspondente:

Cássia Virginia Garcia
cassia.garcia@ufrgs.br
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Av. Ipiranga, 2752, sala 406
90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil.

A falta de medicamentos contendo bulas prevendo o tratamento de pacientes pediátricos representa um problema frequentemente observado em hospitais, principalmente nos setores de unidade de terapia intensiva (UTI) pediátrica e neonatais. Sabe-se que, para que um tratamento seja considerado seguro e eficaz, uma série de estudos clínicos são necessários, no entanto, relata-se um baixo número dessas pesquisas envolvendo crianças, principalmente devido a questões éticas que dificultam a condução das mesmas. Assim, poucos são os medicamentos que provam ser adequados para o tratamento desses pacientes, tornando necessário recorrer ao uso de medicamentos *off-label* e não licenciados. Os medicamentos são classificados como *off-label* quando seu uso se dá de maneira que difere de suas especificações aprovadas, por sua vez, produtos não licenciados são classificados desta forma por não possuírem aprovação para sua comercialização no país ou não possuírem comprovação de segurança e eficácia. O preparo de protocolos de estudo organizados, relato de informações aos pais e à criança de maneira clara e objetiva, aproximação entre pesquisadores e pais para o estabelecimento de uma relação de confiança e a condução das pesquisas em momentos de disponibilidade da família demonstram-se estratégias importantes para facilitar a realização dos ensaios clínicos.

Palavras-chave: *Off-label; não licenciado; pediatria; estudos clínicos pediátricos*

ABSTRACT

The lack of medicines containing drug information leaflets considering the treatment of pediatric patients is a problem frequently observed in hospitals, especially in the pediatric and neonatal intensive care unit (ICU) sectors. It is known that, for a treatment to be considered safe and effective, a series of clinical studies are necessary; however, a low number of these studies involving children are reported, mainly due to ethical issues that make conducting them difficult. Thus, few drugs prove to be suitable for treating these patients, making it necessary to resort to using *off-label* and unlicensed drugs. Drugs are classified as *off-label* when their use differs from their approved specifications, in turn, unlicensed products are classified in this way due to not having approval for marketing in the country or do not have proof of safety and efficacy. Preparation of organized study protocols, reporting information to parents and the child in a clear and objective way, bringing researchers and parents closer to establish a relationship of trust and conducting research at moments when the family is available are important strategies to facilitate conducting clinical trials.

Keywords: *Off-label; unlicensed; pediatrics; pediatric clinical studies*

INTRODUÇÃO

O processo de desenvolvimento de medicamentos é geralmente bastante demorado, pois, para que sua eficácia e segurança sejam comprovadas,

o mesmo deve ser submetido a uma fase de pesquisa pré-clínica e, após, a pesquisa clínica, a qual é dividida em quatro etapas. Na pesquisa pré-clínica, são realizados ensaios laboratoriais *in vitro* e em animais (*in vivo*), para que seja averiguada a segurança do tratamento antes de ser testado na população humana. Já na pesquisa clínica, os testes são feitos em seres humanos voluntários através de amostras populacionais, que iniciam pequenas e aumentam conforme a progressão dos estudos, com o objetivo de definir a dosagem segura do medicamento, sua eficácia e efetividade frente a outros produtos já existentes, recebendo, por fim, a permissão para o registro pelo órgão sanitário competente. No Brasil, esse processo é realizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Após a aprovação, é realizada a farmacovigilância, para que seja possível acompanhar a ocorrência de possíveis efeitos adversos em diferentes populações¹⁻³.

Para que um medicamento possa ser prescrito, dispensado e utilizado, o mesmo deve apresentar a autorização de comercialização, concedida para a indicação para o qual o mesmo é aprovado. Com isso, o medicamento será comercializado acompanhado de um documento chamado *Summary of Product Characteristics* (SmPC), que contém informações acerca das indicações, dosagens, vias de administração e grupos de pacientes para os quais o medicamento é indicado. Essas informações são chamadas de *label* ou bula, portanto, quando um medicamento é utilizado em condições que diferem destas especificações, seu uso é chamado de *off-label*^{4,5}.

Quando se trata de estudos clínicos envolvendo a população pediátrica, encontram-se diversas barreiras para sua realização, como questões éticas e regulatórias, falta de recursos financeiros, baixo interesse das indústrias farmacêuticas, questões logísticas envolvendo o deslocamento dos pacientes, necessidade de longo tempo de acompanhamento e dificuldades no recrutamento^{6,7}. A descontinuação e não publicação de pesquisas envolvendo a população pediátrica foi observada em estudo realizado por Pica e Bourgeois, apontando que pesquisas envolvendo recém-nascidos e crianças de até dois anos de idade são as que apresentam a maior taxa de descontinuação e não publicação, seguidas das que envolvem crianças em idade pré-escolar⁸. A carência de estudos pediátricos reflete na falta de informações científicas, levando a um percentual de 50 a 90% de ausência de medicamentos destinados a esses pacientes, tornando frequente o uso de terapias medicamentosas de maneira *off-label*^{4,9}. Outra alternativa utilizada são os medicamentos não licenciados, que resultam normalmente da manipulação de um produto a partir de um medicamento licenciado utilizando-se, por exemplo, técnicas de trituração de um comprimido para a preparação de uma derivação

líquida para pacientes com dificuldades de deglutição, ou que façam uso de sonda de alimentação enteral⁴.

Em 2003, um estudo brasileiro realizado com o objetivo de avaliar a extensão do uso de medicamentos não apropriados para crianças em uma UTI pediátrica detectou que, do total dos itens medicamentosos prescritos, 10,5% eram de medicamentos não aprovados como um todo para o uso pediátrico, dentre eles a dipirona, a associação da ampicilina com sulbactam, e o omeprazol, enquanto que quase 50% se tratavam de produtos não padronizados (*off-label*). Nesse estudo, foi possível observar que, quando o uso do medicamento se deu contrariando as indicações aprovadas da bula, ou seja, de maneira *off-label*, o principal motivo para essa classificação foi pelo fato de o mesmo ter sido utilizado em uma dose diferente da aprovada, seguido de uma frequência de administração distinta, destacando-se a furosemida como principal fármaco mais utilizado nas duas situações¹⁰.

Pelo fato de as crianças apresentarem características farmacocinéticas e farmacodinâmicas que diferem dos adultos, variando conforme a idade, peso corporal e estágio de desenvolvimento, sua resposta terapêutica a tratamentos medicamentosos também difere da população adulta^{6,11}. Na tentativa de adequar as doses destes medicamentos aos pacientes pediátricos, métodos de extrapolação são realizados através de dados pré-existent, obtidos de populações de diferentes faixas etárias. Porém, esta prática pode acarretar em diferenças na resposta terapêutica, ou até mesmo em efeitos adversos. Os recém-nascidos compõem a parcela da população pediátrica mais propensa a apresentarem reações adversas pelo uso de medicamentos, devido ao fato de seus órgãos estarem ainda muito imaturos e o rápido processo de crescimento que ocorre após o nascimento. Além disso, após o nascimento ocorre uma diminuição da ligação às proteínas plasmáticas, podendo aumentar a sensibilidade desses pacientes a determinados medicamentos. Todos esses fatores dificultam a estipulação de uma dosagem ótima, tendo em vista a grande quantidade de fatores a serem considerados¹¹.

PRINCIPAIS FATORES DESENCADEADORES DO USO DE MEDICAMENTOS OFF-LABEL E NÃO LICENCIADOS

Para que um tratamento farmacológico seja eficaz e seguro, parâmetros como dose e frequência de administração adequada devem ser respeitados, mas, para que essas informações sejam obtidas, são necessários estudos clínicos envolvendo a população que fará uso do medicamento. No entanto, uma lacuna é observada quando se trata de pesquisas com o público pediátrico, causada por diversos

empecilhos que desestimulam a condução das mesmas. Em estudo, Greenberg et al. relatam os principais obstáculos encontrados por profissionais médicos para a realização de pesquisas envolvendo crianças, apontando questões importantes como a obtenção de recursos financeiros para o financiamento da pesquisa, treinamento da equipe, além de questões éticas e regulatórias, como a preparação dos documentos necessários. Encontram-se também desafios relacionados à preocupação dos pais, principalmente no que diz respeito aos possíveis efeitos adversos, realização de procedimentos invasivos e administração de um medicamento que não foi previamente testado. A dificuldade logística envolvendo as crianças e seus pais/cuidadores também foi identificada como um dos obstáculos principais, visto que devem ser levados em consideração os seus compromissos diários e dificuldades de tempo e custo do transporte até o local de estudo¹².

Lagler, Hirschfeld e Kindblom também observam a grande influência das barreiras éticas como um fator impeditivo para a condução de estudos clínicos pediátricos, visto que crianças não podem consentir por si próprias, apenas com o consentimento conjunto de ambos os pais. Para que a criança possa consentir, a mesma deve ter pleno entendimento sobre do que se trata o estudo, além disso, existem diferentes níveis de categorias de riscos e benefícios envolvidos, que são, muitas vezes, questões complexas a serem resolvidas na prática. Encontram-se dificuldades também no recrutamento de pacientes, uma vez que as crianças, em geral, se apresentam doentes com menor frequência em relação aos adultos, tornando reduzido o número de pacientes pediátricos aptos a participarem dos estudos¹³.

Essas barreiras desestimulam a realização de pesquisas clínicas em pacientes pediátricos, resultando no alto índice de ausência de medicamentos adequados para o tratamento dessa população, gerando poucas informações a respeito da dosagem adequada⁹.

Diante do baixo número de medicamentos que apresentem informações comprovadas cientificamente para seu uso em pediatria, a opção mais viável é, na maioria dos casos, a utilização de terapias medicamentosas *off-label* e não licenciadas. Medicamentos são classificados como não licenciados quando não possuem autorização para sua comercialização nas agências regulatórias do país, ou quando não estão disponíveis no mercado, sendo necessária a manipulação magistral da fórmula^{6,9,14}. A formulação magistral é preparada pelo farmacêutico a partir das matérias primas, devendo ser diferenciada de uma derivação magistral farmacêutica, caracterizada pela produção de um medicamento a partir de um produto licenciado quando, por exemplo, é realizada uma trituração de um comprimido no preparo de uma formulação líquida⁴.

Por sua vez, os medicamentos são definidos como *off-label* quando a sua prescrição é feita de maneira diferente das especificações licenciadas, como, por exemplo, quando a indicação difere da aprovada, quando a dose e/ou frequência prescrita é maior ou menor do que a especificada na bula, quando utiliza-se o medicamento por outra via de administração, ou ainda quando o produto é utilizado para pacientes com idade e/ou peso inferiores ao autorizado para seu uso^{6,9,14}. Em diversos estudos realizados em hospitais, principalmente nos setores das UTIs neonatal e pediátrica, observou-se que a utilização de medicamentos *off-label* se deu devido ao fato de a idade/peso do paciente e dose/frequência administrada diferirem do aprovado^{6,14-27}.

SETORES HOSPITALARES E PACIENTES MAIS AFETADOS PELO USO OFF-LABEL E NÃO LICENCIADO

Um estudo realizado nos Estados Unidos identificou que os setores hospitalares mais afetados pela utilização de medicamentos *off-label* são os ambientes de internação, ambulatorial e leitos de observação, com taxas que se aproximam de 50%²⁸. Na China, foi observado uma maior utilização desses medicamentos no setor da enfermaria em relação ao serviço clínico, e esse uso se demonstrou mais pronunciado para medicamentos essenciais, ou seja, que, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), “satisfazem necessidades prioritárias de cuidado de saúde da população”^{29,30}. Semelhantemente ao observado na China, na Coreia do Sul também verificou-se que o maior número de prescrições *off-label* se deu em pacientes atendidos no setor da enfermaria geral, representando aproximadamente 70% dos casos estudados, seguido das unidades de terapia intensiva e dos serviços de emergência²⁴. No Brasil, um estudo avaliou o uso de preparações magistrais extemporâneas no tratamento da população pediátrica e concluiu que, dentre os setores avaliados, a UTI neonatal apresentou o maior número de prescrições³¹.

Os recém-nascidos, principalmente os prematuros, apresentam maior imaturidade de seus órgãos e baixo peso corporal, o que os torna mais suscetíveis a determinadas doenças características da prematuridade, sendo necessária a prescrição de diferentes medicamentos que muitas vezes não apresentam dados científicos na literatura que abordem esses pacientes^{11,20}. Estudos mostram que o número de prescrições de medicamentos não licenciados e *off-label* diminui conforme o aumento da idade, ou seja, quanto mais jovem o paciente, maiores são as chances de que ao menos um produto *off-label* seja prescrito^{6,9,28}. Essas estatísticas podem ser observadas tanto no âmbito hospitalar, quanto

no âmbito domiciliar, onde dados de dois estudos realizados no Brasil revelam que crianças com idade inferior a 2 anos são as mais afetadas por este tipo de prática^{14,32}. A prática é ainda mais prevalente em casos de neonatos e bebês de até um ano, onde quase 50% das prescrições realizadas são de medicamentos considerados *off-label*²⁷⁻²⁹. A relação entre faixa etária e número de prescrições também pode ser observada por Lee et al. e Mukattash et al., os quais identificaram que o grupo de bebês de 1 mês a 2 anos foi o que recebeu o maior número de medicamentos *off-label* e não licenciados, seguido das crianças de 2 a 11 anos, e adolescentes de 12 a 18 anos^{24,25}. O grupo de recém-nascidos de até 1 mês foi o que menos recebeu esses medicamentos²⁴. Dados similares foram encontrados em um estudo realizado no Ceará, que concluiu que bebês de 1 mês a 1 ano de idade foram os pacientes que receberam o maior número de prescrições *off-label*, por outro lado, crianças na faixa etária dos 6 aos 12 anos demonstraram ser o público mais propenso a receber medicamentos não licenciados³³. Além da faixa etária, observou-se a relação de outros fatores com a maior taxa de prescrições *off-label*, como o maior tempo de internação, superior a uma semana, e pacientes que são submetidos à cirurgia²⁷.

PREVALÊNCIA DO USO DE MEDICAMENTOS OFF-LABEL E NÃO LICENCIADOS

Um estudo espanhol realizado em uma unidade de cuidados intensivos demonstrou que, do total de prescrições avaliadas, 8,6% estavam sendo prescritas em condições não licenciadas, e aproximadamente 54% estavam sendo utilizadas de forma *off-label*⁹. Na África do Sul, identificou-se que 7% dos receituários médicos ocorrem de maneira *off-label* nos ambientes ambulatoriais geral e altamente especializados, semelhante à porcentagem encontrada em pesquisa realizada na Nigéria, em que situações como essas acontecem em 7,7% dos casos^{18,34}. Em pesquisa realizada em hospitais terciários da Coreia do Sul, foi apontado um percentual bastante elevado dessas prescrições, em que mais de 80% dos pacientes receberam um ou mais medicamentos *off-label*²⁴.

Nir-Neuman et al. e Koszma et al. identificaram em estudos realizados em Israel e no Brasil, respectivamente, que praticamente todos os neonatos receberam ao menos um produto *off-label*, resultados semelhantes aos encontrados por Arocas Casañ et al. em um estudo realizado em uma UTI neonatal da Espanha, onde aproximadamente 90% dos pacientes receberam ao menos um tratamento considerado *off-label*^{6,20,35}. Os medicamentos não licenciados, por sua vez, são menos prescritos, visto que 23,9% desses pacientes receberam ao menos um medicamento não licenciado⁶.

Uma pesquisa realizada no Brasil apontou que, dentre os pacientes internados em uma UTI pediátrica de um hospital localizado no estado de Minas Gerais, 86% recebeu ao menos um medicamento prescrito de maneira *off-label*, e 67% recebeu ao menos um não licenciado. Do total de prescrições avaliadas, aproximadamente 23% foram classificadas como *off-label* e aproximadamente 13% como não licenciados¹⁴. Esses resultados são bastante parecidos aos encontrados em outro estudo brasileiro, no qual foi constatado que 35% do total de prescrições correspondem a medicamentos *off-label*, e aproximadamente 15% correspondem a produtos sem licença. Nesse mesmo trabalho, observou-se que foram realizadas prescrições não licenciadas ou *off-label* a praticamente todos os pacientes³⁶. Em uma unidade de terapia intensiva neonatal brasileira, foi observada uma grande prevalência de prescrições de acordo com dados coletados em um estudo nos anos de 2016 e 2017, tanto de medicamentos *off-label* quanto não licenciados, com porcentagens de 79% e 55,5%, respectivamente³⁷.

MEDICAMENTOS E CLASSES TERAPÊUTICAS MAIS UTILIZADAS DE FORMA OFF-LABEL

Alguns estudos estabeleceram uma relação entre os principais grupos de medicamentos, e as justificativas para seu uso *off-label*. Para a classificação dos medicamentos, utilizou-se o sistema ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*), que possui a finalidade de auxiliar nos estudos sobre o uso de medicamentos, facilitando a comparação estatística do consumo dos mesmos. Essa ferramenta possui cinco níveis, o primeiro deles indicando o principal grupo anatômico, o segundo indica o subgrupo terapêutico, o terceiro sinaliza o subgrupo farmacológico, o quarto refere-se ao subgrupo químico e o quinto representa a substância química. Para fins de classificação, verificou-se o índice ATC da Organização Mundial de Saúde (OMS), sendo utilizado o primeiro dos cinco níveis da classificação, relativo ao órgão ou sistema no qual o fármaco atua, dividido em 14 grupos principais (Quadro 1)³⁸.

Quadro 1: Classificação ATC de medicamentos segundo a OMS.

A	Trato alimentar e metabolismo
B	Sangue e órgãos hematopoiéticos
C	Sistema cardiovascular
D	Dermatológicos
G	Sistema geniturinário e órgãos sexuais
H	Preparações hormonais sistêmicas, exceto hormônios sexuais e insulinas
J	Anti-infecciosos de uso sistêmico
L	Antineoplásicos e agentes imunomoduladores

Continua...

Quadro 1: Continuação.

M	Sistema musculoesquelético
N	Sistema nervoso
P	Produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes
R	Sistema respiratório
S	Órgãos sensoriais
V	Variados

Indicação

Quando o medicamento é utilizado de maneira *off-label* devido à indicação, isso significa que o mesmo está sendo utilizado para tratar afecções para as quais o produto em questão não possui indicação de uso na bula. Dentre os estudos observados, cinco deles relatam os medicamentos mais empregados dessa forma (Quadro 2), sendo a metoclopramida, a atropina e a ranitidina as mais citadas^{9,22,23,27,39}.

Quadro 2: Medicamentos e classes medicamentosas utilizados de maneira *off-label* segundo a indicação diferente da aprovada.

Autores	Setor	Classe terapêutica				
		A	J	N	H	R
Carvalho et al. ²² , 2012	UTI neonatal	Metoclopramida	Vancomicina e cefepime	-	Hidro cortisona	-
Santiago et al. ³⁹ , 2017	UTI pediátrica	Atropina	Azitromicina e cefalexina	-	-	-
Dos Santos e Heineck ²³ , 2012	Unidade de internação pediátrica	Metoclopramida e omeprazol	Metronidazol	-	-	Fenoterol
Sucasas Alonso et al. ²⁷ , 2019	UTI neonatal	Tocoferol e ranitidina	-	-	-	-
García-López et al. ⁹ , 2017	UTI pediátrica	Atropina e ranitidina	-	Etomidato	-	-

Em pesquisa realizada em uma unidade de internação pediátrica de um hospital universitário no Rio Grande do Sul, constatou-se que a metoclopramida estava sendo utilizada no tratamento de refluxo gastroesofágico, e também para a profilaxia de náuseas e vômitos no pós operatório²³. Em um hospital público infantil no Paraná, observou-se o uso *off-label* da atropina para o tratamento da sialorréia, pela via sublingual, o que também a caracteriza como *off-label* pela via de administração, visto que trata-se de um medicamento indicado para uso injetável³⁹.

Idade

Quando a idade ou o peso são utilizados como critério para classificar um medicamento como de

uso *off-label*, significa que este está sendo utilizado para o tratamento de pacientes que apresentam idade e/ou peso inferior ao aprovado. Muitos estudos observaram o uso de produtos devido a esse fator, com destaque para o paracetamol, fentanil e salbutamol (Quadro 3). O uso do salbutamol caracterizou-se como *off-label* por Nir-Neuman et al. e Dos Santos e Heineck por ter sido administrado em crianças com idade inferior a dezoito meses e quatro anos, respectivamente. Em ambos os estudos, esse medicamento também estava sendo utilizado em uma frequência maior do que a aprovada^{6,9,14,16,19-23,27,32,34,39}.

Quadro 3: Medicamentos e classes medicamentosas utilizados de maneira *off-label* segundo a idade ou peso diferentes do aprovado.

Autores	Setor	Classe terapêutica					
		N	A	R	J	M	C
Carvalho et al. ²² , 2012	UTI neonatal	Paracetamol	Glicerina	-	Zidovudina	-	Dopamina
Blanco-Reina et al. ²¹ , 2015	Atenção primária	Paracetamol	-	Budesonida e dextrometorfano	-	-	-
Gonçalves e Heineck ¹⁶ , 2016	Atenção primária	-	-	Salbutamol e loratadina	-	-	-
Santiago et al. ³⁹ , 2017	UTI neonatal	Morfina	Alizaprida e omeprazol	-	-	-	-
Dos Santos e Heineck ²³ , 2012	Unidade de internação pediátrica	Ácido valproico	Omeprazol	Salbutamol	-	Ibuprofeno	-
Nir-Neuman et al. ⁶ , 2018	UTI neonatal e pediátrica	-	Ranitidina	Salbutamol	-	-	-
Kruger et al. ³⁴ , 2019	Clínicas pediátricas	-	-	-	Amoxicilina	-	-

Continua...

Quadro 3: Continuação.

Autores	Setor	Classe terapêutica					
		N	A	R	J	M	C
Diel et al. ³² , 2020	Domicílio	Paracetamol	-	Budesonida	Amoxicilina	Nimesulida e ibuprofeno	-
Sucasas Alonso et al. ²⁷ , 2019	UTI neonatal	Fentanil	Ranitidina	-	Cefazolina	-	-
Arocas Casañ et al. ²⁰ , 2017	UTI neonatal	-	-	-	Ampicilina	-	-
García-López et al. ⁹ , 2017	UTI pediátrica	Fentanil	-	-	-	-	Milrinona
Abdulah et al. ¹⁹ , 2015	Farmácias comunitárias	-	-	-	Doxiciclina	-	-
Ferreira et al. ¹⁴ , 2012	UTI pediátrica	Fentanil e dipirona sódica	-	-	-	-	-

Via de administração

Observou-se em estudo realizado em um hospital da China que a via de administração diferente da aprovada foi o motivo mais recorrentemente observado no tratamento de bebês de 1 mês a 2 anos, sendo principalmente utilizados medicamentos pertencentes aos grupos B e A²⁹. Em estudo conduzido em uma unidade de terapia intensiva neonatal, constatou-se que os medicamentos utilizados de forma *off-label* pela via de administração são representados, principalmente, por medicamentos aprovados para o uso oral, mas que são utilizados por sonda ou pela via sublingual³⁹. Em uma UTI pediátrica de Israel, foi apontado o uso intravenoso da azitromicina (grupo J), via não aprovada para uso em crianças. Esse mesmo trabalho identificou o uso da fitomenadiona (grupo B) em uma UTI neonatal, tendo seu uso *off-label* tanto pela via de administração quanto pela dose diferente da aprovada⁶.

Frequência e dosagem

Um medicamento classifica-se como *off-label* pela frequência ou dosagem quando esses parâmetros estão em discordância com o que está especificado na bula, sendo utilizados em dose e/ou frequência maiores ou menores do que o aprovado. Dentre os estudos que relatam os produtos utilizados dessa forma (Quadro 4), destacam-se a cefotaxima e a gentamicina, pertencentes à classe terapêutica dos anti-infecciosos de uso sistêmico^{6,9,15,16,18,20,22}. Em estudo realizado por Arocas Casañ et al., em uma UTI neonatal na Espanha, foi observado que a gentamicina estava sendo utilizada em intervalos de tempo que variam de 24 h para recém nascidos a termo, até 48 h para neonatos com idade inferior a 32 semanas, enquanto o intervalo entre doses descrito na bula de 8 h²⁰.

Quadro 4: Medicamentos e classes medicamentosas utilizados de maneira *off-label* segundo a frequência ou dosagem diferente da aprovada.

Autores	Setor	Classe terapêutica					
		R	J	N	A	H	B
Carvalho et al. ²² , 2012	UTI neonatal	-	Ampicilina e cefotaxima	-	-	Dexametasona	-
Gonçalves & Heineck ¹⁶ , 2016	Atenção primária	Loratadina, fenoterol e salbutamol	Amoxicilina	-	-	-	-
Arocas Casañ et al. ²⁰ , 2017	UTI neonatal	-	Gentamicina	-	-	-	-
Nir-Neuman et al. ⁶ , 2018	UTI neonatal e pediátrica	-	Ampicilina e gentamicina	-	-	-	Fitomenadiona
Oshikoya et al. ¹⁸ , 2017	Clínica pediátrica	-	Cefotaxima	Carbamazepina e ácido valpróico	Ranitidina	-	-
Blanco-Reina et al. ¹⁵ , 2016	UTI neonatal e pediátrica	Alimemazina	Gentamicina, amoxicilina, cefotaxima e vancomicina	Dipirona e fenitoína	-	Desmopressina e dexametasona	-
García-López et al. ⁹ , 2017	UTI pediátrica	-	-	Dipirona	-	-	-

UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS NÃO LICENCIADOS EM PEDIATRIA

Formulações magistrais são frequentemente utilizadas como alternativa de tratamento para crianças, quando não existem outras opções medicamentosas aprovadas para sua idade. Seu uso se dá principalmente devido à possibilidade da realização do ajuste de doses, podendo ser manipulado de acordo com as necessidades do paciente. As unidades de terapia intensiva neonatais figuram como o setor hospitalar que possui a maior demanda desses medicamentos, representando quase 70% das requisições para formulações magistrais. Um estudo realizado no Rio de Janeiro avaliou as formulações magistrais líquidas de uso oral nas UTIs neonatal e pediátrica, e destacou como os mais requisitados o ácido fólico, a sulfadiazina e o captopril⁴⁰.

Em uma UTI neonatal da Espanha, relatou-se o Citrato de Cafeína como sendo o medicamento não licenciado com maior recorrência de prescrições, preparado magistralmente e utilizado no tratamento da síndrome de apneia, condição de saúde aos quais recém-nascidos prematuros estão suscetíveis²⁰. Em uma UTI pediátrica, observou-se que os produtos mais utilizados foram a espironolactona, o sildenafil e a acetazolamida, todos devido ao fato de serem formulados magistralmente⁹. Foi identificado em Israel o uso da vitamina A, por ser um medicamento importado e não licenciado no país, utilizado na prevenção da broncodisplasia pulmonar, além da furosemida, formulada magistralmente pela modificação de um medicamento licenciado, e utilizada no tratamento de edema pulmonar, ambos no setor da UTI neonatal. Já no setor da UTI pediátrica, o uso da furosemida se deu através da modificação da formulação para produção de xarope, e do cloreto de potássio, preparado a partir da matéria prima para ser utilizado no tratamento da hipocalcemia⁶.

Também utilizadas como alternativa para o tratamento da população pediátrica, as derivações consistem na transformação de medicamentos que, originalmente, estão em sua forma farmacêutica sólida, em formulações líquidas não estéreis. A realização dessa prática foi observada em 3,8% das prescrições pela farmácia hospitalar, sendo baclofeno o medicamento mais requisitado, seguido da furosemida e ácido ursodesoxicólico³⁶. A necessidade de preparações extemporâneas também pode ser observada em outro estudo, representando 4% das prescrições realizadas, das quais paracetamol, metoclopramida e dipirona foram os medicamentos mais requisitados²³. Britto et al. também avaliaram a utilização dessas preparações em diferentes setores da pediatria, apontando o sildenafil, a cafeína e a hidroclorotiazida como os produtos que apresentaram o maior número de prescrições³¹.

Dois estudos brasileiros avaliaram o uso não licenciado em UTIs neonatais. Foi observada uma maior utilização de medicamentos que atuam no sistema nervoso, com destaque para a cafeína, por ser a mais utilizada seguida do fenobarbital e do sulfato ferroso³⁷. Outros trabalhos também destacam a ampla utilização da cafeína nesse setor hospitalar, além também da dipirona e do hidrato de cloral^{22,27}. Loureiro et al. identificaram que o captopril foi o medicamento mais prescrito, enquanto Dos Santos e Heineck observaram a maior frequência de prescrição não licenciada de medicamentos como a dipirona, o biperideno, a tizanidina e o ácido ursodesoxicólico^{23,33}.

O uso não licenciado da cafeína também foi observado por Blanco-Reina et al. em estudo realizado em unidade de terapia intensiva neonatal e pediátrica, sendo classificado dessa forma por apresentar modificação em seu preparo, assim como outros medicamentos como o tocoferol (vitamina E), ácido fólico, nifedipino e a vancomicina na forma de gotas para uso oftálmico¹⁵.

FAMILIARIDADE DE PROFISSIONAIS DA SAÚDE COM A PRÁTICA DE PRESCRIÇÃO E DISPENSAÇÃO OFF-LABEL E NÃO LICENCIADA

Apesar de a maioria dos profissionais de saúde considerarem importante alertar os responsáveis pela criança em relação à prescrição de medicamentos *off-label* e não licenciados, poucos são os que os informam quando esses medicamentos são utilizados²⁶. Além disso, poucos relatam obter consentimento por escrito, enquanto a maior parte refere obter consentimento verbal²⁵. Dados semelhantes foram encontrados em estudo realizado na China, o qual evidenciou que quase 50% dos pediatras já prescreveram medicamentos de maneira *off-label*, no entanto, a minoria relatou obter consentimento para a realização da prescrição¹⁷. Zunino et al. observam que, dentre os pediatras e pós-graduandos em pediatria que referiram conhecer o termo "*off-label*", 44% informam os pais quanto ao uso desses medicamentos, e 60% registram o uso no histórico clínico do paciente. Nesse mesmo estudo, a maioria dos respondentes consideram o uso de medicamentos *off-label* um problema na prática clínica, no entanto apenas 12% disseram nunca terem utilizado medicamentos dessa maneira⁴¹.

Em um estudo realizado em hospitais pediátricos de Xangai, na China, observou-se que os farmacêuticos, em sua grande maioria, relataram já terem dispensado medicamentos *off-label*, sendo que aproximadamente metade destes solicitaram ao prescritor a justificativa para a realização da dispensação, ou então dados da literatura que justifiquem esse uso. Apesar disso, pouco mais de

40% dos hospitais possuem um guia interno para o uso de medicamentos *off-label*¹⁷. Observou-se que, dentre os participantes que demonstraram ciência da prática de prescrição, dispensação e utilização de medicamentos *off-label*, incluindo pediatras, médicos clínicos gerais, farmacêuticos e enfermeiros, a maioria adquiriu conhecimento através de sua experiência diária com a prática, e uma menor parcela relatou ter aprendido através da experiência acadêmica^{25,26}. No entanto, através de uma análise realizada com um grupo de farmacêuticos, foi relatado que a maioria adquiriu conhecimento sobre a prática através da graduação. Verificou-se também a maior familiaridade desses profissionais com o termo “não licenciado”, enquanto que os pediatras se demonstraram mais familiarizados com o termo “*off-label*”²⁵.

Um estudo que teve como objetivo avaliar o conhecimento do termo “*off-label*” entre pediatras e pós-graduandos na área de pediatria observou que, do total de entrevistados, 40% relataram ter conhecimento sobre o termo. Dentre os que referiram conhecer o termo, 56% eram pediatras e 44% pós-graduandos. No entanto, apenas 24% dos profissionais obtiveram o conceito correto. A maioria dos respondentes do estudo consideram a prática do uso de medicamentos *off-label* um problema na prática clínica, no entanto apenas 12% disseram nunca ter prescrito esses produtos⁴¹.

PROBLEMAS RELACIONADOS AO USO OFF-LABEL E NÃO LICENCIADO

Nota-se uma grande preocupação em relação a possíveis efeitos adversos que possam estar associados à prática da utilização de medicamentos em condições *off-label* e não licenciados, principalmente em recém-nascidos e bebês, os quais apresentam características farmacocinéticas que propiciam a sua ocorrência¹⁰.

A relação entre a idade dos pacientes e a ocorrência de reações adversas relacionadas ao uso *off-label* foi constatada por Saiyed, Lalwani e Rana, que apontam a maior ocorrência desses eventos em pacientes com até 2 anos de idade⁴². Em estudo realizado com pacientes hospitalares, Lee et al. observaram que quase 20% dos pacientes desenvolveram reações adversas, estando diretamente ligado ao maior número de prescrições *off-label*²⁴. Na Índia, foi constatado um aumento de 30% no risco de desenvolvimento de efeitos adversos quando utilizados medicamentos de forma *off-label* no tratamento, também apresentando relação com a quantidade de produtos utilizados⁴².

Mukattash et al. apontam que, dentre os profissionais de saúde que responderam ao estudo, quase 24% já presenciaram falhas nos tratamentos, e 11% já observaram a ocorrência de eventos adversos relacionados ao uso de produtos não licenciados

e *off-label*. Notou-se também uma correlação entre pacientes que receberam doses mais baixas do que as recomendadas e que não obtiveram sucesso no tratamento. Além disso, foi relatada a associação entre pacientes que receberam doses maiores do que as indicadas e apresentaram reações adversas relacionadas ao medicamento²⁵. Verificou-se um aumento da taxa de morte de pacientes que receberam mais prescrições de medicamentos *off-label* em relação àqueles que receberam um menor número das mesmas²⁸. Lima et al. também observam que, em 30% dos casos de morte de crianças devido a reações adversas a medicamentos, o uso de medicamentos de maneira *off-label* estava envolvido⁴³. Observou-se que a vancomicina é um medicamento frequentemente associado a reações adversas no público pediátrico, além de outros, como a oxacilina, dipirona, fenitoína e a ceftriaxona^{42,43}.

Além dos eventos adversos relatados, outro problema é a presença de excipientes que demonstram não serem adequados para essa parcela da população, uma vez que existem relatos de impactos na saúde relacionados ao uso dos mesmos. Destaca-se o uso dos parabenos que, mesmo já havendo casos relatados de hipersensibilidade devido ao seu uso, permanece muito presente em prescrições realizadas para neonatos. Foi constatado que os principais medicamentos contendo parabenos em sua composição correspondiam a medicamentos pertencentes ao grupo J, como a gentamicina. Outros excipientes se demonstraram potenciais causadores de reações de hipersensibilidade, como os benzoatos, o etanol, propilenoglicol, sorbitol, polissorbato 80, sacarina sódica e cloreto de benzalcônio^{44,45}.

INICIATIVAS PARA A MELHOR CONDUÇÃO DE ESTUDOS CLÍNICOS PEDIÁTRICOS

Para que seja possível reduzir o uso de medicamentos *off-label* e não licenciados, é considerada de extrema importância pelos profissionais da saúde a necessidade da produção de formulações que sejam adequadas para o uso em populações pediátricas, bem como a maior realização de ensaios clínicos envolvendo novos fármacos e também os já existentes²⁵. No momento do desenvolvimento de um novo produto, devem-se considerar as necessidades desse público alvo visto que, na maioria dos casos, crianças não conseguem deglutir comprimidos ou cápsulas, sendo necessário o desenvolvimento de uma formulação líquida, que leve em consideração também a palatabilidade⁴⁶.

Além disso, deve-se observar que a população pediátrica é bastante diversa e, desta maneira, responderá de maneira diferente aos tratamentos conforme a idade, devido às mudanças fisiológicas, principalmente do trato gastrointestinal, que ocorrem durante o desenvolvimento, em especial nos recém-

nascidos, os quais ainda não possuem total maturidade de seus órgãos. Portanto, o conhecimento sobre ferramentas de farmacocinética e farmacodinâmica é de extrema importância, para que assim possam ser preditos parâmetros como absorção, volume de distribuição e *clearance* do medicamento⁴⁶.

Porém, para que ensaios clínicos na pediatria sejam realizados, algumas barreiras necessitam ser ultrapassadas, e uma delas é o consentimento dos pais para a realização dos estudos, uma vez que crianças não podem consentir por si próprias⁴⁷. O envolvimento dos pais e das crianças no desenvolvimento do estudo demonstra-se uma peça chave para que mais ensaios clínicos possam ser realizados, para isso, é necessário pensar em estratégias para que os pais ou responsáveis sintam-se confiantes para fornecer o consentimento, porém, essa decisão pode levar tempo. Uma alternativa é que seja realizada uma aproximação entre os pais da criança e o pesquisador antes mesmo do nascimento do bebê, promovendo uma relação de confiança entre os mesmos, sendo possível a pesquisa de tratamentos para condições de saúde que atingem recém-nascidos. Outra maneira de aproximar o pesquisador dos pais é a apresentação dos mesmos na rotina clínica padrão como, por exemplo, em consultas de rotina^{48,49}.

Além disso, outros aspectos como a clareza e boa estruturação das informações, utilizando uma linguagem que possa ser facilmente compreendida, tanto pelos pais quanto pela criança, podendo-se até mesmo utilizar recursos como desenhos/ilustrações para melhor entendimento. Ainda, responder às dúvidas dos pais, explicar os benefícios que o estudo pode trazer para a criança, deixar claro os potenciais riscos envolvidos e explicar como esses riscos serão minimizados são algumas das estratégias propostas para a melhor adesão aos ensaios clínicos em pediatria. Apesar de o consentimento por escrito ser importante no contexto legal, a maioria dos pais considera importante que seja realizada uma conversa e que as informações sejam relatadas verbalmente^{46,48}.

Devem ser levados em conta também os compromissos que as crianças e os pais apresentam no seu dia-a-dia, e, portanto, é importante que esses estudos sejam realizados em períodos em que haja maior disponibilidade da criança e seu responsável como, por exemplo, as férias escolares. Quanto ao ambiente no qual o estudo é conduzido, o mesmo deve ser acolhedor e transmitir segurança, tanto para a criança quanto para os responsáveis, para que os mesmos possam se sentir mais à vontade⁴⁶.

Alguns aspectos fundamentais para a execução de ensaios clínicos pediátricos incluem a preparação de protocolos adequados, investimento e apoio para a realização das pesquisas, e a aplicação de ferramentas como modelagem e simulação ou extrapolação⁵⁰. Para a construção de protocolos

que melhor se adequem às preferências da criança e dos pais/responsáveis sugere-se a participação dos mesmos através do emprego de questionários bem elaborados, podendo até mesmo ser aplicados através de plataformas virtuais de discussão, evitando assim a necessidade de deslocamento da família⁴⁹.

Atualmente já existem organizações, localizadas principalmente na Europa e América do Norte, que objetivam facilitar a condução de estudos clínicos pediátricos. A *European Paediatric Formulation Initiative* (EuPFI) é uma iniciativa europeia que visa facilitar o processo de desenvolvimento de formulações para crianças, através da promoção de parcerias entre empresas farmacêuticas, associações e instituições acadêmicas, a fim de gerar financiamentos para a realização de pesquisas. No site, é possível acessar a base de dados STEP (*Safety and Toxicity of Excipients for Paediatrics*), a qual fornece informações sobre toxicidade e segurança de excipientes utilizados na fabricação de medicamentos⁵¹. Localizada também na Europa e com objetivos semelhantes, a *Collaborative Network for European Clinical Trials for Children* (Conect4children) caracteriza-se como uma rede colaborativa que atua realizando parcerias entre os setores acadêmico e privado, criando uma infraestrutura para todas as fases da pesquisa clínica, através da implementação eficiente de ensaios, auxiliando no gerenciamento de estudos e avaliação da sua viabilidade, promoção de projetos inovadores e treinamento para o desenvolvimento de produtos utilizados por crianças⁵². A *Pediatric Clinical Research Infrastructure Network* (PedCRIN) é um projeto que visa desenvolver a capacidade de gestão de ensaios clínicos pediátricos multinacionais e não comerciais, unindo pediatras e parceiros por toda a Europa, compartilhando conhecimento, experiências e recursos para o planejamento de ensaios clínicos mais robustos, minimizando-se os riscos e permitindo maior segurança para as crianças participantes⁵³. Situada no Canadá, o KidsCAN Trials é uma iniciativa que possui como objetivo aprimorar as evidências científicas sobre medicamentos utilizados pelo público pediátrico, através da parceria com redes e institutos de pesquisa, permitindo a criação de uma infraestrutura para condução de ensaios clínicos. Entre suas atividades, estão incluídas a assistência na concepção de estudos pediátricos, tradução de dados científicos, auxílio em questões contratuais e regulatórias, além de funcionar como um centro de coordenação de dados⁵⁴.

CONCLUSÃO

É possível observar que prescrições de medicamentos *off-label* e não licenciados ainda demonstram-se muito prevalentes no âmbito pediátrico, principalmente nos setores das unidades de terapia intensiva neonatais

e pediátricas, que concentram a parcela mais jovem dessa população, e também a mais suscetível ao desenvolvimento de reações adversas relacionados ao uso desses medicamentos. Pesquisas envolvendo esses pacientes são de fundamental importância para que possam ser aplicados tratamentos seguros e eficazes, no entanto, ainda são encontradas muitas barreiras metodológicas, financeiras e logísticas que dificultam sua condução. Atualmente pode ser observado um maior incentivo para a realização desses estudos

através de organizações que realizam parcerias com o setor acadêmico e indústrias farmacêuticas, no entanto, ainda estão muito concentradas em locais desenvolvidos, como países da Europa e da América do Norte. Muitos dos estudos observados são realizados em regiões em desenvolvimento ou subdesenvolvidas, onde existem poucos incentivos para a condução de pesquisas pediátricas, tornando este um problema que muito provavelmente levará um longo tempo para ser solucionado.

REFERÊNCIAS

1. BNDES. *Como surge um novo medicamento?* [Internet]. Rio de Janeiro: BNDES; 2018 [citado em 21 out 2021]. Disponível em: <http://www.bndes.gov.br/wps/portal/site/home/conhecimento/noticias/noticia/novos-medicamentos-cgee>
2. NIH National Institute of Aging. *What are clinical trials and studies?* [Internet]. Bethesda: NIH; 2020 [citado em 21 out 2021]. Disponível em: <http://www.nia.nih.gov/health/what-are-clinical-trials-and-studies>
3. Instituto Nacional de Câncer. *Fases de desenvolvimento de um novo medicamento* [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2022 [citado em 13 set 2021]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/pesquisa/ensaios-clinicos/fases-desenvolvimento-um-novo-medicamento>
4. Doms M, Killick J. Off-label use of medicines: the need for good practice guidelines. *Int J Risk Saf Med*. 2017;29(1-2):17-23.
5. Gupta SK, Nayak RP. Off-label use of medicine: perspective of physicians, patients, pharmaceutical companies and regulatory authorities. *J Pharmacol Pharmacother*. 2014;5(2):88-92.
6. Nir-Neuman H, Abu-Kishk I, Toledano M, Heyman E, Ziv-Baran T, Berkovitch M. Unlicensed and off-label medication use in pediatric and neonatal intensive care units: no change over a decade. *Adv Ther*. 2018;35(7):1122-32.
7. Tomasi PA, Egger GF, Pallidis C, Saint-Raymond A. Enabling development of paediatric medicines in Europe: 10 years of the EU Paediatric Regulation. *Paediatr Drugs*. 2017;19(6):505-13.
8. Pica N, Bourgeois F. Discontinuation and nonpublication of randomized clinical trials conducted in children. *Pediatrics*. 2016;138(3):e20160223.
9. García-López I, Fuentes-Ríos JE, Manrique-Rodríguez S, Fernández-Llamazares CM. Utilización de medicamentos en condiciones off-label y unlicensed: resultados de un estudio piloto realizado en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. *An Pediatr*. 2017;86(1):28-36.
10. Carvalho PRA, Carvalho CG, Alievi PT, Martinbiancho J, Trotta EA. Identificação de medicamentos "não apropriados para crianças" em prescrições de unidade de tratamento intensivo pediátrica. *J Pediatr (Rio J)*. 2003;79(5):397-402.
11. Bouquet E, Star K, Jonville-Béra AP, Durrieu G. Pharmacovigilance in pediatrics. *Therapie*. 2018;73(2):171-80.
12. Greenberg RG, Corneli A, Bradley J, Farley J, Jafri HS, Lin L, et al. Perceived barriers to pediatrician and family practitioner participation in pediatric clinical trials: findings from the Clinical Trials Transformation Initiative. *Contemp Clin Trials Commun*. 2018;9:7-12.
13. Lagler FB, Hirschfeld S, Kindblom JM. Challenges in clinical trials for children and young people. *Arch Dis Child*. 2021;106(4):321-5.
14. 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 (1992)*. 2012;58(1):82-7.
15. Blanco-Reina E, Medina-Claros AF, Vega-Jiménez MA, Ocaña-Riola R, Márquez-Romero EI, Ruiz-Extremera A. Utilización de fármacos en niños en cuidados intensivos: estudio de las prescripciones off-label. *Med Intensiva*. 2016;40(1):1-8.
16. Gonçalves MG, Heineck I. Frequência de prescrições de medicamentos off label e não licenciados para pediatria na atenção primária à saúde em município do sul do Brasil. *Rev Paul Pediatr*. 2016;34(1):11-7.
17. Mei M, Xu H, Wang L, Huang G, Gui Y, Zhang X. Current practice and awareness of pediatric off-label drug use in Shanghai, China – a questionnaire-based study. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):281.
18. Oshikoya KA, Oreagba IA, Godman B, Fadare J, Orubu S, Massele A, et al. Off-label prescribing for children with chronic diseases in Nigeria; findings and implications. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16(9):981-8.
19. Abdulah R, Khairinisa MA, Pratiwi AA, Barliana MI, Pradipta IS, Halimah E, et al. Off-label paediatric drug use in an Indonesian community setting. *J Clin Pharm Ther*. 2015;40(4):409-12.
20. Arocas Casañ V, Cabezuolo Escribano B, Garrido-Corro B, de la Cruz Murie P, Blázquez Álvarez MJ, de la Rubia Nieto MA. Off-label and unlicensed drug use in a Spanish neonatal intensive care unit. *Farm Hosp*. 2017;41(3):371-81.
21. Blanco-Reina E, Vega-Jiménez MA, Ocaña-Riola R, Márquez-Romero EI, Bellido-Estévez I. Estudio de las prescripciones farmacológicas en niños a nivel de atención primaria: evaluación de los usos off-label o fuera de ficha técnica. *Aten Primaria*. 2015;47(6):344-50.
22. Carvalho CG, Ribeiro MR, Bonilha MM, Fernandes M Jr, Procianny RS, Silveira RC. Uso de medicamentos off-label e não licenciados em unidade de tratamento intensivo neonatal e sua associação com escores de gravidade. *J Pediatr (Rio J)*. 2012;88(6):465-70.

23. Dos Santos L, Heineck I. Drug utilization study in pediatric prescriptions of a university hospital in southern Brazil: off-label, unlicensed and high-alert medications. *Farm Hosp*. 2012;36(4):180-6.
24. Lee JH, Byon HJ, Choi S, Jang YE, Kim EH, Kim JT, et al. Safety and efficacy of off-label and unlicensed medicines in children. *J Korean Med Sci*. 2018;33(37):e227.
25. Mukattash T, Hawwa AF, Trew K, McElnay JC. Healthcare professional experiences and attitudes on unlicensed/off-label paediatric prescribing and paediatric clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67(5):449-61.
26. Mukattash TL, Alzoubi KH, Abuirjie AM, Jarab AS, Abu Farha RK, Nusair MB, et al. Perceptions and attitudes towards off-label dispensing for pediatric patients, a study of hospital based pharmacists in Jordan. *Saudi Pharm J*. 2018;26(1):20-4.
27. Sucasas Alonso A, Avila-Alvarez A, Combarro Eiriz M, Martínez Roca C, Yáñez Gómez P, Codias López A, et al. Use of off-label drugs in neonatal intensive care. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2019;91(4):237-43.
28. Yackey K, Stukus K, Cohen D, Kline D, Zhao S, Stanley R. Off-label medication prescribing patterns in pediatrics: an update. *Hosp Pediatr*. 2019;9(3):186-93.
29. Zhang L, Li Y, Liu Y, Zeng L, Hu D, Huang L, et al. Pediatric off-label drug use in China: risk factors and management strategies. *J Evid Based Med*. 2013;6(1):4-18.
30. Figueiredo TA, Schramm JMA, Pepe VLE. Seleção de medicamentos essenciais e a carga de doença no Brasil. *Cad Saude Publica*. 2014;30(11):2344-56.
31. Britto JF, Messias GC, Souza EP, Prado NM. Utilização de preparações magistrais extemporâneas em pacientes pediátricos de um hospital público. *Revista Saude.com*. 2017;13(1):797-805.
32. Diel JAC, Heineck I, Santos DB, Dal Pizzol TS. Off-label use of drugs by age in Brazilian children: a population study. *Rev Bras Epidemiol*. 2020;23:E200030.
33. Loureiro CV, Néri EDR, Dias HI, Mascarenhas MJB, Fonteles MMF. Uso de medicamentos off-label ou não licenciados para pediatria em hospital público brasileiro. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saude*. 2013;4(1):17-21.
34. Kruger M, Makiwane MM, Ramoroka S, van Elsland SL, Lawrence K, Rosenkranz B. Off-label use in ambulatory paediatric clinics in a central South African hospital. *J Trop Pediatr*. 2019;65(4):380-8.
35. Koszma EIA, Bispo AJB, Santana IAO, Santos CNODB. Uso de medicamentos off-label em unidade de terapia intensiva neonatal. *Rev Paul Pediatr*. 2021;39:e2020063.
36. Dos Santos L, Heineck I. Extemporaneous oral preparations. an alternative for hospitalized children. *Latin American Journal of Pharmacy*. 2011;30(5):996-1000.
37. Vieira VC, Costa RS, Lima RCG, Queiroz DB, Medeiros DS. Prescrição de medicamentos off-label e sem licença para prematuros de unidade de terapia intensiva neonatal. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2021;33(2):266-75.
38. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. *ATC/DDD Index 2023*. Geneva: WHO; 2018 [citado em 19 out 2021]. Disponível em: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
39. Santiago RM, Nêkel JN, Silva DM, Sato MDO. Medicamentos off label em uma unidade de terapia pediátrica. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saude*. 2017;8(2):14-7.
40. Pereira ACS, Miranda ES, Castilho SR, Futuro DO, Teixeira LA, Paula GR. Magistral drugs in hospitalized newborns and children. *Rev Paul Pediatr*. 2016;34(4):403-7.
41. Zunino C, Assandri R, Cartategui A, Martorell P, Minetti M, Rodríguez J, et al. Conocimiento de la prescripción de medicamentos off label en pediatría. *Arch Pediatr Urug*. 2019;90(4):195-202.
42. Saiyed MM, Lalwani T, Rana D. Is off-label use a risk factor for adverse drug reactions in pediatric patients? A prospective study in an Indian tertiary care hospital. *Int J Risk Saf Med*. 2015;27(1):45-53.
43. Lima EC, Matos GC, Vieira JML, Gonçalves ICCR, Cabral LM, Turner MA. Suspected adverse drug reactions reported for Brazilian children: cross-sectional study. *J Pediatr (Rio J)*. 2019;95(6):682-8.
44. Nellis G, Metsvaht T, Varendi H, Toompere K, Lass J, Mesek I, et al. Potentially harmful excipients in neonatal medicines: a pan-European observational study. *Arch Dis Child*. 2015;100(7):694-9.
45. Rouaz K, Chiclana-Rodríguez B, Nardi-Ricart A, Suñé-Pou M, Mercadé-Frutos D, Suñé-Negre JM, et al. Excipients in the paediatric population: a review. *Pharmaceutics*. 2021;13(3):387.
46. Shakhnovich V, Hornik CP, Kearns GL, Weigel J, Abdel-Rahman SM. How to conduct clinical trials in children: a tutorial. *Clin Transl Sci*. 2019;12(3):218-30.
47. Laventhal N, Tarini BA, Lantos J. Ethical issues in neonatal and pediatric clinical trials. *Pediatr Clin North Am*. 2012;59(5):1205-20.
48. Aurich B, Vermeulen E, Elie V, Driessens MHE, Kubiak C, Bonifazi D, et al. Informed consent for neonatal trials: practical points to consider and a check list. *BMJ Paediatr Open*. 2020;4(1):e000847.
49. Vermeulen E, Karsenberg K, van der Lee JH, de Wildt SN. Involve children and parents in clinical studies. *Clin Transl Sci*. 2020;13(1):11-3.
50. Ruggieri L, Ceci A, Bartoloni F, Elie V, Felisi M, Jacqz-Aigrain E, et al. Paediatric clinical research in Europe: an insight on experts' needs and perspectives. *Contemp Clin Trials Commun*. 2021;21:100735.
51. EuPFI [Internet]. London: European Paediatric Formulation Initiative; c2007 [citado em 20 out 2021]. Disponível em: <http://www.eupfi.org/>.
52. Conect4children [Internet]. London: Collaborative Network for European Clinical Trials for Children; c2018 [citado em 20 out 2021]. Disponível em: <https://conect4children.org/>.
53. PedCRIN: Paediatric Clinical Research Infrastructure Network [Internet]. Paris: European Clinical Research Infrastructure Network (ECRIN); c2022 [citado em 20 out 2021]. Disponível em: <https://ecrin.org/projects/pedcrin>
54. KidsCAN Clinical Trials for Children [Internet]. Vancouver: KidsCAN; c2017 [citado em 20 out 2017]. Disponível em: <https://www.kidscantrials.ca/>.

Recebido: 3 Jun, 2022

Aceito: 21 Jul, 2022

OS FATORES SOCIODEMOGRÁFICOS INTERFEREM NA ADESÃO AOS ANTI-HIPERTENSIVOS NA ATENÇÃO PRIMÁRIA? REVISÃO INTEGRATIVA

DO SOCIODEMOGRAPHIC FACTORS INTERFERE WITH ADHERENCE TO ANTIHYPERTENSIVE DRUGS IN PRIMARY CARE? INTEGRATIVE REVIEW

Vinícius Nunes Maia¹ , Bruno Klécio Andrade Teles¹ ,
Pablinny Moreira Galdino de Carvalho¹ , Lívia de Vasconcelos
Gonzaga Knupp¹ , Wagner Luis da Cruz Almeida² 

RESUMO

Este estudo teve por objetivo reunir evidências científicas sobre o papel dos fatores sociodemográficos na adesão aos anti-hipertensivos na Atenção Primária à Saúde (APS) no Brasil. Trata-se de uma revisão integrativa com estudos publicados entre 2015 e 2019 em periódicos nacionais. Foram incluídos artigos originais desenvolvidos com hipertensos usuários da APS no Brasil e foram excluídos artigos publicados fora do intervalo temporal citado, bem como revisões de literatura, e os que não tinham como foco os elementos de interesse nesta revisão. Foram selecionados 5 estudos que investigaram variáveis sociodemográficas no contexto da adesão a esta classe de medicamentos na APS. Embora alguns estudos tenham encontrado uma possível interferência de algumas variáveis sociodemográficas na adesão aos anti-hipertensivos na Atenção Básica, há, para cada uma dessas variáveis, resultados divergentes, mostrando que a dimensão sociodemográfica pode ou não interferir na adesão à medicação em um determinado grupo populacional. Nesse sentido, há também resultados sugestivos de que, com oferta efetiva de assistência aos usuários, tais variáveis parecem perder capacidade de interferir nesta adesão, em consonância com a hipótese de que características organizacionais dos serviços de saúde têm impacto muito maior na adesão do que diferenças sociodemográficas.

Palavras-chave: *Adesão à medicação; anti-hipertensivos; farmacoterapia; Atenção Primária à Saúde*

ABSTRACT

This study aimed to gather scientific evidence on the role of sociodemographic factors in adherence to antihypertensive drugs in Primary Health Care (PHC) in Brazil. This is an integrative review with studies published between 2015 and 2019 in national journals. Original studies developed with hypertensive PHC users in Brazil were included and articles published outside the time range were excluded, as well as literature reviews, and those that did not focus on the elements of interest of this review. A total of 5 studies that investigated sociodemographic variables in the context of adherence to this class of drugs in PHC were selected. Although some studies have found a possible interference of some sociodemographic variables in adherence to antihypertensive drugs in Primary Care, there are, for each of these variables, divergent results, showing that the sociodemographic dimension may or may not interfere with medication adherence in a given population group. In this sense, there are also results suggesting that, with effective provision of assistance to users, such variables seem to lose their interference capacity in user adherence, in line with the hypothesis that organizational characteristics of health services have a much greater impact on adherence than sociodemographic differences.

Keywords: *Medication adherence; antihypertensive; pharmacotherapy; Primary Care*

Clin Biomed Res. 2022;42(4):389-396

1 Centro das Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal do Oeste da Bahia. Barreiras, BA, Brasil.

2 Universidade Federal da Bahia. Salvador, BA, Brasil.

Autor correspondente:

Vinícius Nunes Maia
vinicius770@hotmail.com
Universidade Federal do Oeste da Bahia, Centro das Ciências Biológicas e da Saúde
Rua Professor José Seabra de Lemos, 316
47808-021, Barreiras, BA, Brasil.

INTRODUÇÃO

Em seu relatório sobre adesão a terapias de longo prazo, a Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu adesão como “a proporção a que o comportamento de uma pessoa – tomar medicamentos, seguir uma dieta e/ou implementar mudanças de estilo de vida – corresponde às recomendações acordadas com um prescritor de cuidados em saúde”¹. No que se refere especificamente à farmacoterapia, baixa adesão tem sido definida como o usuário tomar menos de 80% das doses, naqueles que tomam menos do que o prescrito, ou tomar mais do que as doses prescritas². Embora haja outros termos correlatos, tais como cumprimento, concordância e cooperação, as Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial de 2020 reconhecem que a palavra mais apropriada no caso do tratamento proposto da Hipertensão Arterial (HA) é adesão³. De acordo com tal diretriz, baixa adesão, tanto em termos de mudanças no estilo de vida quanto em termos da farmacoterapia, é, potencialmente, a principal causa de inadequado controle pressórico em hipertensos.

Partindo desse pressuposto, a promoção da adesão à farmacoterapia tem sido investigada no Brasil, no contexto da Atenção Primária à Saúde (APS), como um meio de prevenção dos efeitos crônicos da hipertensão, o que se caracteriza como uma forma de prevenção terciária^{4,5}. As Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial de 2020 definem que tal doença é “caracterizada por elevação persistente da pressão arterial (PA), ou seja, PA sistólica (PAS) maior ou igual a 140 mmHg e/ou PA diastólica (PAD) maior ou igual a 90 mmHg, medida com a técnica correta, em pelo menos duas ocasiões diferentes, na ausência de medicação anti-hipertensiva”³. O tratamento da hipertensão, que inclui medidas não farmacológicas e farmacológicas, tem por objetivo reduzir a morbimortalidade associada a níveis tensionais persistentemente elevados a longo prazo³. No Brasil, estima-se que a HA não tratada corretamente explica 25% dos casos de diálise por Doença Renal Crônica (DRC), 80% dos Acidentes Vasculares Encefálicos (AVE) e 60% dos casos de Infarto Agudo do Miocárdico (IAM)⁶. A falta de percepção de tais riscos implicados no descontrole pressórico pode levar o paciente a subestimar a gravidade da doença e, assim, não manter regularidade na tomada dos medicamentos anti-hipertensivos¹. Sendo a HA uma doença de longo curso, e dada a necessidade de o usuário implementar a farmacoterapia por toda a vida, a APS, com seus pressupostos de longitudinalidade e de prevenção de agravos, releva-se um ambiente propício para o rastreamento de variações da adesão aos anti-hipertensivos ao longo do tempo, de modo concomitante em que se estabelece o desafio que é para a equipe de saúde manter o paciente motivado para a farmacoterapia a longo prazo^{1,3}.

Nesse aspecto, diversas formas de avaliar a adesão têm sido propostas, sendo classificadas como métodos diretos aqueles que buscam confirmar se o usuário tomou a dose, e métodos indiretos aqueles em que não há confirmação objetiva da ingestão do medicamento pelo usuário⁷. Dentre as avaliações diretas, são exemplos a tomada supervisionada e a análise de fluidos biológicos, tal como a detecção do fármaco e/ou de seus metabólitos na urina⁸. Em relação aos métodos indiretos, as escalas estruturadas de autorrelato têm sido as mais empregadas na pesquisa clínica no Brasil, com destaque para a escala de adesão terapêutica de Morisky-Green e, mais recentemente, a escala de adesão terapêutica de oito itens de Morisky^{3,6,9,10}. Cada uma dessas avaliações possui vantagens e limitações pois os métodos diretos, embora mais acurados, são também mais onerosos e trabalhosos, e as avaliações indiretas, por sua vez, embora associadas com maior tendência de o usuário superestimar sua adesão, têm a vantagem de serem de aplicabilidade mais factível na realidade dos serviços de saúde, por demandarem menos tempo e por serem menos onerosas⁸.

Nesse universo da adesão farmacoterapêutica, outra distinção é entre o comportamento de não adesão intencional, que se refere à atitude de o usuário optar por não tomar, total ou parcialmente, o medicamento, como no caso do usuário que omite doses para evitar um efeito adverso, e o comportamento de não adesão não intencional, que se refere à subutilização medicamentosa por erros não intencionais na ingestão, como no caso de o usuário esquecer de tomar uma dose⁷. Em outra perspectiva, diante o mesmo fenômeno, tem-se feito a classificação que designa não adesão primária quando o usuário não chega a obter, dentro de um período aceitável, um medicamento prescrito pela primeira vez, e não adesão secundária, as falhas no reabastecimento de receitas entre usuários que previamente haviam cumprido suas primeiras prescrições⁶.

A adesão terapêutica é um fenômeno multifatorial e multifacetado, sendo que a OMS reconhece 5 dimensões interdependentes que influenciam a adesão: a dimensão sociodemográfica, a relativa aos serviços de saúde, a relativa à doença, a relativa à farmacoterapia e a relativa ao paciente¹. Em cada uma dessas cinco dimensões, o documento supracitado especifica uma série de variáveis que podem afetar a adesão. Assim, na dimensão sociodemográfica, estão fatores como escolaridade e renda; na dimensão relativa aos serviços de saúde, fatores como fonte do medicamento e qualidade da comunicação do prescritor; na dimensão relativa à doença, variáveis como comorbidades e sintomas; na dimensão relativa à farmacoterapia, fatores como tempo de tratamento e efeitos adversos; e na dimensão relativa ao paciente, fatores como mudanças no estilo de vida e dificuldade

para ler a embalagem do medicamento. Segundo documento de 2003 do órgão supracitado, a maior quantidade de evidências disponível, por ocasião da publicação do relatório, era em relação aos fatores sociodemográficos, e isso provavelmente decorria da crença tradicional de que a adesão é uma questão que varia principalmente de acordo com o perfil sociodemográfico¹. Sendo assim, o objetivo deste estudo foi reunir evidências científicas acerca do papel dos fatores sociodemográficos na adesão aos anti-hipertensivos na APS no Brasil.

MÉTODOS

O estudo consiste em uma revisão integrativa de literatura, elaborada a partir de artigos originais que abordassem o papel dos fatores sociodemográficos na adesão aos anti-hipertensivos na APS no Brasil. O levantamento bibliográfico ocorreu entre os meses de Janeiro e Julho de 2020, tendo como pergunta norteadora a seguinte: os fatores sociodemográficos interferem na adesão aos anti-hipertensivos na APS no Brasil? No intuito de responder essa pergunta, foi realizada busca eletrônica de artigos indexados nas bases de dados SciELO e LILACS, sendo a pesquisa direcionada para os artigos que possuísem, nas palavras do título, todos os 3 seguintes termos: “adesão” AND “tratamento” AND “farmacológico”. Adotaram-se também critérios de inclusão e de exclusão, sendo incluídos artigos originais publicados em periódicos nacionais, no idioma português, no período de 2015 a 2019, com amostras compostas por hipertensos usuários da APS. Esses filtros foram aplicados tendo em vista que o presente trabalho não teve a pretensão de ser exaustivo, mas sim de analisar detalhadamente uma pequena amostra de estudos nacionais, no intuito de levantar hipóteses sobre um aspecto específico da temática. Buscas mais exaustivas podem levar a conclusões diversas

da encontrada neste estudo. Foram excluídos artigos publicados fora do intervalo estabelecido, bem como revisões de literatura, referências duplicadas nas bases de dados, estudos feitos com outras doenças que não a hipertensão ou com usuários de outros níveis de assistência que não a APS. Para elegibilidade, também se adotou um critério de qualidade baseado na iniciativa Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology (STROBE)¹¹, com adaptações de acordo com o interesse deste trabalho. Assim, o artigo deveria possuir, de forma clara e explícita, os seguintes itens: título, resumo, introdução, objetivos, metodologia, resultados e discussão. Inicialmente, os títulos e resumos dos artigos foram analisados para verificar se estes atendiam os critérios de inclusão e de exclusão, e, em caso de dúvida, as publicações foram lidas na íntegra para verificar se atendiam ao critério de qualidade e se faziam o tipo de análise de interesse nesta revisão.

RESULTADOS

De acordo com a estratégia de busca pré-estabelecida, a pesquisa bibliográfica nas bases de dados inicialmente resultou em 21 artigos. Após a remoção dos artigos duplicados, obteve-se um total de 15 artigos, dos quais 8 foram removidos após leitura dos títulos e dos resumos e ao serem aplicados os critérios de inclusão e de exclusão. Após a leitura integral dos artigos, removeram-se outras duas publicações, por não terem feito o tipo de análise de interesse nesta revisão. Assim, a amostra final obtida foi composta por 5 artigos. Após esse processo cuidadoso de seleção dos artigos para serem incluídos nesta revisão, as principais informações de interesse para este trabalho foram extraídas de cada um, as quais se encontram agrupadas nas tabelas 1, 2 e 3.

Tabela 1 – Sumarização dos estudos incluídos para análise.

Estudo	Autor/ano	Fonte	UF	Amostra	Tipo de pesquisa	Objetivos
E1	Gewehr et al. ¹² (2018)	Saúde em debate	Rio Grande do Sul	145	Estudo transversal com aplicação de questionário.	Verificar a adesão ao tratamento farmacológico da hipertensão e fatores associados à baixa adesão em hipertensos adstritos à Atenção Primária à Saúde.
E2	Ribeiro et al. ¹³ (2015)	Revista Baiana de Enfermagem	Bahia	92	Estudo transversal com aplicação de questionário.	Avaliar a prevalência de adesão aos anti-hipertensivos, bem como fatores associados à adesão.
E3	Aquino et al. ¹⁴ (2017)	Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia	Minas Gerais	279	Estudo transversal, com aplicação de questionário.	Avaliar a adesão ao tratamento farmacológico e fatores associados em idosos que utilizam pelo menos um medicamento anti-hipertensivo.

Continua

Tabela 1 – Continuação

Estudo	Autor/ano	Fonte	UF	Amostra	Tipo de pesquisa	Objetivos
E4	Mansour, Monteiro e Luiz ¹⁵ (2016)	Epidemiologia e Serviços de Saúde	São Paulo	106	Estudo transversal com aplicação de questionário.	Analisar a adesão ao tratamento farmacológico e fatores associados entre hipertensos participantes do Programa Remédio em Casa.
E5	Tavares et al. ¹⁶ (2016)	Revista Brasileira de Enfermagem	Minas Gerais	1.029	Estudo transversal com aplicação de questionário.	Comparar as variáveis socioeconômicas e de saúde obtidas em situação de adesão e não adesão ao tratamento farmacológico para hipertensão.

Tabela 2 – Fatores que apresentaram resultados significantes no contexto da adesão à medicação.

Fator	Resultados
Renda	Em E1 ¹² , renda familiar menor ou igual a 2 salários mínimos relacionou-se com menor adesão à medicação (p = 0,000). Em E2 ¹³ , E3 ¹⁴ , E4 ¹⁵ e E5 ¹⁶ não houve relação significativa entre renda e adesão à medicação.
Estado conjugal	Em E1 ¹² , usuários que declararam ter companheiro apresentaram maior adesão à medicação (p = 0,006). Em E2 ¹³ , indivíduos em situação marital de união estável apresentaram melhores níveis de adesão à medicação (p = 0,043). Em E3 ¹⁴ , E4 ¹⁵ e E5 ¹⁶ não houve relação significativa entre estado conjugal e adesão à medicação.
Idade	Em E5 ¹⁶ , observou-se no grupo de adesão elevada maior proporção de idosos mais velhos (80 anos ou mais) (p = 0,031). Em E1 ¹² , E2 ¹³ , E3 ¹⁴ e E4 ¹⁵ não houve relação significativa entre idade e adesão à medicação.

Tabela 3 – Método de avaliação, classificação de adesão e conclusões de cada estudo.

Estudo	Método	Classificação de adesão	Conclusões
E1 ¹²	BMQ ¹⁷	66,2% foram classificados como alta adesão e 33,8% como baixa adesão.	Dos fatores sociodemográficos, apresentaram relação significativa com baixa adesão à farmacoterapia apenas os seguintes: ter renda familiar menor que 2 salários mínimos (p = 0,000) e não possuir companheiro (p = 0,006).
E2 ¹³	TMG ⁹	72,8% foram classificados como mais aderentes e 27,2% como menos aderentes.	A única das variáveis sociodemográficas que interferiu significativamente na adesão foi o estado conjugal, sendo que situação marital de união estável se associou com maior adesão ao medicamento (p = 0,043).
E3 ¹⁴	TMG ⁹	47% dos participantes foram considerados aderentes e 53% considerados não aderentes.	Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na adesão farmacoterapêutica quanto aos fatores sociodemográficos.
E4 ¹⁵	MAT ¹⁸	80,2% foram considerados aderentes e 19,8% não aderentes.	Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na adesão farmacoterapêutica quanto aos fatores sociodemográficos.
E5 ¹⁶	TMG ⁹	50,9% foram considerados aderentes e 49,1% não aderentes.	A única variável sociodemográfica que interferiu significativamente na adesão à medicação foi a idade, sendo que entre os idosos que aderiram à farmacoterapia, houve maior proporção de idosos mais velhos (p = 0,031).

BMQ: Brief Medication Questionnaire¹⁷; TMG: Teste de Morisky-Green⁹; MAT: Teste de Medida de Adesão¹⁸.

Na Tabela 1, os estudos selecionados para análise são identificados por um código de E1 a E5, sendo evidenciados, para cada pesquisa, a autoria, a fonte de publicação, a Unidade da Federação na qual foi implementada, além do tipo de pesquisa e dos objetivos de cada uma. A amostra analisada foi, portanto, composta por 5 pesquisas¹²⁻¹⁶, cada uma

implementada por um grupo de autores diferentes, e publicada em um periódico nacional diferente, tendo a maioria delas sido ambientadas na região Sudeste, além de uma feita no Nordeste. Tais estudos envolveram, se suas amostras forem somadas, um total de 1.651 hipertensos usuários da APS em uso de anti-hipertensivos. Foram, em sua totalidade, estudos

de recorte transversal, e que utilizaram o autorrelato dos usuários para aferir a adesão à medicação, por meio do emprego de questionários padronizados.

Em relação aos objetivos, como explicita a Tabela 1, as pesquisas, em geral, se propuseram a estudar tanto a adesão à medicação quanto os fatores que potencialmente interferem nesta. No que se refere à adesão farmacoterapêutica, o termo mais frequente nos objetivos foi “adesão ao tratamento farmacológico”, que apareceu nos objetivos de 4 dos estudos da amostra, mas também houve outra expressão, “adesão aos anti-hipertensivos”, que aparece em E2. Em relação a isso, os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) reconhecem, além desses, uma série de outros termos correlatos, tais como “adesão ao medicamento”, “adesão à medicação”, “adesão ao tratamento medicamentoso”, dentre outros, de modo que essa amplitude de descritores deve ser considerada em buscas mais exaustivas no tema. Ainda em relação aos objetivos das publicações, conforme a Tabela 1, duas das pesquisas possuem expressões em referência a níveis reduzidos de adesão à medicação em seus objetivos, a saber: E1, que empregou o termo “baixa adesão”, e E5, que usou “não adesão”.

A Tabela 2 é uma síntese dos resultados estatisticamente significantes, da amostra de estudos selecionada, no que se refere à relação entre a adesão à farmacoterapia e os fatores sociodemográficos. No conjunto das pesquisas analisadas, conforme explicitado na tabela supracitada, três variáveis sociodemográficas – renda, estado conjugal e idade – apresentaram pelo menos um resultado significativo ($p < 0,05$) no contexto da adesão à medicação.

Em relação ao fator renda, E1¹² foi o único dos estudos selecionados que encontrou resultado significativo na pesquisa desta variável em relação à adesão farmacoterapêutica. No estudo supracitado, renda familiar abaixo de 2 salários mínimos relacionou-se com menor adesão à medicação. Todas as demais pesquisas da amostra¹³⁻¹⁶, mesmo tendo investigado a possível influência de tal fator, não encontraram relação significativa entre renda e adesão ao medicamento, mostrando que isso pode variar de acordo com a realidade de cada microrregião.

Também houve resultado significativo em relação à variável estado conjugal, como evidencia a Tabela 2, em dois dos estudos selecionados^{12,13}. No caso de E1¹², usuários que declararam possuírem companheiro aderiram melhor ao medicamento em relação aos que referiram não terem. Resultado semelhante foi obtido em E2¹³, no qual usuários em situação marital de união estável apresentaram melhores níveis de adesão à medicação em relação àqueles que não possuíam companheiro.

Por fim, como evidencia a Tabela 2, o outro fator sociodemográfico que apresentou resultado significativo em relação à adesão farmacoterapêutica foi a idade,

sendo que E5¹⁶ foi o único dos selecionados que encontrou resultado com significância na análise dessa variável diante da adesão à medicação. Nesse estudo, no grupo de adesão elevada houve maior proporção de idosos mais velhos, que são aqueles com 80 anos ou mais, em comparação ao grupo com baixa adesão.

A Tabela 3 resume os principais achados em relação à adesão farmacoterapêutica dos 5 estudos selecionados nesta revisão bibliográfica. São evidenciados, para cada estudo, o método de avaliação de adesão adotado, o resultado obtido pelos autores em termos de classificação de adesão dos usuários, além das principais conclusões de cada estudo no que se refere à potencial interferência de variáveis sociodemográficas na adesão à medicação.

Em relação ao método de aferição de adesão adotado em cada pesquisa, como mostra a tabela supracitada, todos os estudos selecionados utilizaram o autorrelato dos usuários, por meio da aplicação de questionários padronizados para avaliar a adesão à medicação. Como explicita a tabela supracitada, o teste mais empregado nos estudos da amostra foi o TMG, tendo sido utilizado por 3 dos selecionados^{13,14,16}. Mas outros dois instrumentos, conforme a mesma tabela, também foram adotados em estudos incluídos na amostra: o Breve Questionário de Medicamentos¹⁷ (BMQ – do inglês *Brief Medication questionnaire*), que foi utilizado em E1¹², e a Medida de Adesão aos Tratamentos¹⁸ (MAT), utilizado em E4¹⁵.

Também está explicitada na Tabela 3 a forma como os autores de cada estudo classificaram os participantes em relação ao grau de adesão. Como expõe a tabela, a prevalência de adesão variou entre 47% (E3¹⁴) e 80,2% (E4¹⁵). Ainda no contexto das prevalências de adesão obtidas, também é interessante notar que todos os estudos selecionados focaram em mensurar a não adesão secundária, posto que todas as amostras foram compostas por usuários que já estavam em uso do medicamento⁶.

Ainda na Tabela 3, apresentam-se também as principais conclusões de cada estudo no que se refere à investigação da potencial interferência dos fatores sociodemográficos na adesão ao medicamento. Como se observa na tabela, o maior número de variáveis sociodemográficas com potencial interferência na adesão foi obtido em E1¹², estudo que encontrou diferenças significativas na adesão quanto à renda e quanto ao estado conjugal. E2¹³ e E5¹⁶ também encontraram resultados significantes nessa análise, porém, em cada um desses estudos, apenas uma das variáveis investigadas (estado conjugal em E2 e idade em E5) interferiram de modo significativo na adesão farmacoterapêutica. Por fim, em dois dos estudos da amostra (E3¹⁴ e E4¹⁵), não houve diferenças significativas na adesão quanto a nenhuma das variáveis sociodemográficas.

DISCUSSÃO

As pesquisas nacionais em adesão à farmacoterapia são em sua maioria estudos transversais, o que se justifica por este delineamento demandar um tempo menor e ser mais factível em um cenário de recursos financeiros limitados⁷. Ao mesmo tempo, esse tipo de recorte tem limitações, pois não permite identificar variações na adesão ao longo do tempo, para o que seriam necessários estudos de coorte⁸. Nesse aspecto, o método para aferir adesão adotado nas pesquisas brasileiras tem sido, na maior parte das vezes, o emprego de questionários de autorrelato validados na literatura científica, sendo que nessa abordagem o que se faz é solicitar ao usuário que este responda uma sequência de perguntas previamente definidas, e, a partir das respostas, o pesquisador calcula o uma estimativa da adesão terapêutica do usuário⁶. Essa abordagem é uma avaliação indireta da adesão à farmacoterapia, uma vez que não há confirmação de que o paciente tenha, de fato, tomado o medicamento, o que se associa com uma tendência de o paciente superestimar sua adesão⁸.

De fato, um dos desafios para a pesquisa da adesão aos anti-hipertensivos é a forma de mensurá-la nos usuários⁸. Nesse sentido, dentre as avaliações de adesão disponíveis na pesquisa e na prática clínica atualmente, consideram-se diretas as que procuram confirmar se o paciente realmente administrou o medicamento, a exemplo da detecção de fármacos ou de seus metabólitos na urina, e consideram-se indiretas as medidas em que não há confirmação da administração do medicamento, que é o caso do emprego de questionários de autorrelato⁷. O Ministério da Saúde explicita que o autorrelato, mediante entrevista, é de fato a forma de detecção de adesão mais utilizada na prática dos serviços de saúde no Brasil⁶. Dentre tantas questões, esse amplo emprego dessa metodologia para mensurar a adesão pode ser justificado por esta ser de fácil aplicabilidade, além de ser possível seu emprego em um cenário de recursos financeiros reduzidos¹⁸.

Não adesão, ou baixa adesão, tem sido definida como tomar menos de 80% das doses de medicamento prescritas, mas, interessante notar, também inclui tomar mais do que as doses prescritas². Inclusive, é reconhecido que, em um mesmo paciente, o grau de adesão aos anti-hipertensivos pode variar ao longo do tempo, com períodos de maior e menor adesão intercalados⁷. Partindo deste pressuposto, a expressão “baixa adesão”, como referência a menores graus de adesão, é, possivelmente, mais assertiva que o termo “não adesão”, visto que este pode induzir à ideia de um extremo de ausência total de adesão, ao passo em que aquele pode transmitir o sentido mais amplo de diversos níveis de adesão reduzida.

No que se refere aos fatores sociodemográficos que podem potencialmente afetar a adesão, em alguns grupos populacionais, a renda, o estado conjugal e a idade talvez possam interferir na adesão, observando-se diferenças significativas na adesão quanto a essas variáveis^{12,13,16}. Baixa renda no Brasil associa-se a limitações no acesso aos serviços de saúde e até a alguns medicamentos, visto que, mesmo que o medicamento seja disponibilizado gratuitamente pelo SUS, problemas de abastecimento e de acesso às unidades públicas ainda são uma realidade^{6,7}.

Em relação ao estado conjugal, é reconhecido que o suporte familiar, muitas vezes representado pelo cônjuge, é de importante influência positiva na adesão a terapias de longo prazo, como é o caso da terapêutica anti-hipertensiva¹. Por outro lado, também há estudos que, tendo investigado a potencial interferência do estado conjugal na adesão, não encontraram relação com significância estatística entre tal variável e adesão à medicação, o que mostra que há resultados divergentes, embora se reconheça o papel da família na mudança de estilo de vida demandada pela hipertensão¹⁴⁻¹⁶.

Por fim, em relação à potencial interferência da idade na adesão, uma possível justificativa para esse achado é que, com o avançar da idade, o indivíduo torna-se mais suscetível a comorbidades e fragilidades, o que pode levá-lo a se preocupar mais com a saúde¹⁶. Novamente, há resultados divergentes, pois em outros estudos não houve resultado significativo no que concerne à relação entre idade e adesão à farmacoterapia¹²⁻¹⁵. A síntese de evidências da OMS explica que o efeito da idade na adesão deve ser avaliado separadamente de acordo com cada fase da vida¹. Assim, por exemplo, os resultados obtidos nessa análise em idosos hipertensos não necessariamente refletem o que acontece na hipertensão em outras faixas etárias, tais como crianças, adolescentes e adultos mais jovens.

Nesse desafio de avaliar a adesão pelo autorrelato, forma propostos diversos questionários padronizados de avaliação de adesão, que estão validados na literatura científica, dentre os quais três foram contemplados na amostra de estudos coletada, conforme a Tabela 3: o Teste de Morisky-Green⁹ (TMG), a Medida de Adesão aos Tratamentos (MAT) e o Breve Questionário de Medicamentos (BMQ – do inglês, *Brief Medication Questionnaire*). Reporta-se, na literatura nacional, que o TMG⁹ é, de fato, o mais utilizado no Brasil¹⁹, o que possivelmente se explica por ser de compreensão mais fácil, e por demandar menos tempo para sua aplicação se comparado a questionários mais extensos como o BMQ¹⁷.

Proposto por Morisky, Green e Levine em 1986, o TMG é composto por 4 perguntas: 1) O(a) senhor(a) já esqueceu alguma vez de tomar os medicamentos? 2) O(a) senhor(a) já se descuidou do horário de tomar os medicamentos? 3) Quando o(a) senhor(a)

se sente bem, deixa de tomar seus medicamentos? 4) Quando o(a) senhor(a) se sente mal, deixa de tomar seus medicamentos^{6,9}? Para cada resposta negativa que o paciente der, ele recebe um ponto, de forma que a pontuação máxima obtida é 4, e a mínima é 0, sendo que uma resposta afirmativa a qualquer pergunta o classifica como não aderente¹⁹. A partir dessa escala proposta originalmente com esses 4 itens, desenvolveu-se e validou-se mais recentemente uma escala ampliada, a Escala de Adesão Terapêutica de oito itens de Morisky (MMAS-8)¹⁰, porém esta nova não foi adotada por nenhum dos estudos selecionados nesta revisão, tendo sido adotada nestes apenas a escala como inicialmente proposta, com 4 perguntas^{13,14,16}.

Proposto em 1999 por Svastad et al.¹⁷, o BMQ é dividido em 3 domínios, que procuram rastrear barreiras à adesão farmacoterapêutica, na perspectiva do paciente, em relação ao regime, às crenças e à recordação. Embora o BMQ tenha apresentado melhor desempenho de sensibilidade e especificidade em relação ao TMG, sua utilização pode ser pouco factível na prática devido à sua maior extensão e à sua maior complexidade, a qual implica em importantes dificuldades de compreensão por parte de pacientes que não possuem nível de escolaridade médio ou superior^{19,20}.

Já a MAT foi elaborada em 2001 por Delgado e Lima¹⁸, e consiste em uma versão de 7 itens desenvolvida a partir do TMG⁹, sendo que os quatro primeiros foram adaptados a partir das perguntas que compõem o TMG⁹, e os autores ainda acrescentaram os seguintes itens: 5) Alguma vez tomou mais um ou vários comprimidos para a sua doença, por sua iniciativa, após ter se sentido pior?, 6) Alguma vez interrompeu a terapêutica para sua doença por ter deixado acabar os medicamentos?, 7) Alguma vez deixou de tomar os medicamentos para a sua doença por alguma outra razão que não seja indicação do médico¹⁸?

No que se refere às prevalências de adesão obtidas nos estudos que abordam a adesão aos anti-hipertensivos na Atenção Primária no Brasil, a prevalência relativamente alta em E4¹⁵ pode estar relacionada, dentre outras questões, ao fato de tal estudo ter sido feito em um cenário de ampla disponibilidade de medicamentos, no contexto de um programa de entrega domiciliar¹⁵. Já no caso da prevalência menor obtida em E3¹⁴, isso pode se relacionar, dentre tantos fatores, à forma como os usuários foram classificados, tendo sido considerados aderentes somente os que obtiveram pontuação máxima no TMG¹⁴. Esse mesmo critério de classificação foi também usado em E5¹⁶, estudo que inclusive obteve uma prevalência de adesão muito semelhante à de E3¹⁴. Nesse contexto, interessante notar que os estudos que adotam o TMG têm utilizado diferentes critérios para classificarem os participantes quanto à adesão, pois, por um lado, E3¹⁴ e E5¹⁶, consideraram “aderentes” os que

obtiveram a pontuação máxima de 4 pontos no TMG e “não aderentes” os que obtiveram 3 ou menos pontos; por outro lado, os autores de E2¹³ optaram pelo critério que classificou como “mais aderentes” os usuários que obtiveram 3 a 4 pontos e “menos aderentes” os que alcançaram de 0 a 2 pontos. Isso pode, em parte, explicar o fato de E2 ter obtido uma prevalência de adesão bem maior que a dos estudos E3 e E5. Evidencia-se, assim, um dos fatores que tornam alguns resultados não comparáveis, posto que são adotadas diferentes formas de classificar os participantes quanto a adesão, mesmo quando utilizado um mesmo teste de avaliação.

Nessa investigação do grau de adesão dos usuários, o Ministério da Saúde também reconhece que a maioria das pesquisas nacionais no tema se propuseram a investigar a não adesão secundária⁶, pois suas amostras foram compostas por usuários que já estavam fazendo uso dos anti-hipertensivos, com o que esteve em consonância o observado na totalidade dos artigos incluídos nesta revisão¹²⁻¹⁶. Isso pode apontar para uma possível lacuna teórica maior na literatura nacional em relação ao estudo da não adesão primária, que é o caso dos pacientes que não chegam a obter, dentro de um período aceitável, um medicamento prescrito pela primeira vez²¹. Semelhante a isso que ocorre no Brasil é também o reportado na literatura internacional, que afirma que a maior parte da pesquisa na área tem focado na não adesão secundária, deixando a investigação da prevalência de não adesão primária em grande parte não esclarecida²².

Por fim, se considerarmos o tradicional paradigma de que a adesão varia principalmente de acordo com as características sociodemográficas¹, esta revisão da literatura pode estar, dentro de suas limitações de amostra reduzida e de busca não exaustiva, possivelmente a sugerir que diferenças sociodemográficas podem influenciar, mas não necessariamente determinam os graus de adesão nos diferentes grupos populacionais. Com adequada oferta de serviços de saúde e treinamento da equipe de saúde no manejo da hipertensão, possivelmente o impacto das diferenças sociodemográficas na adesão se revele muito reduzido¹⁵, o que reforçaria a evidência no sentido de que a adesão varia muito mais em função da dimensão dos serviços de saúde do que em função da dimensão sociodemográfica¹.

As evidências científicas coletadas e analisadas mostraram que os fatores sociodemográficos podem ter algum impacto na adesão à farmacoterapia, porém parecem não serem tão determinantes como se acreditava tradicionalmente¹. Fatores como renda¹², estado conjugal^{13,14} e idade¹⁶ tiveram, em alguns estudos, interferência significativa na adesão à medicação, porém, em outros¹²⁻¹⁶, essas mesmas variáveis não tiveram impacto significativo na adesão, o que mostra que há resultados divergentes, sugerindo que diferenças

sociodemográficas podem ou não alterar a adesão. Em algumas pesquisas, inclusive, não houve diferenças significantes na adesão farmacoterapêutica quanto a nenhum fator da dimensão sociodemográfica^{14,15}. Ao mesmo tempo, há evidências sugestivas de que, em condições de oferta ampla e efetiva de serviços de saúde, a dimensão sociodemográfica parece diminuir ou perder sua interferência na adesão à farmacoterapia¹⁵. Nossos achados sugerem que

fatores sociodemográficos têm pouca influência sobre a adesão aos anti-hipertensivos na Atenção Primária. Características organizacionais dos serviços de saúde podem ser mais efetivas para aumentar o grau de adesão ao tratamento.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não possuírem conflito de interesse na construção desta pesquisa.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization. *Adherence to long-term therapies: evidence for action* [Internet]. Geneva: WHO; 2003 [citado em 16 jan 2023]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42682/9241545992.pdf>
- Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keenanasseril A, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(11):CD000011.
- Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, et al. Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial – 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(3):516-658.
- Tesser CD. Por que é importante a prevenção quaternária na prevenção? *Rev Saude Publica*. 2017;51:116.
- Lyra DP Jr, Amaral RT, Veiga EV, Cárnio EC, Nogueira MS, Pelá IR. A farmacoterapia no idoso: revisão sobre a abordagem multiprofissional no controle da hipertensão arterial sistêmica. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2006;14(3):435-41.
- Brasil. Ministério da Saúde do Brasil. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. *Síntese de evidências para políticas de saúde: adesão ao tratamento medicamentoso por pacientes portadores de doenças crônicas* [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2016 [citado em 16 jan 2023]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/sintese_evidencias_politicas_tratamento_medicamentoso.pdf
- Corrêa NB, Faria AP, Moreno H Jr, Modolo R. Não adesão ao tratamento farmacológico anti-hipertensivo como causa de controle inadequado da hipertensão arterial. *Rev Bras Hipertens*. 2016;23(3):58-65.
- Hori PCA, Silva GV. Adesão ao tratamento farmacológico anti-hipertensivo: abordagem, métodos de aferição e programas de obtenção de bons resultados. *Rev Bras Hipertens*. 2016;23(4):84-9.
- Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67-74.
- Oliveira-Filho AD, Barreto-Filho JA, Neves SJF, Lyra DP Jr. Relação entre a Escala de Adesão Terapêutica de oito itens de Morisky (MMAS-8) e o controle da pressão arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(1):649-58.
- Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MMF, Silva CMFP. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. *Rev Saude Publica*. 2010;44(3):559-65.
- Gewehr DM, Bandeira VAC, Gellati GT, Colet CF, Oliveira KR. Adesão ao tratamento farmacológico da hipertensão arterial na Atenção Primária à Saúde. *Saude Debate*. 2018;42(116):179-90.
- Ribeiro IJS, Boery RNSO, Casotti CA, Freire IV, Teixeira JRB, Boery EM. Prevalência e fatores associados à adesão ao tratamento medicamentoso por pacientes com hipertensão arterial. *Rev Baiana Enferm*. 2015;29(3):250-60.
- Aquino GA, Cruz DT, Silvério MS, Vieira MT, Bastos RR, Leite ICG. Fatores associados à adesão ao tratamento farmacológico em idosos que utilizam medicamento anti-hipertensivo. *Rev Bras Geriatr Gerontol*. 2017;20(1):116-27.
- Mansour SN, Monteiro CN, Luiz OC. Adesão ao tratamento farmacológico de pacientes hipertensos entre participantes do Programa Remédio em Casa. *Epidemiol Serv Saude*. 2016;25(3):647-54.
- Tavares DMS, Guimarães MO, Ferreira PCS, Dias FA, Martins NPF, Rodrigues LR. Qualidade de vida e adesão ao tratamento farmacológico entre idosos hipertensos. *Rev Bras Enferm*. 2016;69(1):134-41.
- Svrastad BL, Chewning BA, Sleath BL, Claesson C. The Brief Medication Questionnaire: a tool for screening patient adherence and barriers to adherence. *Patient Educ Couns*. 1999;37(2):113-24.
- Delgado AB, Lima ML. Contributo para a validação concorrente de uma medida de adesão aos tratamentos. *Psicol Saude Doenças*. 2001;2(2):81-100.
- Freitas JGA, Nielson SEO, Porto CC. Adesão ao tratamento farmacológico em idosos hipertensos: uma revisão integrativa da literatura. *Rev Soc Bras Clin Med*. 2015;13(1):75-84.
- Ben AJ, Neumann CR, Mengue SS. Teste de Morisky-Green e Brief Medication Questionnaire para avaliar adesão a medicamentos. *Rev Saude Publica*. 2012;46(2):279-89.
- Adams AJ, Stolpe SF. Defining and measuring primary medication nonadherence: development of a quality measure. *J Manag Care Spec Pharm*. 2016;22(5):516-23.
- Hubbard TE. *Ready for pick-up: reducing primary medication non-adherence. A new prescription for health care improvement* [Internet]. Boston: NEHI; 2014 [citado 16 jan 2023]. Disponível em: URL:https://www.nehi.net/writable/publication_files/file/pmn_issue_brief_10_14_formatted_final.pdf

Recebido: 27 dez, 2021

Aceito: 13 set, 2022

OS IMPACTOS DA NEUROINFLAMAÇÃO NA DOENÇA DE ALZHEIMER

THE IMPACTS OF NEUROINFLAMATION ON ALZHEIMER'S DISEASE

Anna Carollina Resende¹ , Camila Brand¹ 

RESUMO

A Doença de Alzheimer (DA) consiste em um grande problema de saúde pública no Brasil e no mundo. Trata-se de uma doença neurodegenerativa, em que ocorre perda progressiva de neurônios e atrofia das regiões cerebrais. Essa degeneração está associada principalmente ao depósito de duas proteínas tóxicas: a proteína beta-amiloide e a proteína Tau, uma vez que estas proteínas se encontram acumuladas, elas prejudicam a ocorrência de sinapses nervosas. Apesar de extremamente prevalente na população mais idosa, suas causas ainda não estão bem esclarecidas, sendo que vários fatores já foram apontados como possíveis motivos para o surgimento do depósito destas proteínas, levando assim a neurodegeneração. Recentemente, tem se estudado o papel da inflamação, que é fundamental durante todo o curso da doença, tanto para a eliminação das proteínas tóxicas quanto para a proteção de neurônios. Um funcionamento anormal do processo inflamatório poderia dificultar a eliminação das proteínas e acentuar a perda neuronal. Com isso essa revisão de literatura tem como objetivo descrever os principais fatores imunológico que se encontram alterados na Doença de Alzheimer e como isso pode contribuir para o quadro neurodegenerativo.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; micróglia; neuroinflamação; neurodegeneração

ABSTRACT

Alzheimer's Disease (AD) is a major public health problem in Brazil and worldwide. It is a neurodegenerative disease, in which there is a progressive loss of neurons and atrophy of brain regions. This degeneration is mainly associated with the deposition of two toxic proteins, the beta-amyloid protein and the Tau protein, once these proteins are accumulated, they impair the occurrence of nerve synapses. Despite being extremely prevalent in the older population, its causes are still not well understood, and several factors have already been pointed out as possible reasons for the emergence of the deposit of these proteins, thus leading to neurodegeneration. Recently, the role of inflammation, which is fundamental throughout the course of the disease, has been studied, both for the elimination of toxic proteins and for the protection of neurons. An abnormal functioning of the inflammatory process could hinder the elimination of proteins and accentuate the neuronal loss. Thus, this literature review aims to describe the main immunological factors that are altered in Alzheimer's Disease and how this can contribute to the neurodegenerative picture.

Keywords: Alzheimer's disease; microglia; neuroinflammation; neurodegeneration

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é caracterizada como uma patologia neurodegenerativa que leva ao comprometimento da memória e da linguagem. É progressiva, e o processo de envelhecimento aumenta o risco de sua incidência¹. Em um estudo colaborativo Europeu, constatou-se que o risco de Alzheimer aumenta consideravelmente com a idade, sendo que dos 65 a

Clin Biomed Res. 2022;42(4):397-404

1 Centro de Ciências da Saúde,
Faculdade de Biomedicina,
Universidade Católica de Petrópolis.
Petrópolis, RJ, Brasil

Autor correspondente:

Anna Carollina Resende
carollresende02@yahoo.com.br
Centro de Ciências da Saúde,
Faculdade de Biomedicina,
Universidade Católica de Petrópolis
Rua Barão do Amazonas, 124
25685-100, Petrópolis, RJ, Brasil.

69 é de 0,6% e aumenta para 22,2% aos 90 anos. Pela forte associação que a DA possui com o aumento da idade estima-se que os 44 milhões de diagnosticados com a patologia podem subir para 135 milhões até o ano de 2050, considerando o progressivo envelhecimento da população².

O quadro neurodegenerativo observado na doença está fortemente associado aos depósitos extracelulares de proteína beta-amiloide (A β) e depósitos intracelulares de emaranhados neurofibrilares³. Os emaranhados são formados pela hiperfosforilação da proteína Tau, que em condições fisiológicas, apresenta papel fundamental na estabilização dos microtúbulos neuronais. Já as placas senis são formadas pela proteína beta-amiloide, na DA esta proteína acaba sofre acúmulo, pois forma um composto insolúvel incapaz de ser secretado para o líquido. Estes depósitos culminam em sinapses prejudicadas, levando a perda funcional e numérica de neurônios⁴.

Pode se manifestar de forma precoce, sendo neste caso denominada Doença de Alzheimer Familiar (FAD). Nesses quadros, está associada a mutações genéticas nas regiões da presilina 1 (PSN1), presilina 2 (PSN2) e proteína precursora de beta-amiloide (APP). Quando alteradas, essas regiões estimulam um depósito aumentado da proteína beta-amiloide⁵. Por outro lado, sua forma esporádica (Doença de Alzheimer de início tardio), apesar de bem mais recorrente, correspondendo a 98% dos casos, ainda não possui causas bem definidas, sendo o envelhecimento o principal fator de risco conhecido. Sabe-se que os depósitos de proteína tóxica possuem papel fundamental na fisiopatologia da doença, porém o motivo da não eliminação destes acúmulos ainda é questionado, sendo alterações em células inflamatórias um dos fatores mais estudados⁶.

A inflamação ocorre como resposta a algum tipo de lesão que pode acometer o corpo como é o caso de processos infecciosos, doenças neoplásicas, entre outros. Durante essa resposta do sistema imunológico no tecido nervoso, ocorre liberação de citocinas inflamatórias e recrutamento de células imunológicas, como a micróglia, fagócito que compõem o Sistema Nervoso Central (SNC). Quando o agente é eliminado, a inflamação cessa, porém, em algumas situações, ocorrem problemas na resolução do processo inflamatório, levando a um quadro de inflamação crônica. Esse processo de inflamação continuada está associado ao desenvolvimento de diversas patologias como Doença de Parkinson, esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica e, mais recentemente, a DA⁷.

Inclusive, tem-se estudado como aspectos da inflamação podem diminuir o quadro de perda neuronal, já que, em condições homeostáticas, as células imunes são capazes de proteger os neurônios

de possíveis danos⁸. Com isso o objetivo deste trabalho é descrever quais alterações inflamatórias podem ser encontradas em pacientes com Doença de Alzheimer e como isto contribui para o quadro de degeneração.

MÉTODOS

Este trabalho consiste em um estudo de revisão de literatura sobre o impacto da neuroinflamação na Doença de Alzheimer. A busca de artigos para a elaboração deste estudo foi desenvolvida a partir de pesquisas na base de dados Scielo, PubMed e Science Direct. Como palavras-chave foram usados descritores padronizados pelos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), sendo estes: “neuroinflammation”, “Alzheimer’s disease”, “astrocytes” e “microglia”. Para obtenção de maior especificidade no material encontrado, a pesquisa foi feita a partir da combinação destas palavras-chave. O único operador booleano usado para a combinação dos termos pesquisados foi “AND”. Os critérios de inclusão dos artigos usados no trabalho foram: artigos originais, estudos de caso, revisões sistemáticas sobre o impacto da neuroinflamação na DA. As buscas foram filtradas para que compreendessem artigos na língua portuguesa e inglesa publicados a partir de agosto de 2015 até o encerramento da data de busca, em abril de 2022. Logo após os resultados iniciais, todos os artigos selecionados tiveram seus títulos e resumos analisados, e os que não respondiam ao problema da pesquisa foram excluídos.

DOENÇA DE ALZHEIMER

Uma pessoa saudável possui em média 100 bilhões de neurônios. Essas células se comunicam por meio de conexões que recebem o nome de sinapses. Um cérebro normal apresenta 100 trilhões de sinapses. São essas conexões que permitem que sinais nervosos percorram o cérebro de forma rápida, formando, deste modo, as bases celulares que são necessárias para a formação de memórias, emoções, movimentos e sensações. Porém, em pessoas com DA, essas conexões encontram-se prejudicadas principalmente devido ao acúmulo de proteínas tóxicas⁹. O depósito de proteínas tóxicas no SNC é capaz de causar mudanças significativas na estrutura cerebral. O hipocampo, principal estrutura responsável pela memória episódica e espacial, encontra-se consideravelmente diminuído, assim como o córtex cerebral, já os ventrículos cerebrais encontram-se aumentados. A redução do hipocampo leva a danos nas sinapses e nas terminações dos neurônios, que não conseguem mais se comunicar

adequadamente e, com isso, a memória é fortemente afetada. No fim, o cérebro não consegue mais controlar as regiões que correspondem a regulação da respiração e batimentos cardíacos, levando o paciente a óbito⁹.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (2020), 50 milhões de pessoas são afetadas por algum tipo de demência, sendo que 60 a 70% são do tipo DA, caracterizando-se como a principal demência que acomete idosos em todo o mundo¹⁰. Apesar disso, pouco se sabe sobre os motivos que favorecem o acúmulo e a não eliminação das proteínas tóxicas no tecido nervoso desses pacientes. Destas proteínas, destaca-se a proteína beta-amiloide que é produzida principalmente em resposta ao catabolismo da APP. Porém, o peptídeo A β apenas será produzido como consequência do processamento proteolítico da APP por beta-secretase. A principal beta-secretase envolvida no processamento de APP em peptídeo A β é BACE1 (enzima de clivagem de APP1 em sítio beta), que consiste em uma enzima da família das proteases transmembrana com atividade ideal em pH ácido, sendo seu precursor um zimogênio sintetizado no retículo endoplasmático. Por seu papel essencial na clivagem do peptídeo A β , é apontada como tendo papel fundamental na DA, podendo seu aumento estar associado ao estímulo para produção de algumas citocinas¹¹.

A proteína Tau, por sua vez, quando agregada, leva a formação dos emaranhados neurofibrilares, compostos tóxicos que estão intimamente associados à perda de sinapses nervosas. Apesar de não se saber ao certo os principais estímulos que contribuem para sua hiperfosforilação, é possível que algumas modificações pós-traducionais e formação de pontes dissulfeto contribuam para esse processo, assim como a expressão de algumas citocinas pró-inflamatórias, que fornecem estímulo para o processo de hiperfosforilação, como a interleucina-1 beta (IL-1 β)¹².

A principal célula responsável pela produção destas citocinas na DA é a micróglia, que corresponde ao principal fagócito do SNC, atuando principalmente no combate a possíveis agentes infecciosos, fagocitando células mortas, defeituosas e atuando na remodelação sináptica¹³. Quando normal, ainda promove a fagocitose dos depósitos de proteínas tóxicas, diminuindo o processo de neurodegeneração. Porém, em casos de uma ativação pró-inflamação, algo que pode ser observado em casos de mutações em regiões de controle de seu funcionamento (como a região gênica TREM2 – *Triggering Exopressed Myeloid Cells2*) pode favorecer o processo neurodegenerativo, pois estimula o aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias e ineficiência em eliminar os depósitos de proteína Tau e beta-amiloide¹⁴.

NEUROINFLAMAÇÃO E NEURODEGENERAÇÃO

Compreendendo o papel da micróglia

Sabe-se que a grande maioria das doenças neurodegenerativas está fortemente associada à ativação da micróglia, assim como a liberação intensa de citocinas pró-inflamatórias, principalmente as citocinas da família das interleucinas, como a IL-18 e IL-1 β ¹⁵. Porém, o motivo dessa ativação sempre levantou intenso questionamento. Na década de 90, Hardy e Higgins propuseram uma das teorias mais aceitas pela comunidade científica para explicar os eventos associados à DA. A teoria da cascata beta-amiloide propõe que o início dos depósitos de proteína A β , ocorre por consequência de um metabolismo aumentado de APP. Esse aumento de APP possivelmente estaria associado a questões genéticas. Com isso, ocorreria o depósito dos peptídeos A β , levando a região a um intenso estresse oxidativo e consequentemente estimulando a ativação da célula microglial¹⁶. Além disso, observou-se que indivíduos islandeses possuíam mutações que os tornavam mais resistentes à DA. Eram alterações associadas, principalmente, ao processamento proteolítico de clivagem de APP (que pode ocorrer por alfa-secretase ou beta-secretase). Esses indivíduos tinham uma redução de beta-secretase, consequentemente também tinham menor depósito da proteína A β no SNC, algo que corrobora ainda mais para fortalecer a teoria da cascata inflamatória presente na doença¹⁷.

Entretanto, ao se analisar estudos de autópsias e imagens ao vivo, obtidas por meio de técnicas como a tomografia por emissão de pósitrons (do inglês, “*positron emission tomography*” – PET), através de marcadores específicos para A β e para Tau, como [18F]Flutemetamol e [18F]T808, respectivamente, pode-se notar que, pacientes sem nenhum sinal clínico de DA, ou comprometimento cognitivo, podem, do mesmo modo, possuir depósitos de proteína A β . Esses indivíduos não são incomuns na população, sendo uma característica encontrada em cérebros de um terço dos pacientes idosos. Isso aponta para o fato de que a proteína A β isolada pode não ser o suficiente para o desenvolvimento de demência¹⁸.

Recentemente, tem sido proposto que o processo inflamatório presente na DA não ocorre apenas em consequência ao depósito das proteínas tóxicas. A inflamação de baixo grau está associada ao próprio envelhecimento, como também pode ser estimulada por traumas, derrames e até mesmo alguns fármacos. O processo de envelhecimento favorece o aumento das aberrações sinápticas, da inflamação sistêmica e uma maior sinalização das células gliais⁷. Além disso, a micróglia na imunossenescência pode ser encontrada ativada, secretando citocinas de forma aumentada e comprometendo a produção de substâncias neuroprotetoras¹⁹.

Regiões gênicas e a célula microglial

A principal região gênica que pode levar a micróglia a atuar de forma menos eficiente e favorecer o processo de neurodegeneração, assim como estimular um depósito aumentado das proteínas tóxicas é o gene TREM2. Essa região apresenta importante função produzindo uma proteína que regula o funcionamento das células mieloides, estimulando a ativação da micróglia, fagocitose e sobrevivência no SNC. A principal célula que responde à proteína produzida pela região gênica TREM2 é a micróglia²⁰.

Com o auxílio de Genome Wide Association Studies (GWAN) foi possível mapear inúmeras variantes da região gênica de TREM2 que são relevantes para a DA, sendo a mais estudada a variante R47H. Quando as variantes associadas ao mau funcionamento de TREM2 são encontradas em indivíduos homozigotos, na maioria das vezes, isso representa uma maior chance de desenvolvimento de demência de início precoce. Por sua vez, as variantes heterozigotas aumentam em até 2 a 4 vezes o risco de ocorrência de DA de início tardio²¹.

A região de TREM2 é de suma importância para a homeostase do tecido nervoso, pois permite que as células microgliais adquiram um fenótipo capaz de controlar a formação inicial das placas de Ab, permanecendo fundamental ao longo do curso da DA. Na fase intermediária da doença, é o estímulo de TREM2 que garante que a micróglia seja capaz de compactar a placa de Ab. Essa compactação garante que a disseminação amiloide seja contida e com isso as neurites dos neurônios próximos ficam preservadas. Na fase tardia da doença, a deficiência da região favorece o aumento de oligômeros de Ab, levando ao aumento do dano neuronal. A deficiência de TREM 2 leva, ainda, a um aumento no depósito de proteína Tau e aumenta a distrofia das neurites que se encontram perto das placas. Em fases mais tardias, aparentemente, a região TREM2 já não se mostra mais tão relevante, como observado em um modelo de camundongo, apesar disso foi importante para reduzir a perda de neurônios²².

Outra região que há muito tempo vem sendo estudada como tendo relação forte com a DA, é o gene APOE. Este gene é responsável pela codificação da apolipoproteína E, que existe nas isoformas e2, e3, e4 e vem sendo extensivamente estudada como fator de risco para o desenvolvimento da DA. Acredita-se que, quando o indivíduo apresenta um alelo alterado, pode ter um risco de 3 a 4 vezes maior de sofrer de DA. Em caso de possuir ambos os alelos alterados, esse risco sobe para 10. A apolipoproteína E atua principalmente na transferência de colesterol e lipídios entre as células do SNC, sua isoforma e4 é muito associada a DA esporádica, já a isoforma e2 é capaz de tornar o indivíduo resistente a DA e a isoforma e3 é considerada neutra, não interferindo no

curso da patologia. Ela é produzida principalmente pelos astrócitos e micróglia²³. Apesar de, aparentemente, não parecer estar associada ao processo inflamatório, a isoforma e4, que aumenta o risco para desenvolvimento da DA, também aumenta o risco de micróglia reativa. Estudos *post mortem* em humanos diagnosticados com DA, realizados por Müller et al.²⁴, demonstraram que os pacientes que apresentavam ApoE e4 também tinham maior presença de micróglia reativa ao redor das placas senis. Estudos feitos com camundongos também foram capazes de detectar a presença de microgliose, na isoforma e4. Essa isoforma também influencia na liberação de citocinas pró-inflamatórias, que estão aumentadas em seus portadores. Logo, possivelmente a ApoE em sua isoforma e4 não interfere apenas nos depósitos de Aβ e proteína Tau, mas também altera aspectos inflamatórios importantes no SNC, levando a célula microglial a assumir sua forma reativa o que causa a liberação de várias citocinas implicadas no aumento de produção de Aβ (como TNF-α) e hiperfosforilação da Tau (como IL-1β), mostrando novamente o papel determinante do processo inflamatório²⁵.

Essa microglia como um fenótipo pró-inflamatório é capaz de contribuir para o processo de neurodegeneração tanto por ação direta, pois estimula a produção de citocinas, secreta fatores como glutamato, NADP oxidase e ativa vias inflamatórias que levam a dano e morte de neurônios, como também pode levar a perda de células neuronais por ação indireta, como é o caso da citocina IL-1β secretada pela micróglia, que estimula a ativação de mais células microgliais e também dos astrócitos, que levarão a produção de substâncias tóxicas²⁶.

Desvendando o papel dos astrócitos

As células astrocitárias, por sua vez, possuem importante papel na produção de gliotransmissores que atuam principalmente regulando a atividade sináptica em várias estruturas encefálicas, como o córtex cerebral e o hipotálamo. Esses gliotransmissores estão fortemente associados à memória e à capacidade de aprendizado, logo, quando seu funcionamento está alterado várias doenças neurodegenerativas, como a DA, acabam se instalando. Durante a patologia apesar de possuírem capacidade de estimular a produção de citocinas pró-inflamatórias, podem ainda se ligar a estas moléculas e estimular o aumento da produção de peptídeo Aβ. As citocinas TNF-β, IL-1β e interferon-gama (IFN-γ) estimulam a atividade enzimática da beta-secretase e gama-secretase por ação da via MAPK que são dependentes de Janus Quinase (JNK), clivando o APP e levando ao começo da formação. O astrócito favorece o processo de neurodegeneração pois além de se relacionar fortemente com a produção de várias citocinas, está

fortemente associado ao aparecimento e manutenção do estresse oxidativo na região. Os oligômeros A β se ligam a RAGE (receptor para produtos de glicação avançada), desse modo induzindo a produção de espécies reativas de oxigênio, pois ocasiona a ativação do complexo NOX. As concentrações aumentadas de ROS (espécies reativas de oxigênio) e RNS (espécies reativas de nitrogênio) podem também levar a ativação de NF- κ B (fator nuclear kappa B) que estimulará uma superprodução de NO (óxido nítrico) por ação de astrócitos e micróglia, contribuindo ainda mais para neurodegeneração²⁷. Esses fenômenos associados a célula astrócitária são ocasionados justamente pela gliose, um evento comum em quadros lesivos do SNC, estimulando o astrócito a estar presente em sua forma reativa ao redor das placas de proteína A β , assim como a micróglia, secretando várias moléculas associadas a inflamação²⁸. Na DA, vários marcadores inflamatórios foram encontrados no cérebro e líquido dos pacientes. Mediadores inflamatórios como a proteína C reativa e citocinas como a IL-6 estão aumentados na doença, e IL-1 β e IL-6 podem ser achados ao redor das placas de peptídeo A β ²⁹.

O papel das citocinas

Em 2017, D'Anna et al.³⁰ detectaram que pacientes com DA apresentaram uma quantidade relativamente elevada de IL-10 quando comparados aos pacientes saudáveis, sendo inclusive, essa citocina uma das que se encontra mais discrepante entre os dois grupos. Esse achado, levando em consideração o papel dessa citocina na manutenção do equilíbrio da resposta imunológica e suprimindo a resposta imune excessiva, poderia simbolizar uma possível tentativa do sistema imune em diminuir a inflamação crescente presente em pacientes com DA. Outra citocina que apareceu aumentada no estudo foi a IL-1, produzida por macrófagos, astrócitos e células endoteliais, essa citocina consiste em uma citocina prototípica e pró-inflamatória, assumindo importante papel na regulação de respostas a danos teciduais no SNC³⁰.

No caso da IL-1, a isoforma IL-1 β é particularmente prejudicial para pacientes com DA, isso porque ela tem uma neurotoxicidade direta e estimula a produção de proteína A β , principalmente das variedades A β -42 e A β -40 (variedades tipicamente associadas a DA), pois afeta o metabolismo da APP. É provável que essa citocina esteja associada à cascata neurodegenerativa presente na DA. Na doença, a micróglia e os astrócitos encontram-se ativados secretando citocinas, o que estimula a deposição de placa de proteína A β , pois como dito anteriormente, IL-1 β altera as vias de produção de A β ³⁰.

O fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) é uma citocina pró-inflamatória pleiotrópica sendo de grande importância para várias doenças crônicas

inflamatórias, como a artrite reumatoide, doença inflamatória intestinal, Doença de Parkinson e Doença de Alzheimer. Além de tratar-se de uma molécula inflamatória importante, atua ainda como um gliotransmissor produzido por neurônios e células da glia e irá agir principalmente regulando a comunicação sináptica entre neurônios. Na DA o TNF- α foi encontrado ao redor das placas de proteína A β , líquido e plasma em valores elevados, algo que mostrou estar associado ao declínio cognitivo³¹.

O TNF- α irá atuar por intermédio de dois receptores diferentes: o receptor 1 (TNFR1) que leva a respostas pró-inflamatórias e neurotóxicas e o receptor 2 (TNFR2) que leva a imunomodulação e neuroproteção. O TNFR1 encontra-se aumentando em pacientes diagnosticados com DA. Esse receptor ainda contribui para a amiloidogênese pois atua regulado BACE1 que é uma das enzimas importantes para o processamento da APP. Em camundongos, o bloqueio do TNFR1 reduz significativamente o processo de neurodegeneração, isso porque a interação TNF/TNFR1 leva a produção de um potente fator de transcrição, NF- κ B, importante para a expressão de vários genes inflamatórios, consequentemente, elevando a neuroinflamação existente na patologia, comprometendo ainda mais o declínio cognitivo e a neurodegeneração. Porém, em pacientes em quadros avançados, essa citocina já não se encontra mais tão elevada, seu aumento é geralmente observado no início da patologia, demonstrando mais uma vez como ela consiste em um indutor inflamatório precoce³¹.

NF- κ B regula positivamente a transcrição gênica de BACE1, facilitando o processamento de APP pela β -secretase para gerar A β . Esse fator está, ainda, envolvido na resposta inflamatória e é altamente expresso no cérebro e nas células mononucleares do sangue periférico de pacientes com DA, o que é sugerido como um potencial marcador de progressão da doença. Pode-se dizer que todas as reações inflamatórias induzidas no SNC envolvem ativação de NF- κ B e reconhecimento de NF- κ B, que, por sua vez, desencadeia a expressão de genes pró-inflamatórios³².

A via de NF- κ B é caracterizada como uma via canônica e não canônica que é ativada em resposta a vários estímulos. Quando não estimulado, o fator NF- κ B encontra-se no citoplasma ligado a uma proteína inibitória: o I κ B. Esse complexo impede a translocação do NF- κ B para o núcleo. Assim, a fosforilação e a degradação do I κ B são necessárias para que ocorra a translocação. A cascata canônica envolve a ativação de estímulos como citocinas após o reconhecimento de receptores como receptores Toll-like (TLRs), receptor de IL-1 (IL-1R), receptor de fator de necrose tumoral (TNFR) e receptores de antígenos que estimulam vias de sinalização eventualmente ativando a proteína fosforiladora beta inibidora da quinase I κ B (IKK β)³³.

A ativação de IKK β leva à fosforilação de proteínas I κ B levando a sua ubiquitinação e degeneração proteossômica, portanto, realocando os dímeros NF- κ B no núcleo, onde a ligação a sequências de DNA definidas ocorre via transcrição gênica direcionada para regular o estresse oxidativo, inflamação e apoptose. Entre tais genes podem-se citar os envolvidos na produção de enzimas, como as óxido nítrico sintase e ciclooxigenase-2 induzíveis, a enzima de defesa antioxidante superóxido dismutase, interleucinas, como IL-1 β , IL-6, IL-8 e TNF- α , além de BACE-1³⁴.

O plexo coróide constitui uma das barreiras mais importantes do SNC, formando o líquido cefalorraquidiano (LCR). Na DA, esse plexo encontra-se alterado, com mudanças em sua morfologia e funcionalidade, como o espessamento das células do epitélio coróide, atrofia endotelial da região e, consequentemente, diminuição de secreção de líquido. Essa alteração no plexo coróide também está associada a ativação da TNF/TNRF1, e, consequentemente, da via de sinalização de NF- κ B, que atua regulando BACE1 e o acúmulo de oligômeros de peptídeo A β , causando alteração no formato cuboidal das células do epitélio coróide, diminuindo ainda as junções ocludentes, que são essenciais para manter a integridade da BHE. Com a perda de integridade dessa barreira, as células do sistema imune periférico conseguem invadir a região do SNC, aumentando o processo inflamatório local. Ao se utilizarem bloqueadores de TNRF1, essas complicações não foram observadas em camundongos, apontando novamente sua importância para a neurodegeneração. A inibição genética e farmacológica dessas moléculas também reduziu o comprometimento cognitivo. É interessante apontar que diferente de TNRF1, o TNRF2 protege o sistema nervoso da neurodegeneração, pois quando presente diminui a perda de neurônios, e sua inibição acelera o processo de degeneração e deterioração cognitiva³¹.

Outras citocinas, como IL-15, uma citocina que regula o desenvolvimento de linfócitos T CD8+ e células Natural Killers (NK), encontrou-se aumentada em líquido de pacientes com DA antes do início dos sintomas. Vários trabalhos visaram correlacionar a IL-15 com o declínio cognitivo. Uma das suposições é que seu papel na piora cognitiva possa estar associado a uma inflamação inicial, causada pelo estresse oxidativo. Porém, assim como a IL-10, aparentemente, seu papel é mais protetor do que patogênico, pois apresenta características como ser antiapoptótico e neurotrópico. A IL-16, assim como a IL-6, encontrou-se aumentada em períodos iniciais; essa citocina pode desempenhar um papel crucial na comunicação entre o sistema nervoso e o sistema imunológico, ela está muito envolvida em processos que o linfócito T CD4+ está presente. Na DA, a IL-16 está aumentada em estágios iniciais, porém nos estágios mais avançados e moderados

não se observou muita alteração em seus valores. Apesar disso, sua elevação em períodos iniciais aumenta a citotoxicidade e a resposta inflamatória local, pois leva a produção de outras citocinas pró-inflamatórias, induzindo ainda a ativação microglial³⁵.

Células imunes periféricas e seu papel na degeneração

Além destas citocinas e das células locais, várias células que compõem o sistema imune periférico, como os neutrófilos, puderam ser encontrados no cérebro de indivíduos com DA, principalmente em regiões como o parênquima cerebral e vasos sanguíneos locais. Em camundongos usados como modelo de estudo para a DA também ocorre infiltração desse tipo celular. Inclusive, essas células podem ser achadas ao redor dos depósitos de A β . Foi observado ainda, que a depleção dessas células no parênquima cerebral dos camundongos levou a uma diminuição do comprometimento cognitivo associado à doença. Possivelmente, os neutrófilos comprometem o SNC ao alterar o bom funcionamento da BHE por meio de NETose (as armadilhas extracelulares de neutrófilos). A produção dessas armadilhas também prejudica as células neuronais. As citocinas pró-inflamatórias produzidas pelas células da glia (principalmente a micróglia) ainda causam a diminuição dos neutrófilos imunossupressores e aumentam a presença de neutrófilos senescentes. É possível que a proteína A β funcione como um poderoso imuno atraiendo de fagócitos periféricos (neutrófilos e mastócitos). Essas células contribuem para manter o processo neuroinflamatório existente na região, consequentemente aumentando a neurodegeneração³⁶.

As células periféricas que compõem o sistema imune adaptativo, também podem ser encontradas na DA. Dentre elas, a que possui papel de maior destaque é o linfócito Treg, que controla aspectos da imunidade e autotolerância. São conhecidas como reguladoras da resposta antiviral do indivíduo e da autoimunidade. Conseguem se infiltrar em casos de doenças neurodegenerativas pois existe uma permeabilidade considerável na BHE desses pacientes. Na região, assumem tanto papel benéfico quanto maléfico, algo que pode ser observado em algumas infecções crônicas, como a causada pela hepatite C, no câncer de mama e no carcinoma hepatocelular. Na DA, pesquisas relataram que alterações na Treg contribuem para o desenvolvimento da doença. Foi demonstrado por pesquisas científicas que durante a DA essa célula encontra-se reduzida na periferia e é provável que sua diminuição dificulte o controle da resposta imune, levando a um processo de inflamação descontrolado, algo muito marcante na doença³⁷.

Possivelmente a vantagem do cérebro diante de processos associados a inflamações sistêmicas não é uma completa verdade, pois, como vários estudos

vem demonstrando as doenças sistêmicas aumentam a suscetibilidade a doenças neurodegenerativas. Foi visto ainda que células mononucleares do sangue periférico quando estimuladas por peptídeo Ab tinha uma produção maior de citocinas pró inflamatórias do que os controles saudáveis²².

A doença de Alzheimer esporádica permanece sendo um grande problema de saúde pública, sem causas definidas. Porém, cada vez mais os estudos apontam para o papel da desregulação imunológica, com várias moléculas inflamatórias corroborando para o depósito de proteína A β , como as citocinas IL-1 β e TNF- α , que contribuem para o aumento de produção de peptídeos A β e hiperfosforilação da proteína Tau. Aspectos associados à resposta e ação de micróglia e astrócitos, também têm se mostrado de grande importância, pois a maioria dos genes associados ao risco aumentado para a DA estão de alguma maneira

associados à atuação dessas células, que durante a DA encontram-se com um perfil de ativação pró-inflamatório. A melhor compreensão de como fatores inflamatórios atuam na DA é de grande importância para a saúde, pois determinar o papel da desregulação imunológica nesta patologia representaria novas possibilidades terapêuticas e aumento da qualidade e expectativa de vida do paciente diagnosticado. Portanto, novas pesquisas são de grande relevância para determinar de forma mais concreta o impacto desses achados associando a inflamação ao desenvolvimento e agravamento da DA.

Conflitos de interesse

Os autores declaram que não houve conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- Ventura HN, Fonseca LCT, Nóbrega JYL, Borges BCF, Ventura HN, Nóbrega MLL. The health of elderly people bearing Alzheimer's disease: an integrative review. *Revista de Pesquisa Cuidado é Fundamental*. 2018;10(4):941-4.
- Dumurgier J, Tzourio C. Epidemiology of neurological diseases in older adults. *Rev Neurol (Paris)*. 2020;176(9):642-8.
- Alzheimer's Association. 2019 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2019;15(3):321-87.
- Guimarães HCS, Malena LMA, Limborço-Filho M, Marins FR. Demência e a doença de Alzheimer no processo de envelhecimento: fisiopatologia e abordagem terapêutica. *Saude Foco (Amparo)*. 2018;10:942-55.
- Fedeli C, Filadi R, Rossi A, Mammucari C, Pizzo P. PSEN2 (presenilin 2) mutants linked to familial Alzheimer disease impair autophagy by altering Ca²⁺ homeostasis. *Autophagy*. 2019;15(12):2044-62.
- Lumsden AL, Rogers JT, Majd S, Newman M, Sutherland GT, Verdile G, et al. Dysregulation of neuronal iron homeostasis as an alternative unifying effect of mutations causing familial Alzheimer's disease. *Front Neurosci*. 2018;12:533.
- Kinney JW, Bemiller SM, Murtishaw AS, Leisgang AM, Salazar AM, Lamb BT. Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2018;4:575-90.
- Kaur D, Sharma V, Deshmukh R. Activation of microglia and astrocytes: a roadway to neuroinflammation and Alzheimer's disease. *Inflammopharmacology*. 2019;27(4):663-77.
- Chou RC, Kane M, Ghimire S, Gautam S, Gui J. Treatment for rheumatoid arthritis and risk of Alzheimer's disease: a nested case-control analysis. *CNS Drugs*. 2016;30(11):1111-20.
- Islam J, Zhang Y. Brain MRI analysis for Alzheimer's disease diagnosis using an ensemble system of deep convolutional neural networks. *Brain Inform*. 2018;5(2):2.
- Yao AY, Yan R. Activity of Alzheimer's γ -secretase is linked to changes of interferon-induced transmembrane proteins (IFITM) in innate immunity. *Mol Neurodegener*. 2020;15(1):69.
- Webers A, Heneka MT, Gleeson PA. The role of innate immune responses and neuroinflammation in amyloid accumulation and progression of Alzheimer's disease. *Immunol Cell Biol*. 2020;98(1):28-41.
- Mamun AA, Uddin MS, Mathew B, Ashraf GM. Toxic tau: structural origins of tau aggregation in Alzheimer's disease. *Neural Regen Res*. 2020;15(8):1417-20.
- Angelova DM, Brown DR. Microglia and the aging brain: are senescent microglia the key to neurodegeneration? *J Neurochem*. 2019;151(6):676-88.
- Gold M, El Khoury J. β -amyloid, microglia, and the inflammasome in Alzheimer's disease. *Semin Immunopathol*. 2015;37(6):607-11.
- Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*. 1992;256(5054):184-5.
- Folch J, Etcheto M, Petrov D, Abad S, Pedrós I, Marín M, et al. Una revisión de los avances en la terapéutica de la enfermedad de Alzheimer: estrategia frente a la proteína β -amiloide. *Neurologia*. 2018;33(1):47-58.
- Herrup K. The case for rejecting the amyloid cascade hypothesis. *Nat Neurosci*. 2015;18(6):794-9.
- Kempuraj D, Thangavel R, Selvakumar GP, Zaheer S, Ahmed ME, Raikwar SP, et al. Brain and peripheral atypical inflammatory mediators potentiate neuroinflammation and neurodegeneration. *Front Cell Neurosci*. 2017;11:216.
- Jay TR, Miller CM, Cheng PJ, Graham LC, Bemiller S, Broihier ML, et al. TREM2 deficiency eliminates TREM2+ inflammatory macrophages and ameliorates pathology in Alzheimer's disease mouse models. *J Exp Med*. 2015;212(3):287-95.

21. Qin Q, Teng Z, Liu C, Li Q, Yin Y, Tang Y. TREM2, microglia, and Alzheimer's disease. *Mech Ageing Dev.* 2021;195:111438.
22. Qu W, Li L. Microglial TREM2 at the intersection of brain aging and Alzheimer's disease. *Neuroscientist.* 2021;10738584211040786.
23. Zhou X, Chen Y, Mok KY, Kwok TCY, Mok VCT, Guo Q, et al. Non-coding variability at the APOE locus contributes to the Alzheimer's risk. *Nat Commun.* 2019;10(1):3310.
24. Müller T, Jung K, Ullrich A, Schrötter A, Meyer HE, Stephan C, et al. Disease state, age, sex, and post-mortem time-dependent expression of proteins in AD vs. control frontal cortex brain samples. *Curr Alzheimer Res.* 2008;5(6):562-71.
25. Hemonnot AL, Hua J, Ulmann L, Hirbec H. Microglia in Alzheimer disease: well-known targets and new opportunities. *Front Aging Neurosci.* 2019;11:233.
26. Brown GC, Vilalta A. How microglia kill neurons. *Brain Res.* 2015;1628(Pt B):288-97.
27. González-Reyes RE, Nava-Mesa MO, Vargas-Sánchez K, Ariza-Salamanca D, Mora-Muñoz L. Involvement of astrocytes in Alzheimer's disease from a neuroinflammatory and oxidative stress perspective. *Front Mol Neurosci.* 2017;10:427.
28. Frost GR, Li YM. The role of astrocytes in amyloid production and Alzheimer's disease. *Open Biol.* 2017;7(12):170228.
29. McQuade A, Blurton-Jones M. Microglia in Alzheimer's disease: exploring how genetics and phenotype influence risk. *J Mol Biol.* 2019;431(9):1805-17.
30. D'Anna L, Abu-Rumeileh S, Fabris M, Pistis C, Baldi A, Sanvilli N, et al. Serum interleukin-10 levels correlate with cerebrospinal fluid amyloid beta deposition in Alzheimer disease patients. *Neurodegener Dis.* 2017;17(4-5):227-34.
31. Steeland S, Gorlé N, Vandendriessche C, Balusu S, Brkic M, Van Cauwenberghe C, et al. Counteracting the effects of TNF receptor-1 has therapeutic potential in Alzheimer's disease. *EMBO Mol Med.* 2018;10(4):e8300.
32. Liu X, Wang K, Wei X, Xie T, Lv B, Zhou Q, et al. Interaction of NF- κ B and Wnt/ β -catenin signaling pathways in Alzheimer's disease and potential active drug treatments. *Neurochem Res.* 2021;46(4):711-31.
33. Siddiqui A, Shah Z, Jahan RN, Othman I, Kumari Y. Mechanistic role of boswellic acids in Alzheimer's disease: emphasis on anti-inflammatory properties. *Biomed Pharmacother.* 2021;144:112250.
34. Rather MA, Khan A, Alshahrani S, Rashid H, Qadri M, Rashid S, et al. Inflammation and Alzheimer's disease: mechanisms and therapeutic implications by natural products. *Mediators Inflamm.* 2021;2021:9982954.
35. Bagyinszky E, Giau VV, Shim K, Suk K, An SSA, Kim S. Role of inflammatory molecules in the Alzheimer's disease progression and diagnosis. *J Neurol Sci.* 2017;376:242-54.
36. Schettters STT, Gomez-Nicola D, Garcia-Vallejo JJ, Van Kooyk Y. Neuroinflammation: microglia and T cells get ready to tango. *Front Immunol.* 2018;8:1905.
37. Ciccocioppo F, Lanuti P, Pierdomenico L, Simeone P, Bologna G, Ercolino E, et al. The characterization of regulatory T-cell profiles in Alzheimer's disease and multiple sclerosis. *Sci Rep.* 2019;9(1):8788.

Recebido: 22 nov, 2021

Aceito: 12 set, 2022

FASCIOLA HEPÁTICA – RELATO DE CASO

FASCIOLA HEPATICA – CASE STUDY

Glória Sulczinski Lazzaretti^{1,2} , Maiara Christine Macagnan² ,
Henrique Perosa Scapin² , Nilson Marquardt Filho² ,
Daniel Navarini² , Paulo Roberto Reichert² 

RESUMO

As síndromes consumptivas possuem ampla variedade de diagnósticos diferenciais, sendo um desafio na prática médica. Neste relato, a paciente apresentou astenia, diarreia e tosse, evoluindo com dor em hipocôndrio direito. A elucidação adveio da análise histopatológica após a primeira suspeição ser de lesão hepática maligna. Como desfecho, a infecção pelo trematódeo *Fasciola hepatica*, endêmico de clima temperado, foi a causa etiopatogênica. Nesse sentido, a intenção deste relato é trazer para discussão diagnósticos diferenciais de síndrome consumptiva tendo em vista etiologias endêmicas.

Palavras-chave: *Fasciola hepática*; fasciolose; dor abdominal; fígado

ABSTRACT

Consumptive syndromes have an ample variety of differential diagnoses and are a challenge in the medical practice. In this report, the patient presented asthenia, diarrhea, and cough, evolving to pain in the right hypochondrium. The elucidation came from the histopathological analysis after the first suspicion of it being a malignant hepatic lesion. The outcome, infection by the trematode *Fasciola hepatica*, endemic of temperate climate, was the etiopathogenic cause. In this sense, this report aims to discuss differential diagnostics of consumptive syndrome considering endemic etiologies.

Keywords: *Fasciola hepatica*; fascioliasis; abdominal pain; liver

Clin Biomed Res. 2022;42(4):405-406

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

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

Autor correspondente:

Glória Sulczinski Lazzaretti
gsl_lazza@yahoo.com.br
Faculdade de Medicina, Universidade
de Passo Fundo
Rua Teixeira Soares, 817
99010-080, Passo Fundo, RS, Brasil.

INTRODUÇÃO

A fasciolose é causada pelo trematódeo *Fasciola hepatica*. É uma infecção que ocorre em áreas de clima temperado, sendo endêmica na América do Sul¹. Ovelhas e gado bovino são os principais hospedeiros definitivos. O homem é hospedeiro intermediário, sendo infectado por meio da ingestão de vegetais ou água contaminados com o parasito. Após a ingestão, o parasito é liberado no duodeno, de onde migra aos ductos biliares, transformando-se em adulto, processo que dura entre três e quatro meses. Quando no parênquima hepático, pode causar necrose e fibrose. Nas vias biliares, pode obstruir, dilatar ou causar fibrose².

RELATO DE CASO

Feminina, 69 anos, gestora de saúde pública. Início das queixas há dois meses com tosse e astenia evoluindo para dor subcostal à direita e dispneia. Relata diarreia crônica, apetite mantido e aumento do peso. Foi tratada para pneumonia e realizado exames que demonstraram aumento da ferritina sérica, dislipidemia e nódulos hepáticos. À ultrassonografia: dois pequenos nódulos sólidos hipoeoicos no lobo direito do fígado de 2,0 e 3,0 cm com presença de calcificações – a esclarecer. À tomografia: lesão hipodensa no segmento

seis e calcificações focais – lesões indeterminadas. Foi levantada possibilidade de neoplasia hepática, mas a investigação complementar não demonstrou alterações. Paciente submetida à hepatectomia direita por suspeita de neoplasia, sem intercorrências perioperatórias. Ao exame histopatológico: presença de processo inflamatório crônico granulomatoso, abscedado com componente eosinofílico. Presença de duas lesões que medem 4,5 e 2,5 cm, estando a menor calcificada. O diagnóstico histopatológico confirmou fasciolose hepática.

DISCUSSÃO

O trematódeo *Fasciola hepatica* pode causar infecção crônica no fígado o que torna importante seu diagnóstico precoce, contudo ainda há dificuldade para se chegar a esse resultado, isso decorre do fato da maioria dos casos de fasciolose apresentarem sintomas inespecíficos (febre, dor abdominal) ou serem assintomáticos². Porém, isso não impede que mesmo sem manifestações clínicas evidentes o parasita não esteja provocando inflamação hepática. Há poucos estudos que avaliam a história natural de indivíduos infectados o que dificulta ainda mais a comprovação diagnóstica, tanto no quadro agudo quanto no crônico. Os exames diagnósticos disponíveis incluem pesquisa de ovos nas fezes ou na bile, além de exames sorológicos, no entanto, tais exames são influenciados pelo momento da infecção em que são aplicados não devendo ser considerados como única prova diagnóstica³. Como visto no caso citado, a paciente apresentou sintomas que foram tratados inicialmente como pneumonia, sendo a avaliação

hepática realizada após alterações laboratoriais e de imagem. Pela possibilidade de inflamação hepática, a fasciola pode levar a fibrose e mesmo a possibilidade de carcinogênese de forma semelhante aos demais vírus hepatotrópicos (hepatite B e C). A inflamação pode ser levada a um ponto em que haja necessidade de diagnóstico diferencial entre as lesões provocadas pela *Fasciola hepatica* e as neoplasias⁴, como ocorre no caso relatado. Talvez pela falta de exames com maior sensibilidade ou pela inespecificidade do quadro clínico, estudos mostram que ainda é grande a demora entre o tempo do início dos sintomas e o diagnóstico correto. O atraso do tratamento adequado aumenta o risco do paciente desenvolver complicações, como fibrose e carcinogênese hepática, como também, há maior exposição dos pacientes a procedimentos invasivos⁵. Apesar da infecção humana ser pouco frequente, sua identificação é importante considerando a existência de áreas endêmicas em bovinos, ovinos entre outros animais no Brasil⁶ e, especialmente, na região sul do país. Em função de apresentar manifestações sistêmicas inespecíficas e sendo a causa etiológica pouco lembrada como diagnóstico diferencial de síndrome consumptiva, há a necessidade de elevada suspeição clínica quando presente febre, dor abdominal, hepatomegalia, eosinofilia e alterações de provas hepáticas, para então ser realizado o diagnóstico de fasciola hepática e não tardar na terapêutica. No que diz respeito à terapêutica, o Tricobendazol é o anti-parasitário de escolha, tendo taxas de cura para fasciolose de 90%⁷. Intervenções adicionais, como descompressão biliar ou ressecções hepáticas, são definidas caso a caso.

REFERÊNCIAS

1. Mahanty S, Maclean JD, Cross JH. Liver, lung, and intestinal fluke infections. In: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, editors. *Tropical infectious diseases: principles, pathogens and practice*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011. p. 854-67.
2. Aksoy DY, Kerimoglu U, Oto A, Erguven S, Arslan S, Unal S, et al. Infection with *Fasciola hepatica*. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11(11):859-61.
3. Aksoy DY, Kerimoğlu U, Oto A, Ergüven S, Arslan S, Unal S, et al. *Fasciola hepatica* infection: clinical and computerized tomographic findings of ten patients. *Turk J Gastroenterol*. 2006;17(1):40-5.
4. Machicado C, Machicado JD, Maco V, Terashima A, Marcos LA. Association of *Fasciola hepatica* infection with liver fibrosis, cirrhosis, and cancer: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(9):e0004962.
5. Perrodin S, Walti L, Gottstein B, Kim-Fuchs C, Candinas D, Banz V. *Fasciola hepatica* in a country of low incidence: a tricky diagnosis. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2019;8(6):597-603.
6. Oliveira DA, Resende PO. *Fasciola hepatica*: ecologia e trajetória histórico-geográfica pelo Brasil. *Estação Científica (UNIFAP)*. 2017;7(2):9-19.
7. Marcos LA, Tagle M, Terashima A, Bussalleu A, Ramirez C, Carrasco C, et al. Natural history, clinicoradiologic correlates, and response to triclabendazole in acute massive fascioliasis. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;78(2):222-7.

Recebido: 30 maio, 2022

Aceito: 19 ago, 2022

IMMUNE THROMBOCYTOPENIC PURPURA FOLLOWING CORONAVAC VACCINATION: A CASE REPORT

Giulia Eduarda Aimi¹ , Guilherme Rasia Bosi¹ ,
Larissa Beatriz Guerra¹ , Lessandra Michelin¹ 

ABSTRACT

Immune thrombocytopenic purpura (ITP), an autoimmune disorder, has been documented as a result of SARS-CoV-2 infection and a vaccination side effect. The COVID-19 pandemic has led to the creation of CoronaVac vaccine and has been widely administered in Brazil.

Patient, in the case, is an 82-years-old female who received the vaccine two days before an acute episode of gingivorrhagia and diffuse cutaneous petechiae. Other exams were made to look for other causes of secondary thrombocytopenia and all the results were normal. The patient showed improvement on the platelet levels three day after the beginning of the treatment with high dosage methylprednisolone.

Knowing that other kinds of vaccine can generate ITP, the SARS-CoV-2 vaccine could be related to the symptoms.

Keywords: *Covid-19; Coronavac; trombocitopenia*

Clin Biomed Res. 2022;42(4):407-409

¹ Unimed Nordeste. Caxias do Sul, RS, Brasil

Corresponding author:

Larissa Beatriz Guerra
larissab.guerra@hotmail.com
Universidade de Caxias do Sul,
Campus Sede
R. Francisco Getúlio Vargas, 1130 -
Petrópolis, Caxias do Sul - RS
95070-560

INTRODUCTION

The ongoing COVID-19 pandemic caused by SARS-CoV-2 has led to high morbidity and mortality worldwide¹. Since the onset of the pandemic, researchers worldwide have been trying to develop vaccines for this disease. Different vaccine platforms were tested for pre-clinical trials, including live attenuated virus vaccines, inactivated virus vaccines, recombinant viral vector vaccines, DNA vaccines, mRNA vaccines, virus-like particle vaccines, and subunit vaccines. In the meantime, the development of SARS-CoV-2 vaccines has increased our knowledge of new technologies for future control of globally relevant pathogenic microorganisms.

The use of new vaccines to prevent the disease has revealed some adverse events, such as local reactions (pain, itching, redness, swelling, and induration) and systemic reactions (coughing, diarrhea, fatigue, fever, headache, nausea and vomiting, pruritus, muscle pain, joint pain, malaise, anorexia, and immune thrombocytopenic purpura [ITP], which is the case of the patient mentioned in this report). Vector vaccines were the first to be associated with adverse events such as those described, but these events were eventually associated with other vaccines, such as the inactivated one.

ITP is an autoimmune disorder characterized by a reduction in platelet count due to platelet destruction and decreased platelet production. ITP was associated with COVID-19 infection in a small number of patients and has been associated with other infectious diseases and other vaccines².

The pathogenesis of vaccine-related thrombocytopenia is not well understood. Studies presume that the disease is immune-mediated and may be related to the hyperfunction of B-cells observed in ITP^{3,4}. Thus, thrombocytopenia may be induced by enhancement of macrophage-mediated clearance or impaired platelet production as part of a systemic inflammatory response to vaccination^{5,6}.

We report a case of secondary ITP after the first dose of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine.

CASE REPORT

An 82-year-old female with a previous history of mild hypothyroidism presented an acute episode of gingival bleeding and diffuse cutaneous petechiae 48 hours after receiving the first dose of the inactivated vaccine for SARS-CoV-2. The inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) was developed in China and has been widely administered in Brazil since January 2021. The vaccine is administered intramuscularly in two doses, 28 days apart. Few adverse events have been reported to the National Pharmacovigilance System, and those related to clinical hematological manifestations are even rarer⁷.

Two months prior to the vaccination, the patient had a platelet count of $189 \times 10^9/L$. The vaccine was administered on March 17, 2021 and, after 2 days, the patient developed epistaxis and oral bleeding. On the day after the clinical manifestations, the patient was admitted to the emergency room with active bleeding, manifested by uncontrolled gingival bleeding and the appearance of petechiae and purpura. Platelet count was $1 \times 10^9/L$. Serological, biochemical, and imaging tests were performed to search for other causes of secondary thrombocytopenia. All results were normal, including thyroid function. In addition, pseudothrombocytopenia was ruled out by confirming platelet levels after the citrate control test. The patient was hospitalized for four days, with adequate clinical evolution and no bleeding episodes, and was discharged with guidance on the use of intravenous methylprednisolone (1 g per day for three days). Immunological suppression with prednisone 1 mg/kg/day was maintained at hospital discharge. One day after the end of methylprednisolone treatment, the patient had partial recovery of platelet levels ($55 \times 10^9/L$). After 15 days from the onset of clinical manifestations, platelet levels improved to $262 \times 10^9/L$, with a complete response to steroid treatment. The dose of prednisone was reduced until its interruption after 30 days, and the patient still had a normal platelet count after seven months of follow-up.

DISCUSSION

Immune-mediated platelet destruction associated with SARS-CoV-2 vaccination has been described, although it has only been presented in a few case reports. ITP is a well-known adverse reaction related to other vaccines, especially rubella, pneumococcus, and influenza vaccines, even though it is a rare adverse event². The mechanism of post-vaccination thrombocytopenia may be related to increased B-cell function, which also occurs in the pathophysiology of ITP^{3,4}.

A study about vaccination with the recombinant adenoviral vector encoding the spike protein antigen of SARS-CoV-2 was published on April 2021 in the *New England Journal of Medicine*. The study investigates ITP after vaccination with ChAdOx1 nCov-19, analyzing patients who presented thrombotic events. The authors reported that post-vaccination immune thrombocytopenia is mediated by platelet-activating antibodies against PF4, which clinically mimics autoimmune heparin-induced thrombocytopenia, that is severely associated with patients with unusual thrombocytopenia, increased frequency of disseminated intravascular coagulation, and atypical thrombotic events— clinical elements observed in some patients after vaccination⁸.

In the case described above, the patient developed severe thrombocytopenia within 48 hours of receiving the first dose of the inactivated SARS-CoV-2 vaccine. Despite experiencing a serious adverse event, the patient fully recovered after the administration of standard ITP treatment with high-dose methylprednisolone. The risk of using a new vaccine is often questioned by the population, but the benefits of immunization against SARS-CoV-2 are greater. In Brazil, mass immunization began with an inactivated vaccine called CoronaVac, developed with shared technology between Sinovac and the Butantan Institute. After the first dose, this vaccine presents an effectiveness of 15.5% against COVID-19, 37.4% against hospitalization, 44.7% against intensive care unit (ICU) admission, and 45.7% against deaths by COVID-19. In addition, vaccine effectiveness in fully immunized people was 65.9% against COVID-19, 87.5% against hospitalization, 90.3% against ICU admission, and 86.3% against deaths by COVID-19⁹.

Thrombocytopenia can be facilitated by old age, as well as by some other diseases as lupus, antiphospholipid syndrome, thyroid disease, an Evans syndrome, infectious agents, and vaccination. This condition can also be induced by medications, although the patient in this case report did not have any risk factors for ITP and was immunized with the inactivated vaccine. Patients who experienced ITP after the COVID-19 vaccine were urgently treated with intravenous immunoglobulin (IVIG), corticosteroids, and platelet transfusion. Rituximab and romiplostim or eltrombopag olamine (thrombopoietin receptor agonist [TPO-RA] agents) were used in cases in which the patient did not show any response to first- and second-line treatments. Based on these results, we suggest the administration of IVIG and high doses of steroids; in addition to that, other treatments should be considered, such as continuous corticosteroid immunosuppression until clinical resolution. Most outcomes were favorable with combination therapy, but death after cerebral hemorrhage has been reported even after adequate treatment⁷.

Knowing that COVID-19 vaccines are new, pharmacovigilance reports are important in the discovery and guidance of the possible adverse events from each vaccine. The main adverse events reported for the various vaccines used include pain, itching, redness, swelling, induration, cough, diarrhea, fatigue, fever, headache, nausea and vomiting, muscle pain, joint pain, malaise, anorexia, and, although rare, ITP. However, these adverse events should not discourage immunization since their effectiveness is essential for the control of serious disease and mortality in the population².

Since COVID-19 vaccines are new, additional surveillance is needed to determine the true incidence

of thrombocytopenia after vaccination. Although ITP is a rare post-vaccine adverse event, this case report should not be seen as a reason to avoid vaccination, but a signal to closely monitor patients for any suspected symptoms after vaccination. It is important to report any complications that may arise with new vaccines to extend our knowledge about possible side effects and ways to avoid potential complications. In addition, the number of people who developed ITP as a side effect is much smaller than the number of people in whom the vaccine was effective, those who present decreased risk of death and morbidity due to SARS-CoV-2 infection.

REFERENCES

1. Walker PGT, Whittaker C, Watson OJ, Baguelin M, Winskill P, Hamlet A, et al. The impact of COVID-19 and strategies for mitigation and suppression in low- and middle-income countries. *Science*. 2020;369(6502):413-22.
2. Helms JM, Ansteatt KT, Roberts JC, Kamatam S, Foong KS, Labayog JS, et al. Severe, refractory immune thrombocytopenia occurring after SARS-CoV-2 vaccine. *J Blood Med*. 2021;12:221-4.
3. Giordano P, Cascioli S, Lassandro G, Marcellini V, Cardinale F, Valente F, et al. B-cell hyperfunction in children with immune thrombocytopenic purpura persists after splenectomy. *Pediatr Res*. 2016;79(2):262-70.
4. Yokomichi H, Tanaka-Taya K, Koshida R, Nakano T, Yasui Y, Mori M, et al. Immune thrombocytopenic purpura risk by live, inactivated and simultaneous vaccinations among Japanese adults, children and infants: a matched case-control study. *Int J Hematol*. 2020;112(1):105-14.
5. Rinaldi M, Perricone C, Ortega-Hernandez OD, Perricone R, Shoenfeld Y. Immune thrombocytopaenic purpura: an autoimmune cross-link between infections and vaccines. *Lupus*. 2014;23(6):554-67.
6. Perricone C, Ceccarelli F, Nesher G, Borella E, Odeh Q, Conti F, et al. Immune thrombocytopenic purpura (ITP) associated with vaccinations: a review of reported cases. *Immunol Res*. 2014;60(2-3):226-35.
7. Lee EJ, Cines DB, Gernsheimer T, Kessler C, Michel M, Tarantino MD, et al. Thrombocytopenia following Pfizer and Moderna SARS-CoV-2 vaccination. *Am J Hematol*. 2021;96(5):534-7.
8. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med*. 2021;384(22):2092-101.
9. Jara A, Undurraga EA, González C, Paredes F, Fontecilla T, Jara G, et al. Effectiveness of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in Chile. *N Engl J Med*. 2021;385(10):875-84.

Received: Jan 30, 2022

Accepted: May 30, 2022

NUTCRACKER SYNDROME: A CASE REPORT

Mateus Torres Avelar de Lima¹ , Eduardo Neumann Tavares¹ ,
Luciano Folador¹ , Mariana Mendes Knabben¹ ,
Ricardo Henrique Bilycz Corrêa¹ 

Clin Biomed Res. 2022;42(4):410-411

¹ Departamento de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil.

Corresponding author:

Mateus Torres Avelar de Lima
mtlima@hcpa.edu.br
Departamento de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350
90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.

A 35-year-old woman felt left flank and left lower quadrant abdominal pain daily for the past six months, besides nausea, macroscopic hematuria, and shortness of breath. These symptoms progressively worsened until activities such as eating or working were significantly impaired. She investigated these symptoms in various medical institutions during this period, but no diagnosis was made.

Computed tomography (CT) scan and magnetic resonance imaging (MRI) showed a compression of the left renal vein between the superior mesenteric artery and the aorta (8° aortomesenteric angle; Figure 1), causing an important narrowing of this vein, with dilatation above the compression point (Figure 2). Other possible causes for the symptoms were investigated and ruled out, allowing for the diagnosis of Nutcracker syndrome.



Figure 1: Significantly reduced aortomesenteric angle (red lines), measuring 8° (normal angle $> 41^\circ$) in the sagittal plane.

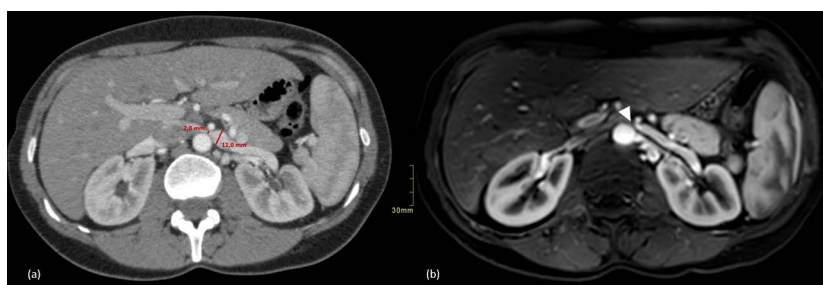


Figure 2: A: Axial contrast-enhanced abdominal CT scan shows a significant compression of the left renal vein by the aorta and the superior mesenteric artery, with dilatation above the compression point and a 5.0 ratio between anteroposterior diameters of the prestenotic and stenotic points (normal ratio < 4.9); B: Axial contrast-enhanced abdominal MRI showing the same finding (white arrowhead).

Nutcracker syndrome is a rare condition of uncertain prevalence that can affect all age groups, from children to older adults, but mainly diagnosed in middle-aged women¹. It is related to the compression of the left renal vein by surrounding anatomic structures, such as the superior mesenteric artery and the aorta² in most cases, especially when the angle between these arteries is below 41° in the sagittal plane (sensitivity of 100% and specificity of 55.6%)³. A ratio higher than 4.9 between the anteroposterior diameter of the left renal vein proximally to the stenosis and at the stenotic point (aortomesenteric region) has a sensitivity of 66.7% and a specificity of 100% for nutcracker syndrome³. This compression creates an obstacle to venous blood flow and dilates the renal vein proximally to the compressing point.

The presence of clinical signs and symptoms due to this phenomenon defines the syndrome and includes: microscopic or macroscopic hematuria, pelvic venous insufficiency, left flank pain, varicocele, proteinuria, and even platypnea⁴. Hematuria is the most prevalent symptom and is attributed to the increase of venous pressure that leads to the rupture of small varices within the renal collecting system⁵.

When very symptomatic, as in this case, a possible treatment for the syndrome may be endovascular stenting of the left renal vein to increase venous diameter and reduce the compression by the surrounding structures. This procedure was chosen for the patient, allowing for adequate venous decompression (Figure 3) and complete remission of symptoms, with a significant improvement in quality of life.



Figure 3: Axial contrast-enhanced abdominal CT scan after stenting of the left renal vein, showing a significant increase in the venous diameter.

REFERENCES

1. Shin JI, Lee JS, Kim MJ. The prevalence, physical characteristics and diagnosis of nutcracker syndrome. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2006;32(3):335-6.
2. Kurklinsky AK, Rooke TW. Nutcracker phenomenon and nutcracker syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(6):552-9.
3. Fong JKK, Poh ACC, Tan AGS, Taneja R. Imaging findings and clinical features of abdominal vascular compression syndromes. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;203(1):29-36.
4. Dever DP, Ginsburg ME, Millet DJ, Feinstein MJ, Cockett ATK. Nutcracker phenomenon. *Urology*. 1986;27(6):540-2.
5. Stewart BH, Reiman G. Left renal venous hypertension "nutcracker" syndrome: managed by direct renocaval reimplantation. *Urology*. 1982;20(4):365-9.

Received: Mar 31, 2022

Accepted: May 30, 2022

PSS HEALTH: COMO CALCULAR TAMANHO DE AMOSTRA PARA TESTAR RELAÇÕES DE VARIÁVEIS COM UM DESFECHO BINÁRIO

PSS HEALTH: HOW TO CALCULATE THE SAMPLE SIZE TO TEST VARIABLES RELATIONSHIPS WITH A BINARY OUTCOME

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

RESUMO

Clin Biomed Res. 2022;42(4):412-419

1 Unidade de Bioestatística, Divisão de Pesquisa, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil.

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

Autor correspondente:

Vanessa Bielefeldt Leotti
l-bioestatistica@hcpa.edu.br
Unidade de Bioestatística, Divisão de Pesquisa, Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350
90035-007, Porto Alegre, RS, Brasil.

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 para tamanho de amostra e de quais informações são necessárias para testar relações estatísticas entre variáveis e um desfecho binário: comparação de proporções entre grupos independentes (dois ou mais), comparação de duas proporções dependentes e regressão logística. Todos os exemplos também são ilustrados e disponibilizados em vídeos no canal da Unidade de Bioestatística.

Palavras-chave: *Tamanho de amostra; proporções; desfechos binários*

ABSTRACT

Following the series of articles that aim to guide the user in using the PSS Health tool for planning research, this issue presents a step-by-step guide on how to perform the sample size calculation and what information is needed to test statistical relationships between variables and a binary outcome: comparison of proportions between independent groups (two or more), comparison of two dependent proportions, and logistic regression. All examples are also illustrated and available in videos on the Biostatistics Unit's channel.

Keywords: *Sample size; proportions; binary outcomes*

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 testar relações estatísticas entre variáveis e um desfecho binário. Serão abordadas situações onde o desfecho será relacionado com variáveis categóricas de duas e três categorias, e uma variável quantitativa. 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 análise de desfechos binários que não serão abordadas no presente artigo, tais como para ensaios clínicos randomizados de equivalência, não-inferioridade e superioridade.

Em artigos anteriores já foi apresentado como utilizar o PSS Health no planejamento de uma pesquisa quando o objetivo principal do estudo

é estimar a média, a proporção ou o coeficiente de correlação² ou a comparação de médias entre dois grupos independentes ou dependentes³. O PSS Health pode ser utilizado diretamente pelo computador através do software livre R⁴, com o pacote PSS.Health⁵, 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 (acessada em agosto de 2022) e a versão 0.5.1 do pacote PSS.Health.

COMPARAÇÃO DE PROPORÇÕES ENTRE GRUPOS INDEPENDENTES

Frequentemente, na área da saúde, o objetivo principal da pesquisa é testar a relação entre fatores e um desfecho binário, que é uma variável que identifica apenas duas categorias, tais como: doente ou não doente; óbito ou não óbito; com complicação cirúrgica ou sem complicação. Neste tipo de desfecho, o resumo estatístico mais utilizado é a proporção dentre as unidades estudadas que possuem uma categoria de interesse do pesquisador. Como exemplo, podemos citar a proporção de óbitos dentre os pacientes estudados na amostra.

Quando o fator a ser relacionado com este desfecho binário é também uma variável categórica, medimos essa proporção em cada categoria, que são grupos independentes de observações. Neste caso, a análise estatística adequada será realizada através de uma tabela de contingência, e os testes estatísticos mais comumente utilizados serão os testes qui-quadrado ou exato de Fisher. Estes testes também são conhecidos como testes de associação entre variáveis categóricas. Por exemplo, Bianchi et al.⁶ avaliaram, através de inquérito sorológico, a prevalência de infecção por SARS-CoV-2 e fatores associados em pessoas privadas de liberdade no estado do Espírito Santo, Brasil. Uma das associações verificadas foi entre regime (fechado ou semi-aberto) e o desfecho resultado do teste sorológico (positivo ou negativo). Nesse caso, o teste qui-quadrado realizado compara a proporção de resultado positivo entre indivíduos do regime fechado com a proporção de resultado positivo entre indivíduos do regime semi-aberto. O fator regime define grupos independentes de indivíduos, pois um indivíduo, no momento da coleta dos dados, pode pertencer a apenas uma das categorias.

Nesse artigo serão apresentados dois exemplos de cálculo de tamanho de amostra para grupos independentes: um onde o fator de interesse define apenas dois grupos independentes (Exemplo 1) e outro onde são três grupos independentes (Exemplo 2).

COMPARAÇÃO DE PROPORÇÕES DE DOIS GRUPOS DEPENDENTES

Quando o fator de interesse, ao invés de definir grupos independentes de observações, define apenas condições diferentes de observação do desfecho nos mesmos indivíduos, teremos a situação de grupos dependentes. Tais condições podem ser, por exemplo, observações antes ou após uma intervenção, ou ainda, observações feitas pelo avaliador A ou pelo avaliador B, etc.

Por exemplo, Cardoso et al.⁷ compararam as prevalências de esteatose hepática em 45 pacientes antes e após a realização de cirurgia bariátrica. Para tal comparação, uma das ferramentas de análise é o teste de McNemar, que compara duas proporções dependentes (Exemplo 3).

REGRESSÃO LOGÍSTICA

A regressão logística é uma técnica mais geral para análise de desfechos binários, permitindo verificar a influência de uma variável independente (categórica ou quantitativa) no desfecho de interesse, através da estimativa da razão de chances (RC). Por exemplo, Polat et al.⁸ tinham como objetivo explorar a possível relação entre dano cardíaco em pacientes com pneumonia por COVID-19 e os achados de *strain* do ventrículo direito no eletrocardiograma (ECG). Vários fatores foram avaliados, tanto quantitativos quanto categóricos, via regressão logística.

A comparação de proporções de grupos independentes, como no Exemplo 1, também pode ser realizada via regressão logística, mas neste artigo trataremos apenas do caso em que a variável independente é do tipo quantitativa (Exemplo 4), pois o tamanho da amostra é o mesmo sem aplicar a correção de continuidade.

USO DO PSS HEALTH PARA CALCULAR O TAMANHO DE AMOSTRA

Exemplo 1: comparação de proporções de dois grupos independentes

Em Borges et al.¹ foi apresentado um exemplo de como calcular o tamanho amostral para a comparação de proporções de cura entre duas drogas. O leitor pode consultar o passo a passo para o uso do PSS Health no referido trabalho, ou assistir o vídeo disponibilizado no vídeo “PSS Health para comparação de duas proporções independentes”⁹.

Exemplo 2: comparação de proporções de três grupos independentes

Bianchi et al.⁶ estimaram, através de inquérito sorológico, as prevalências de infecção por SARS-

CoV-2 por nível de escolaridade em pessoas privadas de liberdade no estado do Espírito Santo, Brasil. Foram avaliadas 544, 265 e 14 pessoas dos ensinos fundamental, médio e superior, respectivamente. Destes, 164 (30,1%), 89 (33,6%) e 6 (42,9%) apresentaram teste sorológico positivo para SARS-CoV-2, respectivamente. Os autores não observaram diferenças significativas nas prevalências entre os níveis de escolaridade ($p = 0,612$). Usando esses dados é possível avaliar qual seria o tamanho amostral necessário para detectar como estatisticamente significativa a diferença entre pelo menos duas dessas prevalências, com nível de significância e poder fixados nos valores desejados.

Após acessar o PSS Health, no menu superior, deve-se clicar em “QUI-QUADRADO” e posteriormente preencher as informações solicitadas tais como na Figura 1. Por padrão, o aplicativo abre na aba

“TESTAR”, que informará o tamanho de amostra necessário para proceder ao teste Qui-quadrado com tamanho de efeito, nível de significância e poder fixos, que é o caso do exemplo apresentado. A aba “PODER” pode ser utilizada para calcular o poder do teste qui-quadrado fixando-se o tamanho amostral, além do tamanho de efeito e do nível de significância. Observe que, além da descrição das variáveis de interesse, selecionou-se que a informação de entrada será a tabela de contingência com valores absolutos e que ela terá três linhas (referentes aos três níveis de escolaridade) e duas colunas (referentes aos possíveis resultados do teste sorológico). Neste exemplo, um nível de 5% de significância está sendo adotado, bem como 80% de poder e aumento de 10% no tamanho amostral devido a perdas ou recusas. Esses valores são escolhidos pelo pesquisador.

Boas vindas! Médias ▾ Proporções ▾ Qui-quadrado Correlação Regressão Cla ▾

Teste de associação para variáveis qualitativas

Essa técnica é utilizada quando se deseja descobrir se existe associação entre duas variáveis qualitativas

Testar Poder

Descreva o nome das variáveis que deseja associar

escolaridade e resultado do teste sorológico

Qual é informação de entrada?

Tabela de contingência com valores absolutos

Número de linhas da tabela de contingência

3

Número de colunas da tabela de contingência

2

ATENÇÃO! Edite a tabela de contingência no painel principal ao lado. As tabelas são editáveis, basta clicar duas vezes sobre a célula -->

Poder (%)

80

Nível de significância (%)

5

Perdas/ Recusas (%)

10

Figura 1: Informações de entrada para o teste Qui-Quadrado.

Após esta etapa, é possível editar os valores das frequências da tabela de contingência clicando em cada casela e editando, por fim obtendo o que aparece na Figura 2. Note que está sendo considerado que “Cat X1”, “Cat X2” e “Cat X3” se referem aos níveis de escolaridade Fundamental, Médio e Superior, respectivamente, e que “Cat

Y1” e “Cat Y2” se referem aos resultados positivo e negativo no teste sorológico, respectivamente. Estas frequências foram retiradas do artigo de Bianchi et al.⁶. Abaixo desta tabela, o resultado do tamanho amostral calculado aparecerá, tal como na Figura 3.

Tabela de contingência editável (valores absolutos):		
	Cat Y1	Cat Y2
Cat X1	164	380
Cat X2	89	176
Cat X3	6	8

Figura 2: Tabela de contingência de valores absolutos com informações completas.

Tamanho amostral calculado: 4362

Sugestão de texto:

Foi calculado um tamanho de amostra de **4362** sujeitos para testar se existe associação entre **escolaridade e resultado do teste sorológico** (com o acréscimo de **10%** para possíveis perdas e recusas este número deve ser **4847**). O cálculo considerou um poder de **80%**, nível de significância de **5%** e tamanho de efeito w de Cohen igual a **0.047** e **2** graus de liberdade conforme obtido em Fulano (1900) OU escolha do pesquisador. Este cálculo foi realizado por meio da ferramenta PSS Health versão on-line (citação abaixo).

Figura 3: Resultado do cálculo do tamanho amostral para o teste Qui-Quadrado.

O tamanho de efeito w , que aparece Figura 3, foi proposto por Cohen¹⁰ e é calculado pela raiz quadrada da razão entre o valor da estatística qui-quadrado e o tamanho de amostra total. O PSS Health permite, nas informações de entrada, informar diretamente este tamanho de efeito, mas infelizmente é difícil obter o valor da estatística qui-quadrado pois a maioria dos artigos reporta apenas o valor- p . Por isso, o PSS Health também permite entrar com a tabela de contingência com valores absolutos ou proporções, a partir da qual a estatística qui-quadrado e o tamanho de efeito w podem ser calculados. Para o exemplo anterior, a tabela de proporções seria obtida dividindo-se as frequências informadas na Figura 2 por 823, o total de participantes da pesquisa, e multiplicando

por 100 para obter os percentuais. Se não for possível obter o tamanho de efeito da literatura, ele também pode ser escolhido pelo pesquisador, a partir de sua experiência. Cohen¹⁰ estabeleceu que valores de w próximos a 0,10; 0,30 e 0,50 são considerados efeitos pequenos, médios e grandes, respectivamente.

Assim como mostrado em Borges et al.¹, o PSS Health permite avaliar cenários alternativos mudando informações utilizadas, como o tamanho de efeito e o poder. Um gráfico é apresentado bem como uma tabela que pode ser salva fazendo-se *download* (Figura 4). Percebe-se que, com o aumento do poder, o tamanho da amostra aumenta e, com o aumento do tamanho de efeito, o tamanho da amostra diminui.

Construção de cenários



Figura 4: Construção de cenários para o teste Qui-Quadrado.

O vídeo “PSS Health para comparação de três proporções independentes”¹¹ demonstra o exemplo apresentado.

Exemplo 3: comparação de proporções de dois grupos dependentes

Suponha que se deseja realizar um estudo para comparar as prevalências de esteatose hepática antes e após a realização de cirurgia bariátrica usando os dados de Cardoso et al.⁷ para cálculo do tamanho amostral mínimo necessário. Os autores observaram que, dos 45 pacientes avaliados, 30 deles possuíam o diagnóstico de esteatose hepática antes da cirurgia, e destes, apenas 5 permaneceram com o diagnóstico após a cirurgia. Por outro lado, dos 15 pacientes sem o diagnóstico de esteatose hepática prévio à cirurgia, todos permaneceram sem este diagnóstico após o procedimento.

Após acessar o PSS Health, no menu superior, clicar em “PROPORÇÕES” e após em “DOIS GRUPOS DEPENDENTES”. O cabeçalho da página mostra o tipo de tabela que precisa ser construída para obtenção dos percentuais necessários para o cálculo do tamanho amostral (Figura 5).

	Depois	
Antes	Sim	Não
Sim	p_a	p_b
Não	p_c	p_d

Figura 5: Estrutura da tabela de contingência necessária para o teste McNemar.

No exemplo de Cardoso et al.⁷, as linhas “Sim” e “Não” na coluna “Antes” são referentes, respectivamente, à presença e à ausência de esteatose hepática antes da cirurgia bariátrica. O mesmo raciocínio será utilizado para as colunas “Sim” e “Não” em “Depois”. Por padrão, a aba ativada será a “TESTAR” (Figura 6), que permite calcular o tamanho de amostra necessário para se atingir um determinado poder desejado no teste McNemar, como no caso do exemplo citado. A aba “PODER” é útil quando o interesse é calcular o poder obtido para um tamanho amostral fixado.

Testar Poder

Hipóteses a serem testadas

$H_0 : \% \text{ com EH no pré e sem no pós} = \% \text{ sem EH no pré e com no pós}$

$H_1 : \% \text{ com EH no pré e sem no pós} \neq \% \text{ sem EH no pré e com no pós}$

Mudar nomes

% de com EH no pré e sem no pós (pb)

55,6

% de sem EH no pré e com no pós (pc)

0,0001

Poder (%)

80

Método utilizado para calcular o teste

Normal

Nível de significância (%)

5

Perdas/ Recusas (%)

10

Figura 6: Informações de entrada para o teste McNemar.

Pode-se utilizar o botão “MUDAR NOMES” do PSS Health para identificar os percentuais $\hat{p}_b$ e $\hat{p}_c$ dentro do contexto de interesse. Na Figura 6 pode-se ver que $\hat{p}_b$ foi descrito como “com EH no pré e sem no pós” e $\hat{p}_c$ como “sem EH no pré e com no pós”. Neste exemplo, os percentuais $\hat{p}_b$ e $\hat{p}_c$ são calculados como:

$$\hat{p}_b = 100 \times \frac{30 - 5}{45} = 100 \times \frac{25}{45} = 55,6\%$$

$$\hat{p}_c = 100 \times \frac{0}{45} = 0\%$$

Como a função do R utilizada pelo PSS Health não aceita percentuais exatamente iguais a zero, pode-se colocar um número muito próximo a zero, como 0,0001% utilizado na Figura 6. Neste exemplo, um nível de 5% de significância está sendo adotado, bem como 80% de poder, método

Normal e aumento de 10% no tamanho amostral devido a perdas ou recusas.

Após a entrada das informações, o resultado do tamanho amostral calculado aparecerá, tal como na Figura 7. O texto sugerido pode ser editado para melhor clareza. No exemplo, sugere-se o seguinte texto final: “Foi calculado um tamanho de amostra de 12 pares para testar se a proporção de pacientes sem esteatose hepática após procedimento e com este diagnóstico prévio é diferente da proporção de pacientes com esteatose hepática após procedimento e sem este diagnóstico prévio (com o acréscimo de 10% para possíveis perdas e recusas este número deve ser 14). O cálculo, baseado no teste assintótico, considerou um poder de 80%, nível de significância de 5%, percentuais de 55,6% de pacientes sem esteatose hepática após procedimento e com este diagnóstico prévio e 0% de pacientes com esteatose hepática após procedimento e sem este diagnóstico prévio (dados de Cardoso et al.⁷). Este cálculo foi realizado por meio da ferramenta PSS Health versão online⁵”.

Tamanho amostral calculado: 12 pares

Sugestão de texto:

Foi calculado um tamanho de amostra de 12 pares para testar se as proporções de *com EH no pré e sem no pós* e *sem EH no pré e com no pós* são diferentes (com o acréscimo de 10% para possíveis perdas e recusas este número deve ser 14). O cálculo, baseado no teste normal, considerou um poder de 80%, nível de significância de 5%, percentuais de 55.6% e 1e-04% de *com EH no pré e sem no pós* e *sem EH no pré e com no pós*, respectivamente (dados de Fulano (1900)). Este cálculo foi realizado por meio da ferramenta PSS Health versão on-line (citação abaixo).

Figura 7: Resultado do cálculo do tamanho amostral para o teste McNemar.

O vídeo “PSS Health para comparação de duas proporções dependentes”¹² demonstra o exemplo apresentado.

Exemplo 4: regressão logística

Considerando que Polat et al.⁸ observaram uma RC de 2,03 para a Procalcitonina (em ng/mL) como fator preditor de dano cardíaco, que ocorreu em 51,1% dos pacientes com pneumonia por COVID, a seguir, será mostrado como obter através do PSS Health qual o número de pacientes necessário para um estudo que deseja avaliar esta relação.

No PSS Health, deve-se selecionar “REGRESSÃO”, e após isso, “LOGÍSTICA”. Como pode-se ver na Figura 8, para o exemplo em específico selecionou-se o tipo de variável independente “CONTÍNUA”. Utilizando o botão “MUDAR NOMES”, colocou-se que o desfecho é “Dano cardíaco” e que a variável preditora é “Procalcitonina”. Além dos dados retirados de Polat et al.⁸, um nível de 5% de significância está sendo adotado, bem como 80% de poder e aumento de 10% no tamanho amostral devido a perdas ou recusas. O tamanho amostral resultante pode ser observado na Figura 9.

Testar Poder Estimar

Hipóteses a serem testadas

$$H_0 : RC = 1 \text{ vs } H_1 : RC \neq 1$$

Qual tipo de variável independente?

☐ Binária ☒ Contínua

Mudar nomes

Razão de chance ?

2,03

% de Dano cardíaco na média de Procalcitonina ?

51,1

Poder (%) ?

80

Nível de significância (%) ?

5

Perdas/ Recusas (%) ?

10

Figura 8: Informações de entrada para regressão logística.

Tamanho amostral calculado: 63

Sugestão de texto:

Foi calculado um tamanho de amostra de 63 sujeitos para testar se a razão de chances para desenvolver *Dano cardíaco* a cada acréscimo de uma unidade em *Procalcitonina* é diferente de 1 (com o acréscimo de 10% para possíveis perdas e recusas este número deve ser 70). O cálculo considerou um poder de 80%, nível de significância de 5%, percentual de *Dano cardíaco* na média de *Procalcitonina* de 51.1% e razão de chances esperada de 2.03 como é referida em Fulano (1900) OU escolha do pesquisador. Este cálculo foi realizado por meio da ferramenta PSS Health versão 0.5.1 (citação abaixo).

Figura 9: Resultado do cálculo do tamanho amostral para a regressão logística.

O vídeo “PSS Health para regressão logística com preditor quantitativo”¹³ demonstra o exemplo apresentado.

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, conseqüentemente, o tipo de cálculo amostral a ser realizado. Como pode ser observado nos exemplos apresentados, o tipo de preditor e de delineamento influenciam diretamente no cálculo do tamanho amostral, mesmo se o desfecho binário 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.* 2020;40(4):247-53.
- Castro SMJ, Mancuso ACB, Camey SA, Leotti VB, Hirakata VN, Borges RB. PSS Health: como calcular tamanho de amostra para estimar média, proporção e correlação. *Clin Biomed Res.* 2021;41(3):267-74.
- Hirakata VN, Mancuso ACB, Castro SMJ, Camey AS, Leotti VB, Borges RB. PSS Health: como calcular tamanho de amostra para testes de comparação de médias de dois grupos. *Clin Biomed Res.* 2022;42(2):198-209.
- R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing* [Internet]. Vienna: R Foundation for Statistical Computing; 2020 [citado em 17 jan 2023]. Disponível em: <https://www.R-project.org/>.
- Borges RB, Azambuja GS, Mancuso ACB, Leotti VB, Hirakata VN, Camey as, et al. PSS Health: Power and Sample Size for Health Researchers [Internet]. Porto Alegre: HCPA; 2020 [citado em 17 jan 2023]. Disponível em: <https://CRAN.R-project.org/package=PSS.Health>
- Bianchi EN, Macedo LR, Maciel ELN, Sá RT, Silva AI, Duque CLC, et al. Prevalência de infecção por SARS-CoV-2 e fatores associados em pessoas privadas de liberdade no Espírito Santo, Brasil. *Cad Saude Publica.* 2022;38(2):e00094721.
- Cardoso DS, Fornari JCS, Menezes VC, Santos MP. Análise do controle da esteatose hepática em pacientes após cirurgia bariátrica. *Research, Society and Development.* 2021;10(14):e581101422364.
- Polat V, Bozcali E, Yasar KK, Karaosmanoglu HK, Akturk IF. Relação entre os sinais de strain do ventrículo direito no eletrocardiograma e níveis de biomarcadores associados à gravidade da pneumonia por covid-19. *Arq Bras Cardiol.* 2021;117(4):728-36.
- Unidade de Bioestatística – DIPE. *PSS Health para comparação de duas proporções independentes* [Internet]. Porto Alegre: HCPA; 2022 [citado em 2 ago 2022]. Vídeo: 6:34 min. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=oH6e1t4-RXw>
- Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd ed. Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates; 1988.
- Unidade de Bioestatística – DIPE. *PSS Health para comparação de três proporções independentes* [Internet]. Porto Alegre: HCPA; 2022 [citado em 2 ago 2022]. Vídeo: 6:44 min. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=ldNW1ctO3uE>
- Unidade de Bioestatística – DIPE. *PSS Health para comparação de duas proporções dependentes* [Internet]. Porto Alegre: HCPA; 2022 [citado em 2 ago 2022]. Vídeo: 8:17 min. Disponível em: https://www.youtube.com/watch?v=c5RvL_LPnOE
- Unidade de Bioestatística – DIPE. *PSS Health para regressão logística com preditor quantitativo* [Internet]. Porto Alegre: HCPA; 2022 [citado em 2 ago 2022]. Vídeo: 2:50 min. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=wPuUns9pRTA>

Recebido: 30 ago, 2022
Aceito: 6 set, 2022