

VITAMIN D IS ASSOCIATED WITH A LOW QUALITY OF LIFE: A PRIMARY CARE STUDY

Juliana Ebling Brondani¹ , Tamires Tolazzi Martins² , Ana Elise Barin² ,
Fabio Vasconcellos Comim³ , Melissa Orlandin Premaor³ 

ABSTRACT

Introduction: Some studies have described impairment in quality of life of vitamin-deficient subjects. However, little is known about this association in primary care. This study aimed to evaluate the association between vitamin D deficiency and quality of life in postmenopausal women attending primary care in the municipality of Santa Maria – Brazil.

Methods: A cross-sectional study was carried out with postmenopausal women over 55 years of age, accompanied in primary care, from March to August 2014. These women were randomly selected among the participants of a cohort study in the municipality of Santa Maria – Brazil. Data were collected through a standardized questionnaire, quality of life was assessed using the Short Form-36 Health Survey (SF-36), and 25-hydroxyvitamin D were measured using the ALPCO® ELISA method.

Results: Of the total of 78 studied women, 11.54% had vitamin D deficiency. Women with vitamin D deficiency had a poorer quality of life assessed by SF-36. In the regression analysis, both vitamin D deficiency and falls were independently associated with a lower physical component of the SF-36.

Conclusion: Vitamin D deficiency is associated with poorer quality of life in the studied postmenopausal women.

Keywords: *Vitamina D deficiency; Postmenopausal; Quality of life; SF-36; Primary health care*

Clin Biomed Res. 2023;43(1):1-8

1 Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Universidade Federal de Santa Maria. Santa Maria, RS, Brasil.

2 Grupo de Pesquisas em Doenças Osteometabólicas Crônicas, Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal de Santa Maria. Santa Maria, RS, Brasil.

3 Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, MG, Brasil.

Corresponding author:

Melissa Orlandin Premaor
melissa.premaor@ebserh.gov.br
Departamento de Clínica Médica,
Universidade Federal de Minas Gerais
Avenida Professor Alfredo Balena,
190 – sala 246
31270-901, Belo Horizonte, MG, Brasil.

INTRODUCTION

Described as a steroid hormone¹⁻³, vitamin D presents its classic actions in bone metabolism. Its main actions are on calcium and phosphorus homeostasis; however, the vitamin D receptor is found in almost all human tissues². Its deficiency may cause secondary hyperparathyroidism with loss of bone mass and consequent development of osteopenia and osteoporosis³. Low serum levels of 25(OH)D have been associated with bone fractures and falls¹⁻³. Moreover, studies conducted in the last couple of decades have described associations between low serum levels of 25(OH)D and diseases that were not classically associated with bone metabolism. There is enough evidence to link vitamin D deficiency with a high prevalence of cancer, impaired immunity, and metabolic syndrome¹⁻³. Besides, vitamin D deficiency appears to be associated with unfavorable outcomes¹⁻³. Subjects with breast cancer, colon cancer, or prostate cancer who have vitamin D deficiency have the worst prognosis³. An excess of mortality associated with low levels of 25(OH)D has been described in observational studies³.

Despite the mechanisms of action of vitamin D and its association with a range of serious diseases suggesting that vitamin D deficiency may be associated with poorer health-related quality of life (HRQoL), only a few studies have evaluated this issue⁴⁻⁷. Although these studies have shown an overall association between low serum levels of 25(OH)D and low HRQoL, they mainly included subjects with comorbidities or subjects recruited in the tertiary setting. In this context, little is known about the association between vitamin D deficiency and the HRQoL in primary care. This study aimed to

evaluate the association between vitamin D deficiency and the HRQoL in postmenopausal women attending the primary care of the municipality of Santa Maria – Brazil.

METHODS

Settings

The study was designed as a cross-sectional study nested in a cohort study⁸ at the municipality of Santa Maria, located in southern Brazil. The primary cohort study included 1,057 postmenopausal women over 55 years of age who attended the primary care of the municipality. For this sub-study, women were randomly selected among 1057 recruited. The sample size was calculated expecting a difference of 10 points in the HRQoL score between women with and without vitamin D deficiency, a standard deviation of 12 points, an alpha error of 0.05%, and a power of 90%. The estimated number of patients that should be included in the study was 62. This study was approved by the Ethics Committee of the Federal University of Santa Maria (CAAE 11166012.6.0000.5346). Informed consent was obtained from all participants.

Measurements

A standardized questionnaire translated into Portuguese was applied by our research time with the permission of researchers from The Global Longitudinal Study Osteoporosis (GLOW) and The Center for Outcomes Research, University of Massachusetts Medical School (<http://www.outcomes-umassmed.org/GLOW/default.aspx>)⁹. HRQoL was assessed through the Short Form-36 Health Survey (SF-36) (license number QM016471), which comprises 36 questions that evaluate the quality of life in two domains: physical component (physical functioning, role-physical, bodily pain, and general health) and mental component (vitality, social functioning, role-emotional, and mental health)¹⁰. Weight and height were measured according to the recommendations of the World Health Organization (WHO)¹¹. The physical activity of the women participating in the study was evaluated by the weekly frequency scale Baecke questionnaire¹². All fractures were confirmed by X-ray verification

or medical report. Major fractures were those located in the femur, humerus, wrist, or clinical vertebral, and that occurred after 45 years⁸. The risk of fractures was calculated using the Fracture Risk Assessment Tool (FRAX® – WHO, <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=55>) without the addition of the bone mineral density value (BMD). Serum levels of total 25(OH)vitamin D [25 (OH) D] were evaluated by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) (ALPCO, Salem, MA, USA). Intra-assay coefficient of variation was 4.8% (PTH – serum). All tests were done according to the manufacturer's instructions. Serum levels of albumin, total calcium, phosphorus, and creatinine were measured using the standardized methods on the Cobas MIRA® automated analyzer (Roche Diagnostic, Basel, Switzerland).

Statistical analysis

Data are described as prevalence rate (%) or mean and standard deviation. Vitamin D deficiency was considered present in those women who presented a 25(OH)D serum level lower than 20 ng/mL. Student's t-test, Fisher's exact test, and Mann-Whitney U were used to find possible differences between groups with and without vitamin D deficiency. Univariate linear regression analysis was used to evaluate potential factors associated with HRQoL. Multiple linear regression analysis models were used to determine the factors independently associated with HRQoL. All variables that had a p-value less than 0.1 entered the model. The two-tailed p-value less than 0.05 was considered significant. Analyses were performed using the IBM SPSS statistical software (version 19 for Windows, Armonk, NY, USA).

RESULTS

The main characteristics of the study participants are shown in Table 1. Of the 84 women recruited, only 78 completed the SF36 questionnaire. Women with vitamin D deficiency used calcium supplementation less frequently than women without vitamin D deficiency. There was a trend towards more hospital admissions in women with vitamin D deficiency.

Table 1: Characteristics of the studied women.

	Without vitamin D deficiency n = 69	With vitamin D deficiency n = 9	p-value
<i>Demographic parameters</i>			
Age	69.0 (7.6)	73.7 (8.5)	0.474*
BMI ^a	29.5 (5.8)	27.1 (5.5)	0.237*
Education > 8 years	33.8%	4.5%	0.258**
Health insurance	55.9%	55.6%	1.0**

Continua...

Tabela 1: Continuação.

	Without vitamin D deficiency n = 69	With vitamin D deficiency n = 9	p-value
<i>Clinical parameters</i>			
Smoking	10.6%	11.1%	1.0**
Alcohol abuse	0	0	NA
Baecke – physical activity ^b	2.4 (0.5)	2.18 (0.6)	0.131*
Comorbidity ^c	66.7%	85.7%	0.421**
Hospital admission in the last year	15.9%	44.4%	0.063**
Vitamin D supplement use	16.2%	33.3%	0.352*
Calcium supplement use	25.0%	11.7%	0.018**
Falls in the last year	33.3%	44.4%	0.711**
Major fracture			
FRAX score – major fracture risk	6.5 (4.7)	12.0 (9.6)	0.187***
FRAX score – hip fracture risk	2.3 (2.8)	6.8 (8.3)	0.403***
<i>Biochemical parameters</i>			
Calcium	8.1 (1.4)	7.4 (1.1)	0.196*
Phosphorus	3.6 (1.1)	2.9 (1.0)	0.080*
Albumin	4.5 (0.8)	4.5 (0.9)	0.823*
Creatinine	0.7 (0.2)	0.8 (0.1)	0.447*
PTH	21.1 (21.5)	21.8 (18.2)	0.557***

^a Body mass index; ^b Baecke score of physical activity in exercise and laser; ^c At least one of the following: asthma, COPD, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, heart failure, systemic arterial hypertension, ischemic heart disease, Parkinson's disease, cancer, or diabetes.

* Calculated by Student's t-test; ** Calculated by Fisher's exact test; *** Calculated by the Mann-Whitney U test.

Table 2 and Figure 1 display the HRQoL of the women studied. Women with vitamin D deficiency presented a lower quality of life than those without vitamin D deficiency. Further, the summary of the physical component of quality of life was lower in women with vitamin D deficiency compared to those without it [mean (SD) 47.62 (8.5) vs. 39.56 (10.4),

p = 0.023, respectively], Figure 1. There was no difference in the mental component summary between the groups [mean (SD) 53.53 (12.6) vs. 52.01 (10.1), p = 0.713, respectively]. Women with vitamin D deficiency also had a lower total functional capacity (physical functioning) and worse performance in the emotional aspects (role-emotional), Table 2.

Table 2: Health-related quality of life of the studied women.

	Without vitamin D deficiency n = 69	With vitamin D deficiency n = 9	p-value
<i>Physical health</i>			
Physical functioning	46.05 (8.9)	37.55 (13.7)	0.014*
Role-physical	48.03 (11.5)	39.83 (14.5)	0.084*
Bodily pain	43.34 (11.1)	35.79 (8.3)	0.067*
General health	52.59 (10.2)	46.76 (13.3)	0.145*
<i>Mental health</i>			
Vitality	54.05 (11.4)	49.63 (12.8)	0.308*
Social functioning	51.72 (10.0)	44.81 (12.0)	0.074*
Role-emotional	50.65 (10.3)	41.74 (14.4)	0.040*
Mental health	46.48 (11.3)	44.41 (15.1)	0.639*

* Calculated by Student's t-test.

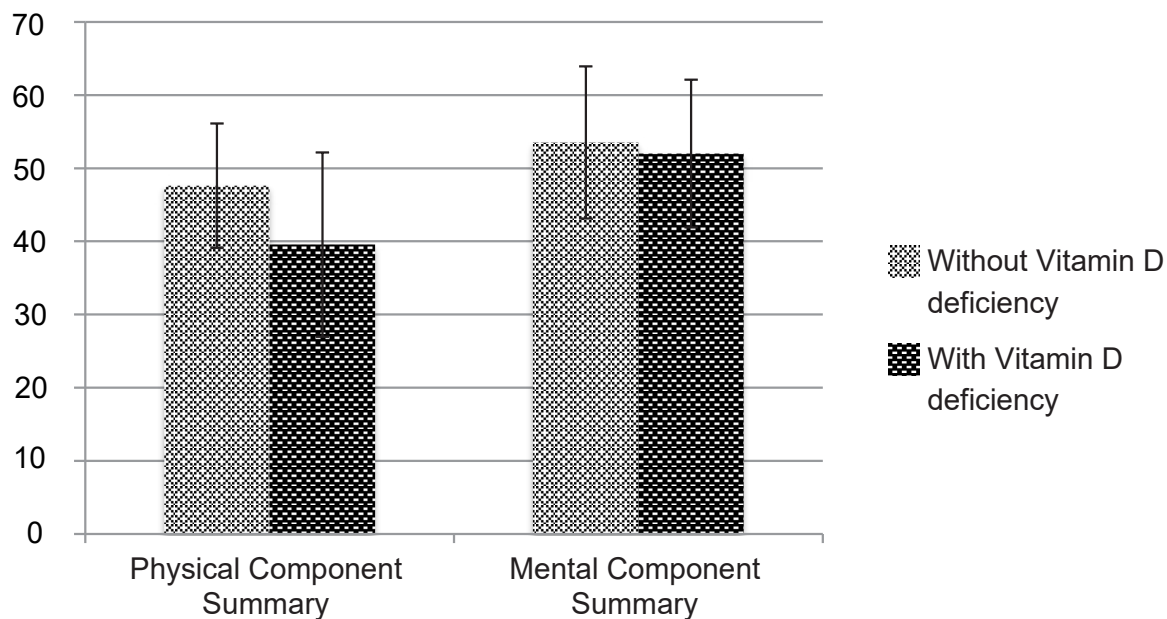


Figure 1: Summary of the physical and mental components of quality of life in the studied women.

*The p-value, calculated by the Student's t-test, for the Physical Component Summary was < 0.05.

The univariate analysis for the summary of the physical and mental component of the HRQoL in the studied women is described in the supplementary material, tables 1S and 2S. In the multivariate analysis

for the summary of the physical component of quality of life, only vitamin D deficiency and falls in the last year were independently associated with a lower score (Table 3).

Table 3: Multivariate analysis of the factors associated with the physical component summary of health-related quality of life in the studied women.

	B	Standard Error	Beta	p-value
Vitamin d deficiency	-11.707	3.291	-0.385	0.001
BMI	-0.345	0.173	-0.212	0.051
Major fracture	-3.694	1.947	-0.205	0.063
Falls in the last year	-6.534	2.022	-0.342	0.002

Calculated by linear regression, backward. Dependent variable: summary of the physical component of quality of life. The following variables were included in the model: vitamin D deficiency, major fracture, serum phosphorus levels, use of calcium supplementation, hospitalization, body mass index (BMI), age, presence of comorbidity, schooling > 8 years, Baecke score of physical activity, and falls in the last year. The following variables remained in the model: vitamin D deficiency, BMI, major fracture, and falls in the previous year.

DISCUSSION

We observed a worse HRQoL in women with vitamin D deficiency when compared to non-deficient women. Further, vitamin D deficiency and falls had a negative impact on the physical domain of quality of life, i. e., both factors were independently associated with the decrease in the quality of life in these women.

There are few studies evaluating the association between vitamin D deficiency and HRQoL in primary settings or healthy populations. Furthermore, most of the studies that evaluated this association were performed in tertiary care patients^{13,14}.

Few studies have evaluated the association between vitamin D deficiency and HRQoL in the general population^{7,15}. The Longitudinal Ageing Study Amsterdam study examined the association between HRQoL measured by the Short Form-12 Health Survey (SF-12) and vitamin D deficiency (defined as values below 20 ng/mL) and found that subjects with vitamin D deficiency had worse scores on the physical component of HRQoL. In contrast, the Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES V) conducted in Korea from 2007 to 2012 found no differences in the EQ-5D mobility, self-care, usual activities, and pain/discomfort domains in adults

(age between 20 and 49 years) with and without vitamin deficiency¹⁵. In this research, the cut-off point for vitamin D deficiency was higher than ours (30 ng/mL)¹⁵.

Different studies in different research settings have found different prevalences of vitamin D deficiency¹⁶. Our study, performed in the primary care of a tropical country, observed a frequency of 11.54% of vitamin D deficiency. This finding is in agreement with data from the recent large multicountry multicenter study, VITamin D and OmegA-3 Trial-VITAL, a clinical trial with 26,871 subjects that evaluated the effects of vitamin D supplementation on primary cancer prevention. It observed that only 12.7% of the participants had vitamin D deficiency (25(OH)D < 20ng/ml)¹⁷.

The association between falls and poorer HRQoL in the individuals studied suggests that this poorer quality of life may be part of the fragility syndrome¹⁸. Furthermore, the association between falls and worse quality of life has been reported in several studies^{18,19}, as was the association between falls and vitamin D deficiency^{1,3,20}. In our study, both variables were associated with a worse physical component of HRQoL assessed by SF-36.

Our study has some limitations. The cross-sectional nature of the study does not allow us to evaluate whether vitamin D deficiency has any causal relationship with HRQoL or if it is only a marker of it. Moreover, the frequency of vitamin D deficiency was lower than expected, and this small number of patients might not have been able to detect some associations described in the literature, such as the association between vitamin D deficiency and the mental component of the SF-36. Although we calculated the sample size a priori, we believe that a study with a greater number of participants would be desirable to explore

other possible associations and covariate variables. Nevertheless, for funding and logistical reasons, we were unable to recruit a much larger sample than calculated. On the other hand, our study also has some strengths; it was carried out in a primary care setting, facilitating its generalization to this setting. Further, the original study cohort is representative of the Brazilian population attending primary care, which also facilitates the out study generalization. Besides, this is one of the few studies to evaluate the association between HRQoL and vitamin D deficiency in Latin America.

In conclusion, our results show an association between low HRQoL and vitamin D deficiency in postmenopausal women attending primary care. Studies evaluating whether this association has a causal relationship or whether vitamin D deficiency is only a marker of poor quality of life need to be conducted. Better evidence on the effects of vitamin D supplementation and improvement of HRQoL needs to be sought. Similarly, studies evaluating the use of the 25(OH)D serum levels as a marker of poor HRQoL or even fragility syndrome need to be performed.

Acknowledgments

This study was supported by grants from the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (#472211/2013-7 and #307057/2013-5). The first author received support from the Coordenação de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Conflicts of Interest

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Premaor MO, Furlanetto TW. Hipovitaminose D em adultos: entendendo melhor a apresentação de uma velha doença. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006;50(1):25-37.
2. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(3):353-73.
3. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(1):50-60.
4. Brunner RL, Cochrane B, Jackson RD, Larson J, Lewis C, Limacher M, et al. Calcium, vitamin D supplementation, and physical function in the Women's Health Initiative. *J Am Diet Assoc*. 2008;108(9):1472-9.
5. Hoffmann MR, Senior PA, Mager DR. Vitamin D supplementation and health-related quality of life: a systematic review of the literature. *J Acad Nutr Diet*. 2015;115(3):406-18.
6. Castro FD, Magalhaes J, Carvalho PB, Moreira MJ, Mota P, Cotter J. Lower levels of vitamin D correlate with clinical disease activity and quality of life in inflammatory bowel disease. *Arq Gastroenterol*. 2015;52(4):260-5.
7. Rafiq R, Swart KMA, van Schoor NM, Deeg DJ, Lips P, de Jongh RT. Associations of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations with quality of life and self-rated health in an older population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(9):3136-43.
8. Copês RM, Comim FV, Langer FW, Codevilla AAS, Sartori GR, Oliveira C, et al. Obesity and fractures in postmenopausal women: a primary-care cross-sectional study at Santa Maria, Brazil. *J Clin Densitom*. 2015;18(2):165-71.
9. Hooven FH, Adachi JD, Adami S, Boonen S, Compston J, Cooper C, et al. The Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW): rationale and study design. *Osteoporos Int*. 2009;20(7):1107-16.
10. Ware JE Jr, Gandek B. Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *J Clin Epidemiol*. 1998;51(11):903-12.

11. World Health Organization. Part 3: Training & Practical Guides. In: World Health Organization. *The WHO STEPS Surveillance Manual*; WHO STEPwise approach to chronic disease risk-factor surveillance. Geneva: WHO; 2008.
12. Simões AMO. *Reprodutibilidade e validade do questionário de atividade física habitual de Baecke modificado em idosos saudáveis* [master's thesis]. São Paulo: Universidade Nove de Julho; 2009.
13. Basaran S, Guzel R, Coskun-Benlidayi I, Guler-Uysal F. Vitamin D status: effects on quality of life in osteoporosis among Turkish women. *Qual Life Res*. 2007;16(9):1491-9.
14. Ecemis GC, Atmaca A. Quality of life is impaired not only in vitamin D deficient but also in vitamin D-insufficient pre-menopausal women. *J Endocrinol Invest*. 2013;36(8):622-7.
15. Kim JS, Choi YE, Baek JK, Cho HJ, Kim YS. The association between vitamin D and health-related quality of life in Korean adults. *Korean J Fam Med*. 2016;37(4):221-7.
16. van Schoor N, Lips P. Global overview of vitamin D status. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46(4):845-70.
17. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2019;380(1):33-44.
18. Boyé NDA, Mattace-Raso FUS, Van Lieshout EMM, Hartholt KA, Van Beeck EF, Van der Cammen TJM. Physical performance and quality of life in single and recurrent fallers: data from the Improving Medication Prescribing to Reduce Risk of Falls study. *Geriatr Gerontol Int*. 2015;15(3):350-5.
19. Puts MTE, Toubasi S, Atkinson E, Ayala AP, Andrew M, Ashe MC, et al. Interventions to prevent or reduce the level of frailty in community-dwelling older adults: a protocol for a scoping review of the literature and international policies. *BMJ Open*. 2016;6:e010959.
20. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(2):471-8.

Received: Feb 1, 2022

Accepted: Sep 13, 2022

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Table 1S: Univariate analysis of factors associated with the physical component summary of health-related quality of life in the studied women.

	B	Standard error	Beta	p-value
Age	-0.230	0.136	-0.180	0.094
BMI ^a	-0.400	0.165	-0.274	0.100
Education > 8 years	4.646	1.738	0.280	0.009
Health insurance	1.529	2.019	0.082	0.451
Smoking	0.515	1.610	0.034	0.750
Alcohol abuse	-0.510	2.488	-0.022	0.838
Baecke – physical activity ^b	4.966	2.071	0.250	0.019
Comorbidity ^c	-5.029	2.137	-0.251	0.021
Hospital admission in the last year	-1.35	1.74	-0.08	0.439
Vitamin D supplement use	0.327	1.274	0.028	0.798
Calcium Supplement use	1.375	1.179	0.125	0.247
Falls in the last year	-6.683	1.931	-0.350	0.001
Major fracture	-4.200	1.918	-0.232	0.030
Calcium	0.962	0.757	0.136	0.207
Phosphorus	0.991	0.961	0.110	0.305
Albumin	1.214	1.158	0.112	0.297
Creatinine	4.520	4.656	0.104	0.334
PTH	-0.011	0.136	-0.027	0.823
Vitamin D deficiency	-8.053	3.462	-0.268	0.023

^a Body mass index; ^b Baecke score of physical activity in exercise and leisure; ^c At least one of the following: asthma, COPD, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, heart failure, systemic arterial hypertension, ischemic heart disease, Parkinson's disease, cancer, or diabetes.

Calculated by univariate linear regression.

Table 2S: Univariate analysis of factors associated with the mental component of health-related quality of life in the studied women.

	B	Standard Error	Beta	p-value
Age	0.176	0.155	0.123	0.254
BMI ^a	-0.162	0.193	-0.091	0.403
Education > 8 years	0.279	2.038	0.015	0.892
Health insurance	3.836	2.247	0.182	0.091
Smoking	-1.461	1.805	-0.087	0.420
Alcohol abuse	-0.857	2.799	-0.033	0.760
Baecke – physical activity ^b	1.619	2.071	0.073	0.502
Comorbidity ^c	-3.083	2.453	-0.137	0.212
Hospital admission in the last year	-2.888	1.939	-0.159	0.140
Vitamin D supplement use	-2.397	1.382	0.185	0.086
Calcium Supplement use	0.238	1.310	0.020	0.856
Falls in the last year	-5.595	2.239	-0.260	0.014
Major fracture	-0.390	2.217	-0.019	0.861
Calcium	0.614	0.857	0.077	0.476

Continua...

Tabela 2S: Continuação.

	B	Standard Error	Beta	p-value
Phosphorus	-0.639	1.085	-0.063	0.558
Albumin	-1.448	1.302	-0.119	0.269
Creatinine	6.855	5.214	0.140	0.192
PTH	-0.020	0.057	-0.042	0.725
Vitamin D deficiency	1.521	4.125	0.044	0.713

^a Body mass index; ^b Baecke score of physical activity in exercise and leisure; ^c At least one of the following: asthma, COPD, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, heart failure, systemic arterial hypertension, ischemic heart disease, Parkinson's disease, cancer, or diabetes.

Calculated by univariate linear regression.

In the multiple linear regression analysis, mode backward, we included vitamin D use, health plan, and falls in the last year. Remained in the model only the variable falls in the previous year.

HOSPITAL MORTALITY RATES BETWEEN 2015 AND 2022: A COMPARISON BETWEEN THE PRE-PANDEMIC AND PANDEMIC PERIOD SHOWS THAT COVID-19 IS A CRITICAL HEALTH PROBLEM

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

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 caused 6.2 million deaths in the world. The present study aims to evaluate hospital mortality rates from 2015 to 2022, to compare the pre and during the pandemic period.

Methods: The study was carried out in a private hospital in southern Brazil. 174,013 hospital discharges between January 2015 and March 2022 were analyzed. Pearson's chi-squared test was performed to evaluate the mortality rate by year. Differences between mortality rates before and during the pandemic was tested with Student's t-test. *P*-values < 0.05 for all tests were considered significant.

Results: Mortality rates were 2.29% in 2015; 2.37% in 2016; 2.25% in 2017; 2.31% in 2018; 2.46% in 2019; 3.45% in 2020; 3.58% in 2021 and 2.77% in 2022 (*p* < 0.01). The mortality for 2020 and 2021 was higher than in the other years (3.50% ± 0.14 vs 2.34% ± 0.05; *p* < 0.01).

Conclusion: The mortality rates were significantly higher in the years 2020 and 2021, demonstrating that COVID-19 is a critical health problem.

Keywords: COVID-19; Pandemic; Mortality; Southern Brazil

Clin Biomed Res. 2023;43(1):9-13

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
Hospital Moinho de Ventos
Rua Tiradentes, 333, 13º andar
90560-030, Porto Alegre, RS, Brasil.

INTRODUCTION

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic spread rapidly and this scenario is concerning worldwide with more than 515 million cases and 6.2 million deaths¹. Brazil is the Latin American country with the largest number of deaths due to COVID-19 recording more than 30 million cases and 660,000 deaths².

The epidemiological evaluation of COVID-19 is pivotal to understanding the pandemic profile and the hospital status resulting from the demand generated for health services. The first and second waves of the pandemic were essential for establishing the fast spread of SARS-CoV-2 in Brazil^{3,4}, which culminated in an overload on health systems, whether public or private⁵⁻⁹.

Assessing the mortality outcome is important for a better understanding of the impact of the pandemic in the hospital context^{9,10}. Therefore, the present study aims to evaluate hospital mortality rates from January 2015 to March 2022 in southern Brazil, as well as to compare rates in the pre-pandemic and during the pandemic period.

METHODS

This was a retrospective longitudinal study carried out in Brazil, in the city of Porto Alegre, at the Hospital Moinhos de Vento. This study was approved by the Institutional Review Board of the National Health Council of Brazil (approval number 4.497.118). The study analyzed data from hospital records of 174,013 hospital discharges between January 2015 and March 2022. Pearson's chi-squared test was performed to evaluate the mortality rate by year. Differences between mortality rates before and during the pandemic

was tested with Student's t-test. P -values < 0.05 for all tests were considered significant. SPSS, Version 23.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), and R software (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; <http://www.R-project.org>) were used for data analysis.

Phylogenetic data of SARS-CoV-2 variants from Brazil, including phylodynamics and phylogeography were collected from the GISAID platform (<https://www.gisaid.org/phylogenetics/brazil/>). These data are updated by Fundação Oswaldo Cruz with 3,988 SARS-CoV-2 genomes collected between March 2020 and May 2022. The method used is the Bayesian, with Monte Carlo Markov Chains.

RESULTS AND DISCUSSION

A total of 4,551 deaths were identified in 174,013 recorded hospital discharges (2.61%). Mortality

rates were 2.29% ($n = 507/22,138$) in 2015; 2.37% ($n = 536/22,609$) in 2016; 2.25% ($n = 521/23,156$) in 2017; 2.31% ($n = 582/25,178$) in 2018; 2.46% ($n = 646/26,237$) in 2019; 3.45% ($n = 703/20,390$) in 2020; 3.58% ($n = 794/24,093$) in 2021 and 2.77% ($n = 262/10,212$) in 2022 (Figure 1). The mortality rates for 2020 and 2021 were significantly higher than the other years evaluated ($p < 0.01$). In a comparison between the mortality rates during and before the pandemic period, we observed that there was a significant increase from March 2020 to March 2022 compared to the previous months from January 2015 to February 2020 ($3.50\% \pm 0.14$ vs $2.34\% \pm 0.05$; $p < 0.01$). Month-to-month mortality rates with the pandemic waves highlighted are shown in Figure 2, with emphasis on the first wave (first variants, e.g. Alpha, Beta, and other), second (Gamma and Delta), and third (Omicron). In addition, Table 1 shows the hospital mortality rates for each month evaluated.

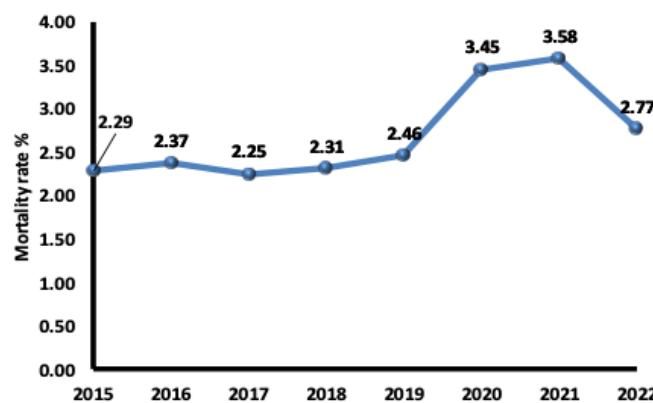


Figure 1: Hospital mortality rates between the years 2015 and 2022 in a private hospital from southern Brazil.

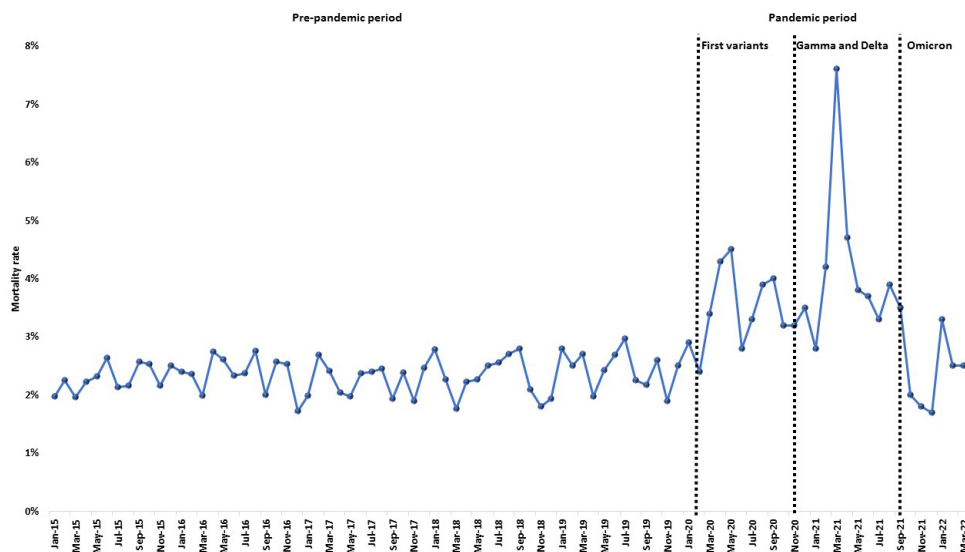


Figure 2: Monthly hospital mortality rates between 2015 and 2022 in a private hospital from southern Brazil. Pandemic waves are highlighted by vertical dashed lines.

Table 1: Hospital mortality rate in a private hospital from southern Brazil, pandemic months are highlighted in yellow.

Jan-15	1.97%	Jan-17	1.99%	Jan-19	2.80%	Jan-21	2.80%
Feb-15	2.25%	Feb-17	2.69%	Feb-19	2.50%	Feb-21	4.20%
Mar-15	1.96%	Mar-17	2.41%	Mar-19	2.70%	Mar-21	7.60%
Apr-15	2.23%	Apr-17	2.04%	Apr-19	1.98%	Apr-21	4.70%
May-15	2.32%	May-17	1.98%	May-19	2.43%	May-21	3.80%
Jun-15	2.64%	Jun-17	2.37%	Jun-19	2.69%	Jun-21	3.70%
Jul-15	2.13%	Jul-17	2.40%	Jul-19	2.97%	Jul-21	3.30%
Aug-15	2.16%	Aug-17	2.45%	Aug-19	2.26%	Aug-21	3.90%
Sep-15	2.57%	Sep-17	1.94%	Sep-19	2.17%	Sep-21	3.50%
Oct-15	2.53%	Oct-17	2.39%	Oct-19	2.60%	Oct-21	2.00%
Nov-15	2.16%	Nov-17	1.89%	Nov-19	1.90%	Nov-21	1.80%
Dec-15	2.51%	Dec-17	2.46%	Dec-19	2.50%	Dec-21	1.70%
Jan-16	2.40%	Jan-18	2.78%	Jan-20	2.90%	Jan-22	3.30%
Feb-16	2.36%	Feb-18	2.27%	Feb-20	2.40%	Feb-22	2.50%
Mar-16	1.99%	Mar-18	1.77%	Mar-20	3.40%	Mar-22	2.50%
Apr-16	2.74%	Apr-18	2.23%	Apr-20	4.30%	-	-
May-16	2.61%	May-18	2.27%	May-20	4.50%	-	-
Jun-16	2.33%	Jun-18	2.50%	Jun-20	2.80%	-	-
Jul-16	2.37%	Jul-18	2.56%	Jul-20	3.30%	-	-
Aug-16	2.76%	Aug-18	2.70%	Aug-20	3.90%	-	-
Sep-16	2.00%	Sep-18	2.80%	Sep-20	4.00%	-	-
Oct-16	2.57%	Oct-18	2.10%	Oct-20	3.20%	-	-
Nov-16	2.53%	Nov-18	1.80%	Nov-20	3.20%	-	-
Dec-16	1.72%	Dec-18	1.94%	Dec-20	3.50%	-	-

In the present study, we identified that mortality rates detected in 2020 and 2021 were higher than in the other years evaluated. Mortality rates increased significantly for the period from March 2020 to March 2022. The critical points for mortality rates were in the first wave (between March and September 2020), the second (between November 2020 and September 2021), and the third (October 2021 and March 2022) (Figure 2). The first wave of COVID-19 cases peaked between July and November 2020, causing an Intensive Care Unit (ICU) occupancy rate of $79.1\% \pm 5.6\%$. The second wave, presented a critical period of cases between December 2020 and June 2021, with an emphasis on March 2021. This wave was critical for the hospital's health system, reaching an average of $91.6\% \pm 3.1\%$ of ICU occupancy rate. Finally, the third wave presented the concentration of cases and deaths in the first quarter of 2022 with an ICU occupancy rate of $81.0\% \pm 4.3\%$.

The COVID-19 pandemic in Brazil was characterized by the co-circulation of multiple variants as a consequence of different independent introduction events occurring through time. The rapid spread

of Gamma and Delta was also mirrored by a large increase in the number of hospitalizations and deaths¹¹.

The mortality rates for the first wave caused by the first variants (e.g. Alpha, Beta, and others) peaked between July and September 2020. The second wave, leveraged by the Gamma and later by the Delta, presented a critical period of mortality between December 2020 and September 2021, mainly in March 2021. Finally, the third wave caused by the Omicron presented the concentration of deaths between January and March 2022. The rapid spread of multiple variants was also mirrored by a large increase in the number of cases and deaths. The co-circulation of variants in Brazil, evaluated by phylodynamic (Figure 3A) and phylogeographic methods, reinforces the periods of pandemic waves observed in the present study (Figure 3B). This in turn reinforces that, due to the emergence of variants that appear to induce a substantial evasion against neutralizing antibody response, it is important to strengthen genomic effort within the country and how vaccination remains a critical process to protect the vulnerable population, still at risk of infection and death¹¹.

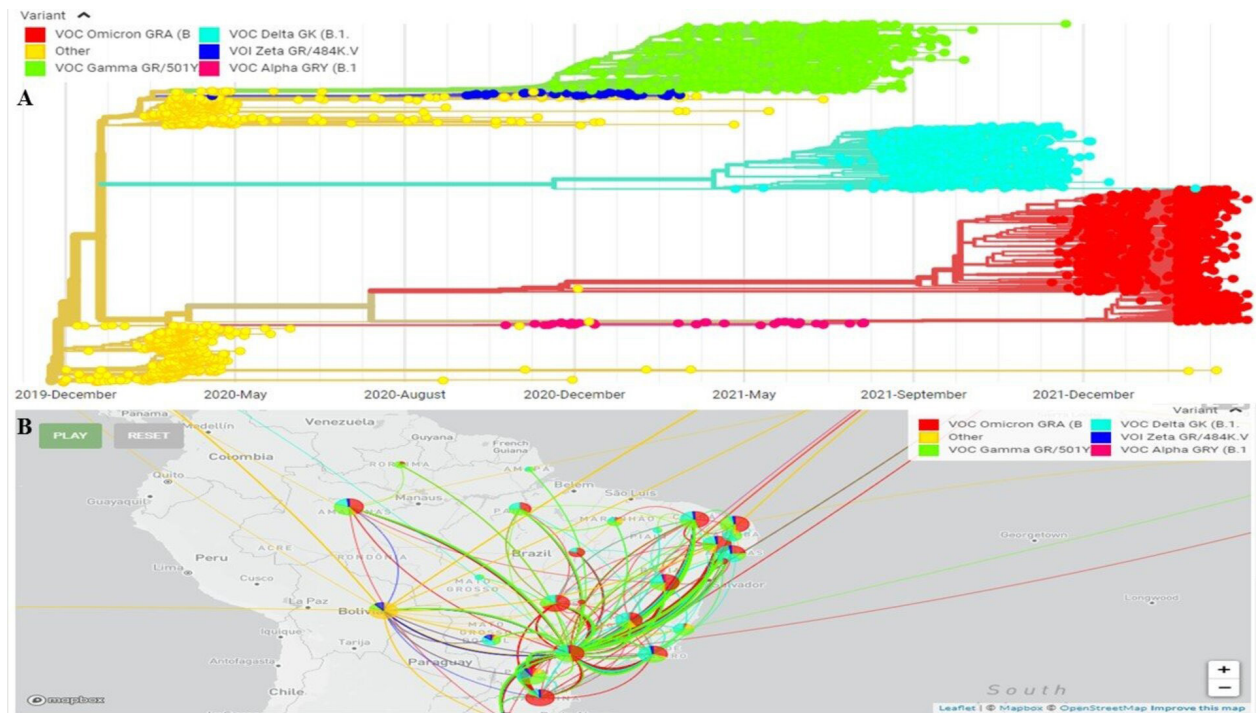


Figure 3: A: Molecular evolution of SARS-COV-2 variants in Brazil; B: Phylogeography of SARS-CoV-2 variants in Brazil. Data extracted from GISAID (Global Initiative on Sharing All Influenza Data; Available in <<https://www.gisaid.org/phylogenetics/brazil/>> Accessed in June 06, 2022).

Festive events in Brazil such as Christmas and New Year 2020 and 2021 had an impact on the COVID-19 pandemic waves. This can be seen in our study, where the highest mortality rates occurred in periods underlying these events. Vaccination in Brazil started on January 17, 2021, which resulted in a substantial drop in the mortality rate after May 2021. However, in early 2022, the appearance of the omicron variant was responsible for the increased mortality rates, but more lightly when compared to the peak of 2021 (mainly March 2021).

A high number of patients required intensive care at the same time leading to an elevated risk of collapsing the health care systems. Until effective and specific treatments are available, supportive measures are a primary factor for critically ill patients. Providing such care at a high-quality level for the large number of patients to be treated is a major challenge for all healthcare systems in the world¹²⁻¹⁵.

This study has some limitations. First, the study population only included patients within the Rio Grande do Sul state. Second, the data were collected from the electronic health record database. This precluded the

level of detail possible with a manual medical record review. However, the present study showed important mortality rates during the pandemic period, allowing the conclusion that COVID-19 is a critical health problem.

Compliance with ethical standards

All participants signed an informed consent form and this study was approved by the Institutional Review Board of the National Health Council of Brazil (approval number 4.497.118).

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.

Data availability statement

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

REFERENCES

1. John Hopkins University & Medicine. *Coronavirus Resource Center* [Internet]. Baltimore: JHU; [cited 2022 Jun 6]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
2. Brasil. Ministério da Saúde. *Painel Coronavírus* [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; [cited 2022 Jun 6]. Available from: <https://covid.saude.gov.br/>
3. Wolf JM, Streck AF, Fonseca A, Ikuta N, Simon D, Lunge VR. Dissemination and evolution of SARS-CoV-2 in the early pandemic phase in South America. *J Med Virol*. 2021;93(7):4496-507.
4. Wolf JM, Kipper D, Borges GR, Streck AF, Lunge VR. Temporal spread and evolution of SARS-CoV-2 in the second pandemic wave in Brazil. *J Med Virol*. 2022;94(3):926-36.
5. Vasconcelos AMN, Ishitani L, Abreu DMX, França E. Covid adult mortality in Brazil: an analysis of multiple causes of death. *Front Public Health*. 2022;9:788932.
6. COVID-19 Excess Mortality Collaborators. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020-21. *Lancet*. 2022;399(10334):1513-36.
7. Strålin K, Wahlström E, Walther S, Bennet-Bark AM, Heurgren M, Lindén T, et al. Mortality in hospitalized COVID-19 patients was associated with the COVID-19 admission rate during the first year of the pandemic in Sweden. *Infect Dis (Lond)*. 2022;54(2):145-51.
8. Phillips MC, Sarff L, Banerjee J, Coffey C, Holtom P, Meurer S, et al. Effect of mortality from COVID-19 on inpatient outcomes. *J Med Virol*. 2022;94(1):318-26.
9. Zeiser FA, Donida B, Costa CA, Ramos GO, Scherer JN, Barcellos NT, et al. First and second COVID-19 waves in Brazil: a cross-sectional study of patients' characteristics related to hospitalization and in-hospital mortality. *Lancet Reg Health Am*. 2022;6:100107.
10. Adamoski D, Baura VA, Rodrigues AC, Royer CA, Aoki MN, Tschá MK, et al. SARS-CoV-2 Delta and Omicron variants surge in Curitiba, Southern Brazil, and its impact on overall COVID-19 lethality. *Viruses*. 2022;14(4):809.
11. Alcantara LCJ, Nogueira E, Shuab G, Tosta S, Fristch H, Pimentel V, et al. SARS-CoV-2 epidemic in Brazil: how the displacement of variants has driven distinct epidemic waves. *Virus Res*. 2022;315:198785.
12. Rokadiya S, Gil E, Stubbs C, Bell D, Herbert R. COVID-19: outcomes of patients with confirmed COVID-19 re-admitted to hospital. *J Infect*. 2020;81(3):e18-9.
13. 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.
14. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, et al. Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in intensive care units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med*. 2020;180(10):1345-55.
15. Peixoto SG, Wolf JM, Glaeser AB, Maccari JG, Nasi LA. Longer length of stay, days between discharge/first readmission, and pulmonary involvement $\geq 50\%$ increase prevalence of admissions in ICU in unplanned readmissions after COVID-19 hospitalizations. *J Med Virol*. 2022;94(8):3750-6.

Received: June 7, 2022

Accepted: Aug 16, 2022

POLINEUROPATIA DIABÉTICA ASSINTOMÁTICA INDUZIDA PELO USO CRÔNICO DE METFORMINA E CORRELAÇÃO COM VITAMINA B12

ASYMPTOMATIC DIABETIC POLYNEUROPATHY INDUCED BY CHRONIC METFORMIN USE AND CORRELATION WITH VITAMIN B12

Liliane de Jesus Mattos¹ , Júlia Breitenbach Diniz² ,
Luciano de Oliveira Siqueira³ 

RESUMO

Clin Biomed Res. 2023;43(1):14-20

1 Instituto de Saúde, Universidade de Passo Fundo. Soledade, RS, Brasil.

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

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

Autor correspondente:

Luciano de Oliveira Siqueira
luciano@upf.br
Instituto de Saúde, Universidade de Passo Fundo
Br 285 Km 171
99052-900, Passo Fundo, RS, Brasil.

Introdução: Diabetes Mellitus é doença metabólica, caracterizada pela deficiência absoluta ou relativa de insulina, que acomete cerca de 382 milhões de pessoas em todo mundo, tendo uma das complicações mais comuns a polineuropatia. A Metformina, medicamento amplamente utilizado como tratamento do Diabetes, foi descrita como responsável, em algumas literaturas, por causar ou agravar deficiência de vitamina B12, que está similarmente relacionada ao desenvolvimento de polineuropatia.

Métodos: Nesse sentido, foi conduzido um estudo no município de Soledade – RS, com objetivo de verificar se essa relação é condizente com a realidade da localidade. Foram escolhidos 58 pacientes, dos quais 30 responderam questionários adaptados baseados na literatura e na Classificação de Neuropatia de Michigan (MNSS-Brasil), então colhidos 5 ml de sangue venoso da fossa antecubital, preparado soro do qual uma alíquota foi separada para determinação bioquímica da vitamina B12.

Resultados: Analisando os resultados, a maioria dos pacientes analisados apresentou sintomas de polineuropatia, e 10% deste, deficiência vitamínica.

Conclusão: nenhuma variável explicou a correlação do uso crônico da Metformina, dose e gênero com a deficiência da vitamina B12, o que indica que não há evidências fortes o suficiente que sustentem esse fato, de acordo com as particularidades da localidade analisada.

Palavras-chave: diabetes mellitus; metformina; vitamina B12

ABSTRACT

Introduction: Diabetes Mellitus is a metabolic disease, characterized by absolute or relative insulin deficiency, which affects about 382 million people, with polyneuropathy being one of the most common complications. Metformin, a drug widely used as a treatment for diabetes, has been described as responsible, in some literature, for causing or aggravating vitamin B12 deficiency, which is similarly related to the development of polyneuropathy.

Methods: In this sense, a study was conducted in Soledade – RS, in order to verify whether this relationship is consistent with the reality of the locality. Fifty-eight patients were selected, of which 30 answered adapted questionnaires based on the literature and on the Michigan Neuropathy Classification (MNSS-Brazil), then 5 ml of venous blood was collected from the antecubital fossa, serum prepared from which an aliquot was separated for biochemical determination of the vitamin B12.

Results: Analyzing the results, most of these patients presented symptoms of polyneuropathy and, 10% of them, vitamin deficiency.

Conclusion: no variable explained the correlation of chronic use of Metformin, dose and gender with vitamin B12 deficiency, which indicates that there is not enough evidence to support this fact, according to the particularities of the analyzed locality.

Keywords: diabetes mellitus; metformin; vitamin B12

INTRODUÇÃO

Diabetes Mellitus (DM) é doença caracterizada pela deficiência absoluta ou relativa de insulina, cujos distúrbios metabólicos de diferentes etiologias conduzem ao aumento da glicemia, resultando em complicações microvasculares como retinopatia, nefropatia e neuropatia, e macrovasculares, com infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC), hipertensão e doença arterial periférica^{1,2}.

Um agravante para o crescente número de diabéticos é o fato de que muitos pacientes desconhecem sua condição e o diagnóstico tardio pode agravar a manifestação clínica e suas complicações, dificultando o tratamento. Em decorrência disso, eleva-se a taxa de permanência hospitalar, decorrente da severidade das complicações, e o número de procedimentos de alta complexidade^{3,4}, onerando serviços de saúde.

As complicações do Diabetes estão diretamente relacionadas à hiperglicemia e seu controle de longo prazo, envolvendo algumas rotas bioquímicas⁴, sendo a polineuropatia diabética a mais comum. As complicações microvasculares podem comprometer a nutrição neural e afetar fibras motoras, sensoriais e autonômicas⁵. Inicialmente assintomática, sinais e manifestações nas extremidades dos membros inferiores e superiores são frequentes, bem como parestesia, dor, dificuldade de locomoção e mudança estrutural do pé, umas principais causas de amputações no Diabetes Mellitus⁶. A polineuropatia é uma complicação grave, que atinge mais de 50% dos pacientes, sendo associada com hiperglicemia sustentada, inflamação, hereditariedade e tabagismo^{5,6}. É responsável por alta morbidade, mortalidade e deterioração na qualidade de vida dos pacientes⁷.

A polineuropatia simétrica distal (PSD) é a manifestação clínica mais comum da Neuropatia Diabética e acomete a maioria dos diabéticos de longa evolução, de maneira lenta, progressiva e simétrica, com sintomas sensitivos e autonômicos e, na fase mais grave, atingindo as fibras motoras⁸.

A metformina é um hipoglicemiante oral da classe das biguanidas, amplamente utilizado por apresentar vantagens quando comparado aos demais fármacos como: baixo custo, fácil acesso, redução de peso, e até efeito cardioprotetor⁹⁻¹¹. A metformina é um dos medicamentos de primeira escolha no tratamento do Diabetes Mellitus^{9,10}; contudo pesquisas associam seu uso crônico com depleção da vitamina B12, podendo predispor e/ou acelerar a polineuropatia. O mecanismo de interferência entre ambos ainda não está totalmente esclarecido, mas estudos demonstram correlação da hipovitaminose com a dose de metformina¹²⁻¹⁵.

A vitamina B12 faz parte do grupo das cobalaminas e apresenta duas formas mais ativas: cianocobalamina e hidroxycobalamina¹⁶. Sintomas da hipovitaminose de Vit B12 podem se manifestar hematológica e neurologicamente e incluem anemias, redução

da concentração, perda de memória, redução ou dificuldade de locomoção e parestesia em membros inferiores e superiores (inicialmente na periferia, progredindo em direção ao tronco), dor na língua, redução de apetite, flatulência e constipação¹⁷.

A deficiência da vitamina B12 está correlacionada a lesões irreversíveis nos nervos, culminando em neuropatia, que pode ser agravada pelo diabetes. Esta vitamina está presente em alimentos de origem animal, como leite e carne bovina, sendo que a ingestão destes alimentos é sua única fonte¹⁸.

Baseado no exposto, o presente estudo objetivou determinar sinais de polineuropatia de depleção de vitamina B12 em um grupo focal pacientes portadores de diabetes mellitus e usuários de metformina na cidade de Soledade – RS, com vistas a desenvolver políticas públicas de prevenção de polineuropatia e procedimentos de alta complexidade.

MÉTODOS

Desenho do estudo

A pesquisa é um estudo observacional, descritivo, prospectivo de corte transversal para determinação de hipovitaminose B12 e de sinais de neuropatia em pacientes portadores de diabetes mellitus de Soledade – RS (28° 49' 04" S 52° 30' 36" O).

Casística

Soledade-RS tem 912 pacientes diabéticos cadastrados no Sistema Único de Saúde (SUS), dos quais 489 fazem uso regular de metformina. Foram selecionados, através de critérios de inclusão e exclusão, 30 pacientes portadores de diabetes mellitus com idade superior a 30 anos como amostra de conveniência. Foram incluídos usuários de metformina há mais de 2 anos. Foram excluídos do estudo pacientes utilizando qualquer tipo de hipogliceminante oral (exceto metformina), reposição de vitamina B12; submetidos à cirurgia bariátrica; veganos ou vegetarianos; usuários de Omeprazol ou outro Inibidor da Bomba de Prótons; e pacientes que apresentassem sinais de gripe, inflamação, pneumonia ou quaisquer sinais e sintomas descritos para a Covid-19.

Método proposto

Inicialmente, os participantes foram submetidos à avaliação clínica, com anamnese e coleta dos dados pessoais, sendo esclarecido o intuito da pesquisa. 30 pacientes elegíveis aceitaram participar livremente do estudo e responderam questionários adaptados, baseados na literatura e Classificação de Neuropatia de Michigan (MNSS-Brasil)¹⁹. Posteriormente, foram colhidos 5 ml de sangue venoso da fossa antecubital para obtenção de soro para determinação bioquímica de vitamina B12.

Após coleta, amostras foram analisadas para determinação da concentração de vitamina B12 pelo método de quimioluminescência, utilizando o kit de reativos Beckman, no equipamento DXI da Beckman Coulter, seguindo as recomendações do fabricante. Análises foram realizadas no laboratório de análises clínicas que atende a demanda de exames laboratoriais do SUS de Soledade – RS.

Aspectos éticos

O trabalho foi desenvolvido segundo declarações e diretrizes sobre pesquisas que envolvem seres humanos: Código de Nuremberg, Declaração de Helsinque e resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde; bem como aprovado e regulamentado pelo Comitê de Ética da Universidade de Passo Fundo – RS – Brasil, aprovado sob nº de Parecer C.A.A.E. nº 31343320.5.0000.5342

Análise estatística

Inicialmente foi aplicado teste de Shapiro-Wilk para analisar a normalidade das variáveis em

estudo, através do qual verificou-se que estas (com exceção da idade) não apresentaram distribuição normal ($p < 0,05$). Foi realizada transformação dos dados em logaritmo decimal para proceder análise estatística através do Coeficiente de correlação de Pearson (r) e Coeficiente de Determinação (R^2).

Resultados expressos em número absoluto em que:

- 0,9 positivo ou negativo indica correlação muito forte;
- 0,7 a 0,9 positivo ou negativo indica correlação forte;
- 0,5 a 0,7 positivo ou negativo indica correlação moderada;
- 0,3 a 0,5 positivo ou negativo indica correlação fraca;
- 0 a 0,3 positivo ou negativo indica correlação desprezível.

RESULTADOS

A seleção dos pacientes baseou-se no fluxograma abaixo:

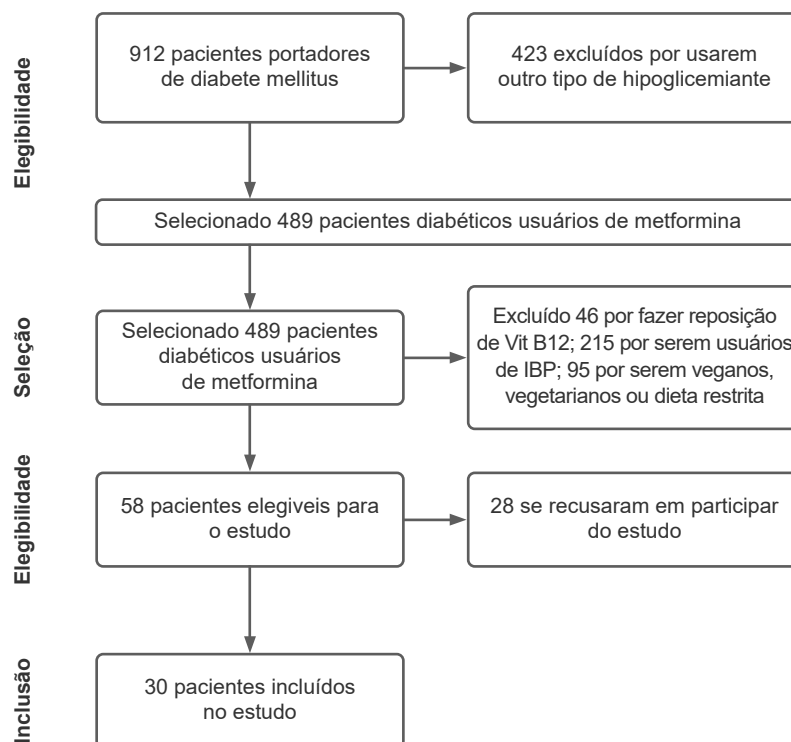


Figura 1: Critérios de seleção e elegibilidade dos participantes do estudo.

Dentre os 30 pacientes coletados do estudo, 21 eram do sexo feminino (70%) e 9 do sexo masculino (30%). Pacientes de diversas idades foram adicionados na pesquisa, obtendo-se uma média de idade de $65,6 \pm 12,1$ anos, tendo o mais jovem 31 e o mais idoso 86 anos.

Considerando tempo de uso de metformina, a média uso foi de $7,7 \pm 5,9$ anos, sendo o tempo mínimo de uso 2 e o máximo 25 anos. A dose média de metformina utilizada foi de $1.770 \pm 655,6$ mg/dia, e os pacientes apresentaram uma faixa de dose diária que varia de 500 mg/dia até 2.550 mg/dia, ou seja,

1 comprimido de 500 mg/dia a 3 comprimidos de 850 mg/dia.

Os pacientes foram questionados sobre sinais e sintomas, respondendo sim ou não, para presença ou ausência do sintoma, respectivamente. Nesse parâmetro, foram analisados alguns dos principais

sintomas relatados por pacientes com polineuropatia diabética, e avaliados no questionário de Classificação de Neuropatia de Michigan (MNSS-Brasil). Foi analisada presença de dor, parestesia em membros, ulceração, pé diabético e calosidades nos pés. Os resultados estão representados a seguir.

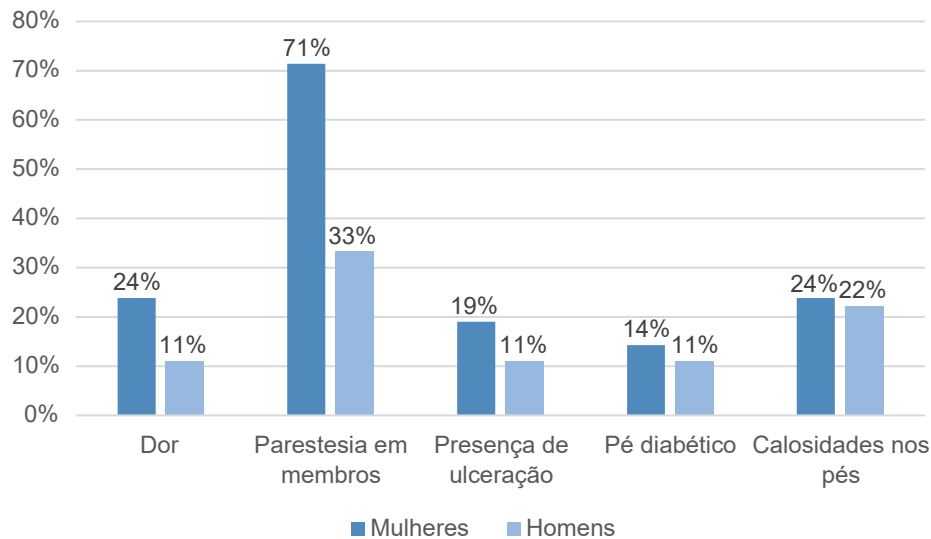


Figura 2: Análise do questionário de Classificação de Neuropatia de Michigan (MNSS-Brasil).

Os sinais e sintomas acometeram em sua maioria mulheres, com percentuais maiores em todas as categorias analisadas.

A análise quantitativa de vitamina B12 demonstrou que 10% dos pacientes apresentaram déficit, sendo detectado em 2 homens (66,6%) e em 1 das mulheres (33,3%). A análise da concentração média de vitamina B12 em homens foi de $191,56 \pm 81,61$ pg/mL e, em mulheres, de $244,6 \pm 109,34$ pg/mL.

Para determinação da normalidade, aplicou-se o teste de Shapiro-Wilk, seguido da análise de correlação ou dependência entre variáveis, mediante aplicação dos coeficientes de correlação de Pearson. O Coeficiente de correlação de Pearson entre idade e níveis de vitamina B12 foi de $r = -0,145$ e indica correlação negativa desprezível, que poderia conduzir à conclusão de que, à medida que aumenta a idade, a concentração de vitamina B12 diminui. O Coeficiente de correlação de Pearson entre dose diária e níveis de vitamina B12 foi de $r = 0,333$ e indica correlação positiva muito fraca, demonstrando que, à medida que aumenta a dose diária de metformina, aumentam também os níveis de vitamina B12. O Coeficiente de correlação de Pearson entre tempo de uso e concentração de vitamina B12 foi nulo.

Para avaliar o quanto uma variável pode ser explicada pela outra, determinou-se o Coeficiente de Determinação (R^2), em que quanto maior o R^2 maior relação entre as variáveis, maior é a influência da

variável sobre a outra. Quando avaliada influência da idade sobre níveis de vitamina B12, somente 2,1% desses níveis é explicado pela idade. A mesma análise foi realizada para dose diária de metformina e sua influência sobre níveis de vitamina B12, em que somente 11,1% desses casos é explicado pela dose diária.

DISCUSSÃO

A análise de deficiência de vitamina B12 em pacientes portadores de diabetes e usuários de metformina há mais de 2 anos foi de 10%. Estudos prévios apontam que incidência varia desse resultado foi entre 8,6% e 32,8%¹⁹⁻²⁴.

A diferença entre resultados apresentados na literatura mundial pode ser justificada pela diferença de hábitos alimentares e culturais das diferentes populações. O Brasil é um país continental com grande miscigenação e hábitos socioambientais. A região sul caracteriza-se por dieta rica em proteína animal de gado bovino. Por outro lado, na região amazônica, em razão de sua vasta natureza e bacia hidrográfica, proteína animal é obtida predominante pelo consumo de peixes. Proteína de animais ruminantes apresenta boas fontes de vitamina B12 (cerca de 0.7-5.2 µg/100 g), enquanto proteína animal proveniente de peixes entrega níveis mais altos, mas variáveis de acordo

com cada espécie, podendo alcançar até mesmo níveis superiores à recomendação diária¹². Porém, não houve questionário aplicado para estabelecer, de fato, esta correlação.

Estudo de Cassimiro et al.²⁵, realizado em Fortaleza – CE, abordou pacientes cuja dieta é rica em frutos do mar, encontrando uma deficiência de vitamina B12 de 18%. No estudo de Nervo et al.⁹, realizado em Porto Alegre-RS, o percentual de deficiência encontrado foi de 6,9%, e Nazário et al.²⁶, em Curitiba-PR, de 32,8%.

A associação entre dose de metformina utilizada nos pacientes com diabetes e concentração de vitamina B12 sérica mostrou correlação positiva fraca ($r = 0,333$). Este achado contraria estudo realizado na região de Porto Alegre-RS por Nervo et al.⁹, cuja associação da dose de metformina utilizada e níveis séricos de vitamina B12 foi de correlação desprezível ($r = -0,114$); bem como para Damião²⁷, cuja correlação entre dose e níveis séricos de vitamina B12 foi nula. Esse resultado pode ser proveniente de diferenças dietéticas de cada localidade, como citado acima.

Quanto à relação entre tempo de uso da metformina com dosagem de vitamina B12 mostrou resultados nulos. Similarmente, Damião²⁷ encontrou uma correlação negativa desprezível ($r = -0,180$), bem como Nervo et al.⁹ ($r = -0,128$). Isso pode ser explicado pelo achado de um estudo randomizado envolvendo 400 pacientes que demonstrou que uso de metformina por apenas 16 semanas já é suficiente para reduzir os níveis de vitamina B12 em 14%¹⁵. Do mesmo modo, os níveis séricos de vitamina B12 entre sexos mediante aplicação do teste de T de Student não mostrou diferença significativa ($p = 0,203$), assemelhando-se a resultado de Nervo et al.⁹, Nazário et al.²⁶ e Cassimiro et al.²⁵, seguindo as tendências de trabalhos globais.

A literatura aponta que o risco de deficiência de vitamina B12 pode aumentar com o avanço da idade, tornando idosos mais suscetíveis à hipovitaminose^{16,25,28-30}. Análise dos resultados mostra correlação negativa desprezível entre idade e dosagem de vitamina ($r = -0,145$), enquanto o estudo de Nazário et al.²⁶ encontrou que, à medida que a idade aumenta, níveis de vitamina B12 diminuem. Essa discrepância entre os dois estudos pode estar relacionada ao número amostral pequeno e variada faixa etária do primeiro estudo.

Os resultados encontrados para os sintomas de polineuropatia obtidos mediante aplicação do questionário de Michigan mostrou que todos pacientes (100%) com hipovitaminose B12 apresentaram parestesias. A elevada incidência de parestesia na amostra avaliada com deficiência de vitamina B12 diverge dos resultados obtidos por Damião²⁷, cuja frequência dos sintomas de polineuropatia entre pacientes com deficiência de B12 foi de 31,8%.

O dado obtido pode ser explicado não somente pelo uso de longa data da metformina, que indica que os pacientes são diabéticos há tempo e já podem ter desenvolvido complicações de neuropatia diabética, mas também pela correlação encontrada entre uso de metformina e deficiência de vitamina B12, que, como já apresentado, também pode ter sintomas de neuropatia.

Através desses resultados, observa-se que pacientes com hipovitaminose apresentam pelo menos um sintoma de polineuropatia, estando mais suscetíveis a manifestações clínicas desse sintoma e suas complicações. Considerando baixa capacidade de regeneração neural e muitas vezes danos irreversíveis, reposição da vitamina B12 em pacientes diabéticos torna-se um importante adjuvante no manejo do diabetes e complicações, como o pé diabético e amputações^{6,8}.

Análise estatística dos resultados obtidos demonstra que a deficiência de vitamina B12 em pacientes diabéticos usuários de metformina foi de 10% e que demais variáveis passíveis de influência como dose de metformina, tempo de uso e gênero apresentaram correlações fracas ou nulas. O estudo limita-se pelo número amostral baixo em razão dos rígidos critérios de exclusão e da baixa adesão dos pacientes. Durante execução da pesquisa, verificou-se que inclusão de dosagem de Homocisteína auxiliaria no diagnóstico e interpretação da dosagem de B12, reduzindo chance de falsos-negativos. Além disso, dosagem de Hemoglobina Glicada (HbA_{1c}) também auxiliaria a esclarecer se sintomas relatados estão sendo causados pela hiperglicemia recorrente ou são provenientes da polineuropatia. Estudos futuros com estas determinações auxiliariam a desenvolver conhecimento sobre manejo e prevenção da polineuropatia em pacientes diabéticos.

O presente estudo mostra que pacientes portadores de diabetes e usuários de metformina há mais de 2 anos na cidade de Soledade, ao contrário da literatura, têm baixa incidência de deficiência de vitamina B12. Por outro lado, todos pacientes com deficiência apresentaram sinais e sintomas de polineuropatia. Considerando que a vitamina B12 é de fácil acesso e baixo custo, a suplementação pela dieta ou pela administração regular deste nutriente tornam-se importante adjuvante no manejo das complicações crônicas do diabetes.

O acompanhamento dos pacientes portadores de diabetes por profissionais de saúde de forma multi e interdisciplinar pode reduzir sintomas causados pela deficiência, conduzindo à diminuição de possíveis complicações e agravos da polineuropatia. Pacientes usuários de altas doses metformina, de idade mais avançada, são aqueles que mais necessitam desta atenção. Recomenda-se manter exames laboratoriais em dia, para que, quando o paciente apresentar redução

dos níveis séricos de vitamina B12, haja reposição adequada, avaliando necessidades individuais. A dosagem de vitamina B12 pode ser adicionada nos exames de rotina de diabéticos usuários de metformina, racionalizando investimentos públicos devido ao custo do exame laboratorial ser significativamente menor que o manejo farmacológico e cirúrgico das complicações tardias do diabetes.

Segundo o estudo conduzido, os índices de hipovitaminose B12 foram baixos e sua correlação com uso de metformina foi positivamente fraca, enquanto analisados outros critérios, como tempo de uso do medicamento e sexo, a correlação não foi

significativa, como apontaram algumas literaturas. Porém, devido ao encontro de sinais de polineuropatia na população estudada, a hipovitaminose B12 deve ser acompanhada, independentemente de sua origem, especialmente em pacientes diabéticos.

Financiamento

O projeto foi financiado pela Secretaria de Saúde do município de Soledade – Rio Grande do Sul.

Conflitos de interesse

Não há conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- Rossaneis MA, Andrade SM, Gvozdz R, Pissinatti PSC, Haddad MCL. Fatores associados ao controle glicêmico de pessoas com diabetes mellitus. *Cienc Saude Colet*. 2019;24(3):997-1005.
- Bandeira F. *Protocolos clínicos em endocrinologia e diabetes*. 3a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2019.
- Brasil. Ministério da Saúde. *Resolução nº 275, de 21 de outubro de 2002*: dispõe sobre o regulamento técnico de procedimentos operacionais padronizados aplicados aos estabelecimentos produtores/ industrializadores de alimentos e a lista de verificação das boas práticas de fabricação em estabelecimentos produtores/industrializadores de alimentos. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2002.
- Siqueira LO, organizador. *Bioquímica aplicada: volume 2*. Passo Fundo: EDIUPF; 2020.
- Forti AC, Pires AC, Pittito BA, Gerchman F, Oliveira JEP, Zajdenverg L, et al., organizadores. *Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020*. São Paulo: Clannad Editora; 2019.
- Botas Velasco M, Cervell Rodríguez D, Rodríguez Montalbán AI, Vicente Jiménez S, Fernández de Valderrama Martínez I. Actualización en el diagnóstico, tratamiento y prevención de la neuropatía diabética periférica. *Angiología*. 2017;69(3):174-81.
- Lade C, Marins JC, Lima L, Albuquerque M, Teixeira R, Reis J, et al. Nível de atividade física habitual em portadores e não portadores de neuropatia diabética. *Rev Bras Ativ Fis Saude*. 2016;21(4):324-33.
- BRASIL. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. Brasília: Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019. 491 p. ISBN: 978-85-93746-02-4
- Nervo M, Lubini A, Raimundo FV, Faulhaber GA, Leite C, Fischer LM, et al. Vitamin B12 in metformin-treated diabetic patients: a cross-sectional study in Brazil. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2011;57(1):46-9.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2015;58:429-42.
- Sanchez-Rangel E, Inzucchi SE. Metformin: clinical use in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2017;60(9):1586-93.
- Shipton MJ, Thachil J. Vitamin B12 deficiency – a 21st century perspective. *Clin Med (Lond)*. 2015;15(2):145-50.
- Reinstatler L, Qi YP, Williamson RS, Garn JV, Oakley GP Jr. Association of biochemical B₁₂ deficiency with metformin therapy and vitamin B₁₂ supplements: the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *Diabetes Care*. 2012;35(2):327-33.
- Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, Knowler WC, Marcovina SM, Orchard TJ, et al. Long-term metformin use and vitamin b12 deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(4):1754-61.
- Ting RZW, Szeto CC, Chan MHM, Ma KK, Chow KM. Risk factors of vitamin B(12) deficiency in patients receiving metformin. *Arch Intern Med*. 2006;166(18):1975-9.
- Gille D, Schmid A. Vitamin B12 in meat and dairy products. *Nutr Rev*. 2015;73(2):106-15.
- Streck EL, Martins JT, Carvalho-Silva M. Efeitos da deficiência de vitamina B12 no cérebro. *Inova Saude*. 2017; 6(1):192-206.
- Nascimento OJM, Pupe CCB, Cavalcanti EBU. Neuropatia diabética. *Rev Dor*. 2016;17(Suppl):S46-51.
- Oliveira FB, Botelho KKP, Bezerra AR, Azevedo DIO, Santos-Couto-Paz CC, Fachin-Martins E. Cross-cultural adaptation to Brazilian Portuguese of the Michigan Neuropathy Screening Instrument: MNSI-Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016;74(8):653-8.
- Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 2017;60(9):1577-85.
- Alharbi TJ, Tourkmani AM, Abdelhay O, Alkhashan HI, Al-Asmari AK, Bin Rashed AM, et al. The association of metformin use with vitamin B12 deficiency and peripheral neuropathy in Saudi individuals with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2018;13(10):e0204420.
- Sánchez H, Masferrer D, Lera L, Arancibia E, Ángel B, Albala C. Déficit de vitamina B12 asociado con altas dosis de metformina en adultos mayores diabéticos. *Nutr Hosp*. 2014;29(6):1394-400.

23. Curriá MI, Gómez JV, Bejarano López A, Rovira MG, Franco HC, Sabán M, et al. Prevalencia de la deficiencia de vitamina B12 y factores asociados en pacientes con diabetes tipo 2 bajo tratamiento con metformina. *Revista Argentina de Medicina*. 2019;7(3):168-73.
24. Arauz E, Cardoze D, Salehji A, Liguas A. Deficiencia de vitamina B12 relacionada al uso de metformina. *Rev Med Cient (Panama)*. 2020;33:52-63.
25. Cassimiro JMM, Aguiar GPCG, Oliveira OJN, Barreto CA Jr. Deficiência de vitamina B12 em pacientes de uma enfermaria de clínica médica em Fortaleza/CE. *Revista de Medicina da UFC*. 2016;56(1):18-23.
26. Nazário AR, Brittes KU, Haliski LB, Mizobuchi LS, Polonio RR. Prevalência da deficiência de vitamina B12 em indivíduos portadores de diabetes mellitus tipo 2 em uso de metformina. *Rev Soc Bras Clin Med*. 2018;16(2):99-103.
27. Damião CP. *Avaliação da frequência da deficiência de vitamina B12 nos pacientes diabéticos do tipo 2 em uso de metformina acompanhados no ambulatório de endocrinologia do HUAP-UFF* [dissertação]. Niterói: Universidade Federal Fluminense; 2015;(2):54-67.
28. Barnabé A, Aléssio ACM, Bittar LF, de Moraes Mazetto B, Bícudo AM, de Paula EV, et al. Folate, vitamin B12 and homocysteine status in the post-folic acid fortification era in different subgroups of the Brazilian population attended to at a public health care center. *Nutr J*. 2015;14:19.
29. Futterleib A, Cherubini K. Importância da vitamina B12 na avaliação clínica do paciente idoso. *Sci Med*. 2005;15(1):74-8.
30. Salutis, Acta Elit. Prevalência da deficiência de vitamina B12 em pacientes de um laboratório de análises clínicas de francisco Beltrão, PR. *Acta Elit Salutis*. 2020;2(1):1-6.

Recebido: 4 abr, 2022

Aceito: 21 set, 2022

ELEVADA TAXA DE INSEGURANÇA ALIMENTAR EM UNIDADES DE TRIAGEM DE RESÍDUOS NO SUL DO BRASIL

INSEGURANÇA ALIMENTAR EM RECICLADORES

HIGH FOOD INSECURITY IN RECYCLERS FROM WASTE SORTING UNITS IN SOUTHERN BRAZIL

HIGH FOOD INSECURITY IN RECYCLERS

Cássia Medino Soares¹ , Camila Saueressig¹ , Paulo Roberto Taborda de Souza Filho² , Dvora Joveleviths^{3,4} , Valesca Dall'Alba¹ 

RESUMO

Introdução: No Brasil, existem poucos estudos com recicladores de Unidades de Triagem de Resíduos (UTRs). Vários fenômenos sociais têm sido associados ao aumento da Insegurança Alimentar (IA) em países menos desenvolvidos. O estudo tem como objetivo descrever a prevalência de insegurança alimentar em recicladores.

Métodos: Estudo transversal realizado com adultos associados de duas UTRs na cidade de Porto Alegre, sul do Brasil, entre 2017 a 2018. Todas as coletas ocorreram nas UTRs. Os indivíduos tiveram seu estado nutricional avaliado por medidas antropométricas através da aferição de peso, altura e circunferência da cintura. A taxa de Insegurança Alimentar foi avaliada pela Escala Brasileira de Insegurança Alimentar (EBIA) e o risco para uso de substâncias foi avaliado pelo *Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test* (ASSIST).

Resultados: Foram avaliados 123 sujeitos, com idade média de $35 \pm 13,4$ anos, sendo 66% do sexo feminino. Foi identificada uma taxa de IA de 74%, sendo que destes, 16% apresentaram Insegurança Alimentar Grave. Cerca de 57% dos participantes apresentaram sobrepeso ou obesidade e 48% circunferência da cintura aumentada. Em relação ao uso de substâncias, 60,5% relataram abuso de tabaco e 14% de álcool.

Conclusão: São necessárias intervenções multidisciplinares para prevenir as situações encontradas e a implementação de políticas públicas voltadas para os atos de promoção da saúde na população de recicladores. É fundamental que tanto a sociedade, quanto o governo reconheçam a existência destes problemas para que medidas efetivas possam ser instituídas.

Palavras-chave: *Segurança alimentar e nutricional; Vulnerabilidade social; Gerenciamento de resíduos*

ABSTRACT

Introduction: In Brazil, there are few studies with recyclers of Waste Sorting Units (WSUs). Several social phenomena have been associated with increased food insecurity (FI) in less developed countries. The study aims to describe food insecurity prevalence in recyclers.

Methods: Cross-sectional study conducted with adults from two WSUs in the city of Porto Alegre, southern Brazil, between 2017 and 2018. All data assessment occurred in WSUs. Anthropometric measurements were assessed by weight, height and waist circumference. Food insecurity was assessed with the Brazilian Food Insecurity Scale (EBIA) and substance use was evaluated by the *Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test* (ASSIST).

Results: 123 subjects were evaluated, with a mean age of 35 ± 13.4 years, 66% of which were female. A FI rate of 74% was identified, and of these, 16% had Severe

Clin Biomed Res. 2023;43(1):21-29

1 Programa de Pós-Graduação em Gastroenterologia e Hepatologia, Instituto de Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

2 Programa de Pós-Graduação em Psicologia e Saúde, Instituto de Psicologia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil.

3 Departamento de Medicina Ocupacional, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil.

4 Escola de Medicina, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

Autor correspondente:

Cássia Medino Soares
cassia.medino.cs@gmail.com;
cmsoares@hcpa.edu.br
Programa de Pós-Graduação em Gastroenterologia e Hepatologia, Instituto de Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Rua Ramiro Barcelos, 2400
90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil.

Food Insecurity. About 57% of participants were overweight or obese and 48% presented high waist circumference. Regarding substance use, 60.5% were classified for tobacco abuse and 14% for alcohol abuse.

Conclusion: Multidisciplinary interventions are needed to prevent all health issues encountered as well as implementation of public policies for the recyclers' health promotion. It is essential that both society and the government recognize the existence of these problems so that measures can be carried out by health institutions.

Keywords: *Food and nutrition security; Social vulnerability; Waste management*

INTRODUÇÃO

A definição de Segurança Alimentar (SA) foi consagrada pela Lei Orgânica de Segurança Alimentar e Nutricional no ano de 2006, garantindo o acesso físico, social e econômico a alimentos em quantidade, qualidade higiênico-sanitária e valor nutricional para atender à população e suas necessidades básicas^{1,2}. Porém observa-se que a SA não é assegurada para todos. Segundo a última Pesquisa Nacional por Amostragem de Domicílios (PNAD), 22,6% da população brasileira vivia com algum nível de Insegurança Alimentar e Nutricional (IAN), sendo as prevalências por região de 38,1%, 36,1%, 18,2%, 14,9% e 14,5% no Nordeste, Norte, Centro-Oeste, Sul e Sudeste, respectivamente³. Nas áreas rurais, as prevalências de IA eram maiores que as verificadas nas áreas urbanas, enquanto 20,5% dos domicílios da área urbana tinham moradores em situação de IA, na área rural, a proporção foi 35,3%³. A IA é um fenômeno multidimensional, caracterizado pela carência de acesso a alimentos com qualidade nutricional e em quantidade insuficiente para suprir as necessidades de nutrientes e calorias para os indivíduos¹. Os inquéritos utilizam a Escala Brasileira de Insegurança Alimentar (EBIA) para mensurar a Insegurança Alimentar (IA)³.

Com a finalidade de garantir a SA fica subjacente a necessidade de condições socioeconômicas que garantam a qualidade de vida à população². Alimentos refinados e de baixa qualidade nutricional são fatores de risco para o desenvolvimento de Doenças Crônicas em crianças e adultos, devido à disponibilidade e acessibilidade aos mesmos⁴. Recentemente, vários fenômenos sociais, como a crise econômica global e os níveis crescentes de desemprego, têm sido associados ao aumento da IA em países menos desenvolvidos⁵. Estudos também apontam que a falta de acesso aos dispositivos de atenção primária à saúde e à educação básica são importantes fatores de risco que podem levar à IA^{6,7}.

Na América Latina, uma significativa parcela da população obtém renda a partir da triagem e reciclagem de resíduos. A maioria é composta por trabalhadores informais, que não contam com nenhum tipo de benefício governamental⁸. No Brasil, são produzidas aproximadamente 76 milhões de toneladas de lixo diariamente, mas apenas 3% desse total é reciclado^{9,10}. Os recicladores fazem parte do grande grupo de pessoas à margem da sociedade, expostos a riscos

e a diversos problemas socioeconômicos como o abuso de substâncias psicoativas (SPAs)^{11,12}.

Há uma carência de estudos no Brasil relacionando Insegurança Alimentar e pessoas que trabalham dentro de UTRs, como recicladores e catadores. Na literatura existem poucos estudos com garis, porém tratam-se de populações distintas, tanto no que se refere às condições de trabalho, quanto pela formalização de contrato¹³.

O objetivo deste estudo foi descrever a prevalência de IA em recicladores dentro das UTRs e descrever as características sociodemográficas dos participantes, tais como variáveis antropométricas e o uso de substâncias psicoativas.

MÉTODOS

Este estudo observacional, do tipo prospectivo transversal, ocorreu no Rio Grande do Sul, na cidade de Porto Alegre, região Sul do Brasil, sendo realizado no período de junho de 2017 até dezembro de 2018. A população de estudo foram os recicladores de duas Unidades de Triagem de Resíduos (UTRs), ambas localizadas em regiões de alta vulnerabilidade social (índice entre 0,463 e 0,382). As UTRs recebem e realizam a triagem de resíduos de todo o município.

Cálculo amostral

Na cidade de Porto Alegre estima-se cerca de 700 trabalhadores divididos em 17 unidades¹². Todas foram contatadas, porém 15 unidades se recusaram a participar do estudo. As duas unidades que aceitaram representam 21,42% da amostra total da cidade ($n = 150$). Para o cálculo de tamanho de amostra se utilizou o método de amostragem aleatória simples pelo programa Epi-Info (intervalo de confiança = 90%). Utilizou-se como parâmetro a prevalência de Insegurança Alimentar na região Sul do país (14,9%) de acordo com a Pesquisa Nacional por Amostragem de Domicílios de 2013, efeito de delineamento de 1 e poder de 95%. Com isso, a amostra foi calculada em 115 trabalhadores.

O estudo foi realizado de acordo com a Declaração de Helsinque, e o protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (nº 2.162.481). Um consentimento informado por escrito foi obtido de todos os participantes. Eles também foram informados de que poderiam recusar ou retirar-se do estudo a qualquer momento.

A coleta ocorreu em dois períodos, sendo o primeiro em junho de 2017 para uma das UTRs e o segundo em agosto de 2018 para a outra UTR. Toda coleta foi realizada dentro das próprias unidades por uma equipe de profissionais da saúde devidamente treinada. O tempo de coleta não afetou os resultados do estudo, pois não houve coleta de dados de segmento da população, e sim da amostra presente na data da coleta. Foram utilizados questionários validados, aplicados durante a entrevista face a face, avaliando Segurança Alimentar e Nutricional (SAN), avaliação antropométrica e o uso de substâncias psicoativas.

Procedimentos

Etapla n. 1 – Realizada uma dinâmica de sensibilização sobre a temática, através de uma abordagem educacional com todos recicladores das UTRs e realizado o agendamento para coleta dos dados em cada unidade de reciclagem juntamente com a aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Etapla n. 2 – Coleta dos dados realizada dentro das Unidades de Triagem (UTR 1 e UTR 2) por uma equipe multidisciplinar composta por profissionais de saúde de diferentes áreas (nutricionistas, médica e psicólogo). A coleta englobou avaliação antropométrica, com peso, altura e circunferência, aplicação da Escala Brasileira de Insegurança Alimentar (EBIA) e do Questionário/teste de envolvimento com álcool, tabaco e substâncias psicoativas (ASSIST).

Insegurança alimentar

A situação de Insegurança Alimentar (IA) domiciliar foi avaliada pela Escala Brasileira de Insegurança Alimentar (EBIA, Escala Brasileira de Insegurança Alimentar). Esta escala classifica a situação dos domicílios brasileiros em: a) Segurança Alimentar (SA); b) Insegurança Alimentar Leve (IAL) – família preocupada com sua capacidade de obter alimentos no futuro; c) Insegurança Alimentar Moderada (IAM) – necessidade de reduzir a quantidade, qualidade e variedade de alimentos para evitar a escassez de alimentos no domicílio; e d) Insegurança Alimentar Grave (IAG) – escassez de alimentos no domicílio ou fome. Foi utilizada a versão longa da escala, que contém 15 ou 8 questões, dependendo se o entrevistado possui ou não um cidadão menor de 18 anos morando no mesmo domicílio.

Uso de substâncias

O questionário de Teste de Envolvimento com Álcool, Tabaco e Substância Psicoativa (ASSIST) foi validado no Brasil pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), sendo utilizado para avaliar o uso de substâncias. Consiste em oito perguntas objetivas para detectar o uso e a frequência de substâncias psicoativas. O ASSIST fornece informações sobre

substâncias que já foram usadas na vida, substâncias usadas nos últimos três meses, problemas resultantes do uso de substâncias, riscos atuais e futuros, além do uso de drogas injetáveis¹⁴.

Estado nutricional

A avaliação antropométrica foi realizada após treinamento dos pesquisadores segundo procedimentos técnicos recomendados pela Organização Mundial de Saúde. O peso e a estatura corporal foram obtidos através de balança com régua antropométrica Welmy® W 200/100 A. A circunferência da cintura (CC) foi mensurada no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca com fita de fibra inelástica. A classificação do IMC (Índice de Massa Corporal) para adultos até 60 anos seguiu os parâmetros recomendados pela Organização Mundial da Saúde (OMS)¹⁵ e para idosos foram utilizados os pontos de corte propostos por Lipschitz¹⁶. A CC foi classificada de acordo com os pontos de corte específicos para adultos brasileiros: ≥ 92 cm para homens e ≥ 86 cm para mulheres¹⁷.

Análise estatística

As variáveis quantitativas foram descritas por média e desvio padrão, enquanto as variáveis categóricas foram expressas em frequência absoluta (n) e frequência relativa (%). Os testes t de Student ou U de Mann-Whitney foram utilizados para determinar significância estatística conforme a distribuição entre os grupos, assim como os testes de correlação de Spearman ou Pearson foram realizados para verificar a associação entre variáveis. O critério de significância estatística adotado foi $p < 0,05$. A análise dos dados foi realizada com o programa SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

RESULTADOS

Cento e vinte e três (123) associados de um total de 150 das duas unidades de triagem aceitaram participar do estudo. A maioria eram mulheres (66%), com baixa escolaridade (abaixo da 4ª série) (60,3%), sobrepeso e/ou obesidade (57,6%). Cerca de 73% dos indivíduos apresentaram algum tipo de insegurança alimentar de acordo com a EBIA, sendo 16,2% classificados com IA grave (Tabelas 1 e 2). Dos participantes que tinham filhos menores de 18 anos ($n = 83$), 59% apresentaram IA segundo classificação do questionário sociodemográfico. As análises de correlações (Tabela 3) indicaram que indivíduos com menos anos de estudo apresentaram maiores escores para severidade de IA ($p = -0,26$; $p < 0,01$) e que recicladores mais velhos apresentaram maior IMC e circunferência da cintura aumentada. Além disso, também foi observado que indivíduos que abusam de tabaco

também apresentaram índices menores de IMC e circunferência de cintura. Os resultados pelo testes de comparação de médias (Tabela 4) sugeriram que as mulheres apresentaram maior

circunferência da cintura e IMC em comparação aos homens ($p < 0,05$). Também foi relatado que mulheres apresentam maior insegurança alimentar em relação aos homens ($p < 0,01$).

Tabela 1: Estatísticas descritivas para as variáveis sociodemográficas dos trabalhadores de Unidades de Triagem de Resíduos (n = 123).

Variável	N (%)	Média ± DP
Idade (anos)		35,74 ± 13,40
Sexo		
Feminino	82 (66%)	
Escolaridade		
Ensino Básico Incompleto	74 (60,3%)	
Ensino Básico Completo	16 (13,2%)	
Ensino Médio Incompleto	18 (14,9%)	
Ensino Médio Completo	10 (8,3%)	
Analfabeto	5 (4,06%)	
Etnia (autodeclarada)		
Negros	72 (58,9%)	
Branco	48 (38,7%)	
Não sabem	3 (2,4%)	
Segurança Alimentar (EBIA)		
Segurança Alimentar	33 (27%)	
Insegurança Alimentar Leve	48 (39%)	
Insegurança Alimentar Moderada	22 (17,8%)	
Insegurança Alimentar Grave	20 (16,2%)	
Necessitam de Intervenção por uso de substância (ASSIST)		
Tabaco	74 (60,5%)	
Álcool	17 (13,7%)	
Maconha	18 (14,5%)	
Cocaína	7 (5,6%)	
IMC (kg/m ²)		29,07 ± 8,35
Sobrepeso		
Mulher	18 (14,6%)	
Homem	6 (4,8%)	
Obesidade		
Mulher	39 (31,7%)	
Homem	8 (6,5%)	
Circunferência da cintura (cm)		
Mulher		92,02 ± 21,05
Homem		85,86 ± 15,55

Fonte: Dados da Pesquisa, 2018.

Tabela 2: Frequência das respostas da Escala Brasileira de Insegurança Alimentar – EBIA (n = 123).

Frequência da Ocorrência (%)			
Itens relacionados a Segurança Alimentar nos últimos 3 meses	Sim	Não	Não Sabe
1 Preocupado que os alimentos da casa terminassem antes que você pudesse comprar, receber ou produzir mais alimentos.	68,4	29,8	1,8
2 Os alimentos terminaram antes de ter dinheiro para comprar mais.	38,6	60,5	0,9
3 Algum adulto ficou sem dinheiro para ter uma dieta saudável e balanceada.	66,7	30,7	2,7
4 Passou o mês com pouca comida porque o dinheiro havia acabado priorizando alimentar a(s) criança(s).	56,3	22,5	21,3
5 Não foi possível dar uma refeição balanceada a(s) criança(s) porque você não podia pagar por esta.	80,8	19,2	
6 Não há comida suficiente para a(s) criança(s).	34,6	65,4	
7 Algum adulto da família diminuiu a quantidade de comida em suas refeições ou parou de comer porque não havia dinheiro para comprar mais.	71,2	28,8	

Continua...

Tabela 2: Continuação.

Itens relacionados a Segurança Alimentar nos últimos 3 meses	Frequência da Ocorrência (%)		
	Sim	Não	Não Sabe
8 Você comeu menos do que deveria, porque não havia comida ou dinheiro suficiente.	78,8	19,2	2
9 Sentia fome, mas não comia porque não havia comida ou dinheiro suficiente para comprar alimentos.	44,3	53,8	1,9
10 Perdeu peso por não ter dinheiro suficiente para comprar comida.	38,5	55,8	5,7
11 Algum adulto da casa pulou uma refeição ou teve apenas uma refeição durante o dia para deixar alimento para a(s) criança(s).	40,4	59,6	
12 Diminuiu a quantidade de comida da refeição da(s) criança(s).	34,6	63,5	1,9
13 Sentia fome, mas não podia comprar comida por falta de dinheiro.	32,8	61,5	5,7
14 Parou/pulou uma refeição para que uma criança (s) pudesse alimentar-se.	32,7	65,4	1,9
15 Ficou sem comer por um dia inteiro porque não havia dinheiro para comprar comida.	15,4	82,7	1,9

Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

Tabela 3: Correlações entre escore do EBIA, variáveis demográficas, variáveis antropométricas e escore do ASSIST (n = 123).

	P†	Valor-p
EBIA (escore) × Idade (anos)	0,095	> 0,05
EBIA (escore) × Escolaridade (anos de estudo)	-0,264	< 0,01
EBIA (escore) × IMC	0,033	> 0,05
EBIA (escore) × Cintura	-0,050	> 0,05
EBIA (escore) × ASSIST Álcool (escore)	0,062	> 0,05
EBIA (escore) × ASSIST Tabaco (escore)	0,121	> 0,05
EBIA (escore) × ASSIST Maconha (escore)	0,049	> 0,05
Idade × Escolaridade	-0,292	< 0,01
Idade × IMC	0,483	< 0,01
Idade × Cintura	0,493	< 0,01
Idade × ASSIST Álcool	-0,150	> 0,05
Idade × ASSIST Tabaco	-0,275	< 0,01
Idade × ASSIST Maconha	-0,264	< 0,01
Escolaridade × IMC	0,085	> 0,05
Escolaridade × Cintura	-0,005	> 0,05
Escolaridade × ASSIST Álcool	-0,023	> 0,05
Escolaridade × ASSIST Tabaco	-0,035	> 0,05
Escolaridade × ASSIST Maconha	0,011	> 0,05
IMC × Cintura	0,866	< 0,01
IMC × ASSIST Álcool	-0,190	> 0,05
IMC × ASSIST Tabaco	-0,317	< 0,01
IMC × ASSIST Maconha	-0,413	< 0,01
Cintura × ASSIST Álcool	-0,111	> 0,05
Cintura × ASSIST Tabaco	-0,253	< 0,01
Cintura × ASSIST Maconha	-0,375	< 0,01
ASSIST Álcool × ASSIST Tabaco	0,146	> 0,05
ASSIST Álcool × ASSIST Maconha	271	< 0,01
ASSIST Tabaco × ASSIST Maconha	0,321	< 0,01

† Coeficiente de correlação de Spearman.

Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

Tabela 4: Comparação de médias entre sexo, variáveis demográficas, variáveis antropométricas, escore de Segurança Alimentar e escore para frequência de uso de substâncias psicoativas (n = 123).

	Grupos		Valor-p
	Homens (n = 41)	Mulheres (n = 82)	
	$\bar{x} \pm DP$	$\bar{x} \pm DP$	
Idade	34,40 $\pm$ 15,02	36,43 $\pm$ 12,51	> 0,05
Escolaridade (anos de estudo)	3,38 $\pm$ 1,41	3,57 $\pm$ 1,89	> 0,05
Peso	71,91 $\pm$ 18,13	75,39 $\pm$ 21,28	> 0,05
IMC	25,10 $\pm$ 5,11	31,11 $\pm$ 8,97	< 0,01
Cintura	84,25 $\pm$ 15,31	90,17 $\pm$ 19,81	> 0,05
Escore EBIA	2,71 $\pm$ 3,10	5,66 $\pm$ 4,925	< 0,01
Escore ASSIST tabaco	12,10 $\pm$ 10,23	10,68 $\pm$ 10,98	> 0,05
Escore ASSIST álcool	6,51 $\pm$ 8,17	4,09 $\pm$ 5,49	< 0,05
Escore ASSIST maconha	4,13 $\pm$ 6,93	1,72 $\pm$ 5,47	< 0,01

Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

DISCUSSÃO

Neste estudo, 73% da amostra apresentou IA. Essa prevalência encontrada entre os recicladores é mais do que o dobro do índice nacional e mais do que o triplo do índice regional sul¹⁰. Considerando dados nacionais, a IA em lares com crianças foi de 28%¹⁰, enquanto entre os recicladores, que possuíam filhos menores (n = 83), o percentual de IA encontrado foi o dobro, 59%.

Em estudo com população vulnerável da área rural na região Nordeste do Brasil, identificou-se que 15,1% sofriam de forma grave de IA¹². Entre os recicladores do estudo, 16,2% apresentaram IA grave. Segundo o relatório conjunto das Nações Unidas, sobre o Estado da Segurança Alimentar e Nutricional no Mundo (SOFI), 9% da população latino-americana encontrava-se em IA grave em 2018, enquanto 21,9% sofriam com IA moderada. A taxa de IA grave atingiu 10,6% para a América Central e 8,3% para a América do Sul¹⁸.

A taxa de insegurança alimentar encontrada na população estudada difere muito das médias nacionais, representa mais do que o dobro do índice nacional e mais do que o triplo na região de referência (Sul). O direito básico à alimentação não está sendo respeitado e associado a isso, a presença de sobrepeso e obesidade, aumenta o risco para comorbidades.

Os recicladores desempenham um trabalho essencial e indispensável para as cidades e para o meio ambiente, entretanto vivem em condições precárias e em ambiente de trabalho insalubre. A baixa disponibilidade de alimentos, leva-os a suprir a necessidade calórica com alimentos baratos e de baixa qualidade, como embutidos e ultraprocessados, não garantindo assim a premissa da Segurança Alimentar. Esse provavelmente seja um dos principais motivos que explique as elevadas

taxas de IA encontradas nessa população, que se assemelham às encontradas em regiões de extrema pobreza em outros países.

Quanto ao perfil demográfico, os resultados do presente estudo mostraram que mais da metade da população de recicladores era composta por mulheres, autodeclaradas negras e com ensino fundamental incompleto. Em consonância com nossos dados, a Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde também constata elevada taxa de excesso de peso, associando-o como indicador de IA, com maior prevalência em mulheres autodeclaradas negras^{19,20}. Além dessas características, aspectos regionais, faixa etária, renda per capita e status domiciliar estão relacionados à gravidade da insegurança alimentar²¹.

Muitas pessoas no Brasil que vivem em situações altamente vulneráveis sobrevivem alimentando-se de sobras descartadas por outras famílias, sem acesso a qualquer tipo de alimento de boa qualidade e em quantidade suficiente. A exclusão social, seguida pela falta de oportunidades de emprego, causa vários tipos de danos. Esses problemas são indiretamente observados no aumento das taxas de doenças infecciosas, nos estágios iniciais do desenvolvimento infantil, no aumento da taxa de criminalidade e abuso de substâncias psicoativas⁹.

Há uma série de fatores que poderiam explicar como a obesidade pode estar associada à IA, entre eles, a falta de acesso a alimentos saudáveis, grandes quantidades de alimentos de baixa qualidade nutricional – processados e ultraprocessados e falta de diversidade alimentar¹⁶.

Uma prevalência significativa de sobrepeso e obesidade foi encontrada entre os recicladores avaliados. Se até um tempo atrás a obesidade se mantinha mais concentrada em países desenvolvidos, atualmente ela é muito frequente também em grupos populacionais socialmente

menos favorecidos, principalmente em países em desenvolvimento²². No caso dos recicladores, que não têm pausas no trabalho, pois ganham proporcionalmente à quantidade que reciclam, a opção geralmente é por alimentos que podem ser rapidamente consumidos, em sua grande maioria, alimentos de baixa qualidade nutricional, como macarrão instantâneo ou outros tipos de *junk food*. Além disso, não é raro o consumo de sobras alimentares que encontram-se entre os resíduos, durante a triagem, que indica preocupação em saciar a fome sem atentar para a segurança e a qualidade nutricional²².

Em relação ao IMC, de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística¹⁰, a prevalência de excesso de peso estimada para todas as mulheres brasileiras de 15 a 49 anos foi de 43%, variando de 45,1% na região Centro-Oeste a 19,4% no Sul. No estudo encontramos uma taxa de 57,6% de sobrepeso/obesidade, extrapolando a média da região Sul.

Quanto ao acúmulo de gordura abdominal, as mulheres das unidades avaliadas apresentaram maior IMC em relação aos homens¹⁰. Tal dado já foi observado em outro estudo populacional com participantes de diversos países da América Latina (incluindo Brasil), no qual há uma prevalência maior de IMC elevado em mulheres em relação a homens levando em consideração baixo *status* socioeconômico²³. Também foi observado entre todos os participantes que, quanto maior a idade, maior o IMC. Esse dado torna-se bastante preocupante, uma vez que a idade avançada associada com IMC alto torna-se um fator de risco importante para a ocorrência de doenças cardiovasculares²⁴.

Dentro das UTRs a maioria das atividades é repetitiva nas esteiras de triagem mas em relação à prática de atividade física, quase 70% dos avaliados foram classificados como sedentários. Em outros estudos, as associações de recicladores evidenciaram riscos à ergonomia, caracterizados por intenso esforço físico, levantamento de peso manualmente, posturas inadequadas, ritmo excessivo de trabalho, postura no trabalho e estresse físico e psicológico²⁵⁻²⁷.

Vale ressaltar que o uso de substâncias psicoativas, como tabaco, álcool e maconha, foi detectado em muitos dos sujeitos do estudo. Em relação a esse tópico, Seligmann-Silva²⁸ afirma que o trabalho, pode fortalecer a saúde mental ou torná-la vulnerável e até desenvolver desordens que serão expressas nos níveis social e individual, “como o uso de álcool e outras drogas”²⁸⁻³⁰.

Foi observado entre os participantes que os homens apresentam maiores problemas de abuso de álcool e maconha em relação às mulheres. Uma possível explicação pode estar associada às expectativas

sociais esperadas das mulheres, como os papéis de boa mãe, cuidadora e provedora. Nesse sentido, o abuso de substâncias é um fator que pode levá-las à exclusão familiar e comunitária e desestimula o uso de SPAs³¹. Vale ressaltar que não houve diferença significativa de gênero quanto ao abuso de tabaco, que foi a substância de maior prevalência de abuso em ambos os sexos (74%).

Observou-se uma relação inversamente proporcional entre os índices de IMC, circunferência da cintura e o uso de tabaco. Isso pode estar associado à hipótese que o fumante iria ingerir menos alimentos devido à maior atividade de leptina (ou dos seus receptores), com a consequente captação deste hormônio no hipotálamo. Assim, ocorre a diminuição da liberação de Neuropeptídeo Y e leva à sensação de saciedade³². Alguns aspectos foram fatores limitantes do estudo, como a grande rotatividade de associados nas unidades, o que dificulta o acompanhamento longitudinal, sendo limitado a um curto período de tempo e impossibilitando a coleta de outros dados. Outro aspecto foi a dificuldade dos recicladores em interromper a atividade laboral para participar da pesquisa, uma vez que havia a implicação econômica – eles ganham proporcionalmente ao que reciclam, tendem a fazer menos pausas para ganhar mais. Embora esses fatores sejam limitantes, não representaram um obstáculo, uma vez que a maioria dos recicladores aceitou participar do estudo. É necessário trabalhar fortemente no sentido de promover a conscientização para promoção da saúde nas UTRs e aumentar a visibilidade dessa população que aos olhos de muitos, é invisível.

Os associados às UTRs contribuem para o mercado de reciclagem e atuam em prol do meio ambiente, entretanto, trabalham em condições precárias com pouco ou nenhum equipamento de proteção individual, expostos a materiais perigosos, com risco de acidentes ou doenças profissionais, sem direitos ocupacionais e sem o devido reconhecimento da sociedade ou dos administradores públicos.

Os resultados deste estudo demonstram a necessidade imediata de intervenções interdisciplinares nessa população, tanto no campo da nutrição quanto na saúde em geral. Levando em consideração os altos níveis de Insegurança Alimentar, alta vulnerabilidade social, alto índice de tabagismo, IMC elevado em mulheres e em pessoas mais velhas, a probabilidade da ocorrência de doenças cardiovasculares nessa população é bastante elevada, o que torna-se preocupante já que atualmente essas doenças são a principal causa de óbitos no Brasil²⁴. A articulação entre arranjos intersetoriais, comunidades e a implementação de políticas públicas para atender a população

estudada também deve ser considerada em discussão posterior. Recomenda-se de imediato ações socioeducativas, de preferência por equipe multidisciplinar, visando a prevenção de tabagismo e de fatores de risco para obesidade, assim como garantir a formulação e a eficácia de programas de aquisição de alimentos por parte do governo. No futuro, seria útil estudar e explorar outras questões, como condições de moradia, qualidade dos alimentos

e a possibilidade de incorporar ações educativas para promover a saúde no ambiente de trabalho⁸.

Agradecimentos

Agradecemos a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e ao Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

REFERÊNCIAS

- Food and Agriculture Organization of the United Nations; International Fund for Agricultural Development; United Nations Children's Fund; World Food Programme; World Health Organization. *The state of food security and nutrition in the world 2020: transforming food systems for affordable healthy diets*. Rome: FAO; 2020.
- Reis M. Food insecurity and the relationship between household income and children's health and nutrition in Brazil. *Health Econ*. 2012;21(4):405-27.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Pesquisa de orçamentos familiares 2017-2018: análise do consumo alimentar pessoal no Brasil*. Rio de Janeiro: IBGE; 2020.
- Jones AD, Ngure FM, Pelto G, Young SL. What are we assessing when we measure food security? A compendium and review of current metrics. *Adv Nutr*. 2013;4(5):481-505.
- Food and Agriculture Organization of the United Nations; International Fund for Agricultural Development; United Nations Children's Fund; World Food Programme; World Health Organization. *The state of food security and nutrition in the world 2017: building resilience for peace and food security*. Roma: FAO; 2017.
- Moura LR, Dias SLFG, Junqueira LAP. Um olhar sobre a saúde do catador de material reciclável: uma proposta de quadro analítico. *Ambiente & Sociedade*. 2018;21:e01072.
- Food and Agriculture Organization of the United Nations. *O direito humano à alimentação adequada no marco estratégico global para a segurança alimentar e nutricional: consenso global*. Roma: FAO; 2014.
- Cavalcante LPS, Silva MMP. Influência da organização de catadores de materiais recicláveis em associação para a melhoria da saúde e minimização de impactos socioambientais. *REMOA*. 2015;14(1):1-13.
- Silva MAB, Abrahão AL. Política de Atenção Integral aos usuários de álcool e outras drogas: uma análise guiada por narrativas. *Interface*. 2020;24:e190080.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatísticas. *Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios – PNAD, segurança alimentar: ano: 2013*. Rio de Janeiro; 2014
- Pérez-Escamilla R, Segall-Corrêa AM. Food insecurity measurement and indicators. *Rev Nutr*. 2008;21(Suppl):15s-26s.
- Almeida JA, Santos AS, Nascimento MAO, Oliveira JVC, Silva DG, Mendes-Netto RS. Fatores associados ao risco de insegurança alimentar e nutricional em famílias de assentamentos rurais. *Cienc Saude Colet*. 2017;22(2):479-88.
- Recicla POA* [Internet]. Porto Alegre: Departamento Municipal de Limpeza Urbana; 2017 [citado em 25/08/2019]. Disponível em: <http://www.reciclaportoalegre.com.br/>.
- Henrique IFS, De Micheli D, Lacerda RB, Lacerda LA, Formigoni MLOS. Validação da versão brasileira do teste de triagem do envolvimento com álcool, cigarro e outras substâncias (ASSIST). *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2004;50(2):199-206.
- Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. *Diretrizes brasileiras de obesidade 2016*. 4a ed. São Paulo: ABESO; 2016.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. *Guia alimentar para a população brasileira*. 2a ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2014.
- Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care*. 1994;21(1):55-67.
- Leão M, organizadora. *O direito humano à alimentação adequada e o sistema nacional de segurança alimentar e nutricional*. Brasília (DF): ABRANDH; 2013.
- Food and Agriculture Organization of the United Nations; International Fund for Agricultural Development; United Nations Children's Fund; World Food Programme; World Health Organization. *El estado de la seguridad alimentaria y la nutrición en el mundo 2019: protegerse frente a la desaceleración y el debilitamiento de la economía*. Roma: FAO; 2019.
- Weigel MM, Armijos RX, Racines M, Cevallos W. Food insecurity is associated with undernutrition but not overnutrition in Ecuadorian women from low-income urban neighborhoods. *J Environ Public Health*. 2016;2016:8149459.
- Food and Agriculture Organization of the United Nations. *Methods for estimating comparable prevalence rates of food insecurity experienced by adults throughout the world*. Rome: FAO; 2016.
- Marin-Leon L, Francisco PMSB, Segall-Corrêa AM, Panigassi G. Bens de consumo e insegurança alimentar: diferenças de gênero, cor de pele autorreferida e condição socioeconômica. *Rev Bras Epidemiol*. 2011;14(3):398-410.
- Gómez G, Kovalskys I, Leme A, Quesada D, Rigotti A, Cortés Sanabria LY, et al. Socioeconomic status impact on diet quality and body mass index in eight latin american countries: ELANS Study Results. *Nutrients*. 2021;13(7):2404.
- Massaroli LC, Santos LC, Carvalho GG, Carneiro SAJF, Rezende LF. Qualidade de vida e o IMC alto como fator de risco

- para doenças cardiovasculares: revisão sistemática. *Rev Univ Vale Rio Verde*. 2018;16(1):1-10.
25. Bezerra TA, Olinda RA, Pedraza DF. Insegurança alimentar no Brasil segundo diferentes cenários sociodemográficos. *Cienc Saude Colet*. 2017;22(2):637-51.
26. Oliveira JEP, Montenegro RM Jr, Vencio S, organizadores. *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018*. São Paulo: Clannad; 2017.
27. Albuquerque MFM. A segurança alimentar e nutricional e o uso da abordagem de direitos humanos no desenho das políticas públicas para combater a fome e a pobreza. *Rev Nutr*. 2009;22(6):895-903.
28. Seligmann-Silva E. *Trabalho e desgaste mental: o direito de ser dono de si mesmo*. São Paulo: Cortez; 2011.
29. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Pesquisa nacional de saúde: 2013: acesso e utilização dos serviços de saúde, acidentes e violências: Brasil, grandes regiões e unidades da federação*. Rio de Janeiro: IBGE; 2015.
30. Jacob MCM, Chaves VM. Falhas do sistema alimentar brasileiro: contribuições da geografia literária para o fortalecimento da democracia alimentar. *Physis*. 2019;29(1):e290106.
31. Sarmiento YES, Gonçalves NN, Vaz C, Neiva GD, Rodrigues GC, Oliveira JS, et al. Dependência química e gênero: um olhar sobre as mulheres. *Caderno Espaço Feminino*. 2018; 31(2):149-60.
32. Schwartz A, Bellissimo N. Nicotine and energy balance: a review examining the effect of nicotine on hormonal appetite regulation and energy expenditure. *Appetite*. 2021;164:105260.

Recebido: 25 mar, 2022

Aceito: 10 jul, 2022

CONCILIAÇÃO MEDICAMENTOSA NA ADMISSÃO DE PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAI EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

MEDICATION RECONCILIATION IN THE ADMISSION OF KIDNEY TRANSPLANT PATIENTS TO A UNIVERSITY HOSPITAL

Daniela Aparecida Reis¹ , Juliana da Silva Winter² , Vera Lúcia Milani Martins³ , Diogo Pilger⁴ 

RESUMO

Clin Biomed Res. 2023;43(1):30-38

1 Faculdade de Farmácia,
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 Instituto Federal de Educação,
Ciência e Tecnologia do Rio Grande
do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

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

Autor correspondente:

Juliana da Silva Winter
julwinter@hcpa.edu.br
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350
90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.

Introdução: O presente estudo considerou conciliações medicamentosas realizadas na admissão hospitalar de pacientes transplantados renais e intervenções farmacêuticas decorrentes desse processo.

Métodos: Trata-se de um estudo transversal realizado no período de julho de 2018 a julho de 2019 no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Foram coletadas as características dos pacientes, as conciliações medicamentosas realizadas pelo farmacêutico clínico, as discrepâncias identificadas pelo mesmo (intencionais e não intencionais) e o resultado das intervenções. Os medicamentos foram classificados de acordo com a Anatomic Therapeutic Chemical (ATC).

Resultados: Dos 719 pacientes acompanhados pelo farmacêutico clínico, 175 tiveram a conciliação medicamentosa de admissão realizada, desses, 56 apresentaram discrepâncias não intencionais. Encontramos a média de 2,2 medicamentos omissos por prescrição com desvio padrão de 1,3 medicamentos. No total, foram realizadas 122 intervenções farmacêuticas, sendo que em 61,5% houve adesão por parte da equipe médica. A classe terapêutica com maior ocorrência (43,4%) de discrepâncias não intencionais foi a que atuava sobre o aparelho cardiovascular. As variáveis observadas foram sexo, número de medicamentos nas intervenções (ambas com associação significativa com a adesão médica), idade, tempo de internação, número de medicamentos na internação e número de medicamentos de uso prévio (estas últimas sem associação significativa com a adesão médica).

Conclusões: A conciliação medicamentosa previne possíveis erros de medicação, uma vez que a identificação das discrepâncias não intencionais na prescrição médica gera sinalizações que são levadas pelo farmacêutico clínico à equipe assistente, a fim garantir o uso seguro e correto dos medicamentos durante a internação hospitalar.

Palavras-chave: Conciliação medicamentosa; Farmácia Clínica; Transplante renal; Segurança do paciente; Intervenção Farmacêutica

ABSTRACT

Introduction: This study considered medication reconciliations performed on hospital admission of kidney transplant patients and pharmaceutical interventions resulting from this process.

Methods: This is a cross-sectional study carried out from July 2018 to July 2019 at Hospital de Clínicas de Porto Alegre. The characteristics of the patients, the medication reconciliations performed by the clinical pharmacist, the discrepancies identified by the same (intentional and unintentional) and the result of the interventions were collected. The drugs were classified according to the Anatomic Therapeutic Chemical (ATC).

Results: Of the 719 patients monitored by the clinical pharmacist, 175 had medication reconciliation on admission performed, of which 56 had unintentional discrepancies. We found an average of 2.2 missing medications per prescription with a standard deviation of 1.3 medications. In total, 122 pharmaceutical interventions were performed, and in 61.5% there was adherence by the medical team. The therapeutic class with the highest occurrence (43.4%) of unintentional discrepancies was that which acted on the cardiovascular system. The variables observed were gender, number of medications in interventions (both with a significant association with medical adherence), age, length of stay, number of medications in hospitalization and number of medications previously used (the latter without a significant association with medical adherence).

Conclusions: Medication reconciliation prevents possible medication errors, since the identification of unintentional discrepancies in the medical prescription generates signals that are taken by the clinical pharmacist to the assistant team, in order to guarantee the safe and correct use of medications during hospitalization.

Keywords: *Medication reconciliation; Pharmaceutical care; Kidney transplantation; Patient safety; Pharmaceutical interventions*

INTRODUÇÃO

Pacientes transplantados mantêm tratamento medicamentoso após o procedimento cirúrgico com imunossupressores e corticoides a fim de evitar a rejeição do enxerto. Além disso, realizam terapia profilática contra infecções fúngicas, bacterianas e virais. Esses pacientes apresentam outras comorbidades associadas e requerem uso de polifarmácia, aumentando assim, a probabilidade de discrepâncias não intencionais na prescrição hospitalar, sendo mais suscetíveis a sofrer uma descontinuação não intencional no seu tratamento se comparados a pacientes que nunca estiveram internados¹.

A conciliação medicamentosa é realizada para aperfeiçoar a utilização dos medicamentos pelos pacientes quando estes mudam de nível de atenção ou de serviço de saúde, como: na admissão hospitalar (quando paciente ingressa no hospital), ou na transição do cuidado intra-hospitalar (troca de nível de cuidado dentro do mesmo hospital), ou na alta hospitalar (quando retorna para casa), ou então em consultas ambulatoriais com diferentes médicos (diferentes especialidades que prescrevem diversos medicamentos, sem haver uma conciliação entre eles)². Ela tem o objetivo de diminuir – e evitar se possível – erros de medicação em virtude de discrepâncias não intencionais nas prescrições como: duplicidades, omissões, substituições de medicamentos sem justificativas, mudanças na via de administração, no intervalo de dose, na dose utilizada, entre outras discrepâncias e também minimizar eventos adversos relacionados³. Isso pode ser particularmente interessante em pacientes transplantados.

Apesar de a conciliação medicamentosa não ser uma atividade exclusiva de uma determinada profissão da área da saúde, ela é uma das atribuições do farmacêutico clínico. Segundo a OMS (Organização Mundial de Saúde), o farmacêutico é considerado o profissional melhor capacitado para

realizar a conciliação medicamentosa⁴, enquanto que a *Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN)* – uma parceria público-privada que conecta todos os profissionais envolvidos na doação e transplantes nos Estados Unidos – destaca que cada programa de transplantes de órgãos sólidos deve possuir ao menos um farmacêutico na equipe multiprofissional⁵. Em diversos países, incluindo o Brasil, a atuação do farmacêutico na conciliação medicamentosa está prevista pelos conselhos profissionais que regulam o exercício da farmácia⁶.

Ao realizar a conciliação medicamentosa de admissão, é possível diminuir as taxas de discrepâncias entre os medicamentos de uso prévio e os prescritos durante a internação⁷. Por meio dela, é feito um levantamento completo e preciso de todos os medicamentos utilizados pelos pacientes. A entrevista permite avaliar a compreensão e o comportamento do paciente frente ao seu tratamento, identificar as possíveis barreiras para a adesão à farmacoterapia e fornecer suporte social⁸. A conciliação medicamentosa, para obtenção do melhor histórico medicamentoso envolvendo a equipe multiprofissional e – em especial – o farmacêutico, tem sido útil para reduzir as discrepâncias medicamentosas na internação⁹.

Embora existam trabalhos que descrevam a atividade do farmacêutico clínico com a conciliação medicamentosa incluindo a área de transplante renal, até o presente momento, a literatura carece de estudos que avaliem as conciliações medicamentosas de admissão hospitalar, realizadas pelo farmacêutico clínico, de pacientes dessa especialidade médica. Dessa forma, o objetivo deste estudo foi descrever as conciliações medicamentosas realizadas no processo de admissão hospitalar de pacientes transplantados renais, as intervenções farmacêuticas resultantes desse processo e as classes terapêuticas mais envolvidas.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal com pacientes transplantados renais admitidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) no período de julho de 2018 a julho de 2019. O HCPA é um hospital de alta complexidade, que possui 850 leitos e 32 farmacêuticos clínicos, sendo um atuante na equipe multiprofissional do Programa de Transplante Renal. Atualmente há 1.350 pacientes transplantados neste programa, os quais são acompanhados por meio de consultas ambulatoriais e passíveis de internação hospitalar por complicações relacionadas ou não ao transplante. Antes da pandemia de COVID-19, no período de 2018 e 2019, o hospital transplantou em média 10,2 pacientes por mês com insuficiência renal crônica, com desvio-padrão de 2,9, o que reduziu ao considerar o período de 2020 e 2021, no qual foi registrada média mensal de 4,4 transplantes, com desvio-padrão de 2,9 transplantes.

A população deste estudo é constituída por pacientes que internaram para a equipe do transplante renal e passaram pelo processo de conciliação medicamentosa de admissão hospitalar e tiveram o registro de discrepâncias não intencionais para medicamentos de uso prévio. A amostra foi composta pelos registros de pacientes que: internaram pela equipe do transplante renal e foram acompanhados pelo farmacêutico clínico; tiveram a conciliação medicamentosa de admissão hospitalar; tiveram discrepância não intencional reportada a partir da realização da conciliação medicamentosa de admissão; apresentaram discrepância medicamentosa classificada como de uso prévio, sendo o medicamento não prescrito na internação, ou apresentando dose ou frequência divergente daquela utilizada em domicílio. Foram excluídos os registros dos pacientes com intervenções farmacêuticas não relacionadas a medicamentos de uso prévio e que receberam alta hospitalar um dia após a intervenção realizada (intervenções com desfecho classificado como sem seguimento).

As informações foram obtidas de dois bancos de dados da seção de farmácia clínica: (A) Bundle Farmacêutico¹⁰ e (B) intervenções farmacêuticas. Do banco A, se extraiu o número de conciliações realizadas e de discrepâncias não intencionais sinalizadas pelo farmacêutico clínico. Do banco B, se obtiveram as informações dos desfechos das intervenções classificadas e reportadas: com adesão, sem adesão ou sem seguimento. Do prontuário eletrônico, se extraíram as informações sobre todos os medicamentos de uso prévio relatados pelos pacientes durante a entrevista realizada pelo farmacêutico clínico. Os medicamentos foram

classificados de acordo com a *Anatomical Therapeutic Chemical – ATC*¹¹.

A discrepância medicamentosa é a divergência encontrada na farmacoterapia utilizada pelo paciente em domicílio e a terapia prescrita durante a internação hospitalar. Para identificar essas possíveis discrepâncias, é preciso que o farmacêutico clínico faça uma lista de todos os medicamentos que o paciente utilizava previamente à internação (incluindo nome, dosagem, frequência e via de administração), e concilie com as prescrições médicas realizadas na admissão, na transferência ou na alta hospitalar¹².

Para a análise das intervenções farmacêuticas, foram considerados três tipos de desfechos: com adesão, sem adesão e adesão parcial. Com adesão foi classificada a proposta farmacoterapêutica sugerida pelo farmacêutico clínico e que foi aceita pelo médico assistente considerando a alteração da prescrição médica da internação; sem adesão a intervenção farmacoterapêutica que, até cinco dias depois de reportada, não gerou alteração na prescrição médica da internação; e por fim, adesão parcial aquela em que um paciente conciliado necessitou de duas ou mais intervenções farmacêuticas e apenas parte das propostas farmacoterapêuticas foram aceitas pelo médico assistente.

Os resultados são apresentados em tabelas de frequência com os dados agrupados, indicando a frequência absoluta e relativa de representação e, quando quantitativos, é apresentada ainda a média e o desvio-padrão. Para identificar possíveis associações entre os grupos e a adesão, utilizou-se o coeficiente de contingência, considerando o nível de significância de 0,05. Para a realização desses testes estatísticos, foi utilizado o software SPSS versão 22.

Os dados são parte do projeto: “Instrumento para Acompanhamento Farmacêutico de Pacientes na Internação Hospitalar” aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, sob o nº 2591218200005327.

RESULTADOS

A conciliação medicamentosa de admissão hospitalar representou 24,3% (N = 175) dos acompanhamentos efetuados pelo serviço de farmácia clínica, e, dessas, 42,3% (N = 74) tinham discrepâncias não intencionais. Seguindo os critérios de inclusão e exclusão, dos 719 pacientes transplantados renais acompanhados pelo farmacêutico clínico, foram excluídos 663 e se analisou os dados de 56 pacientes conforme Figura 1.

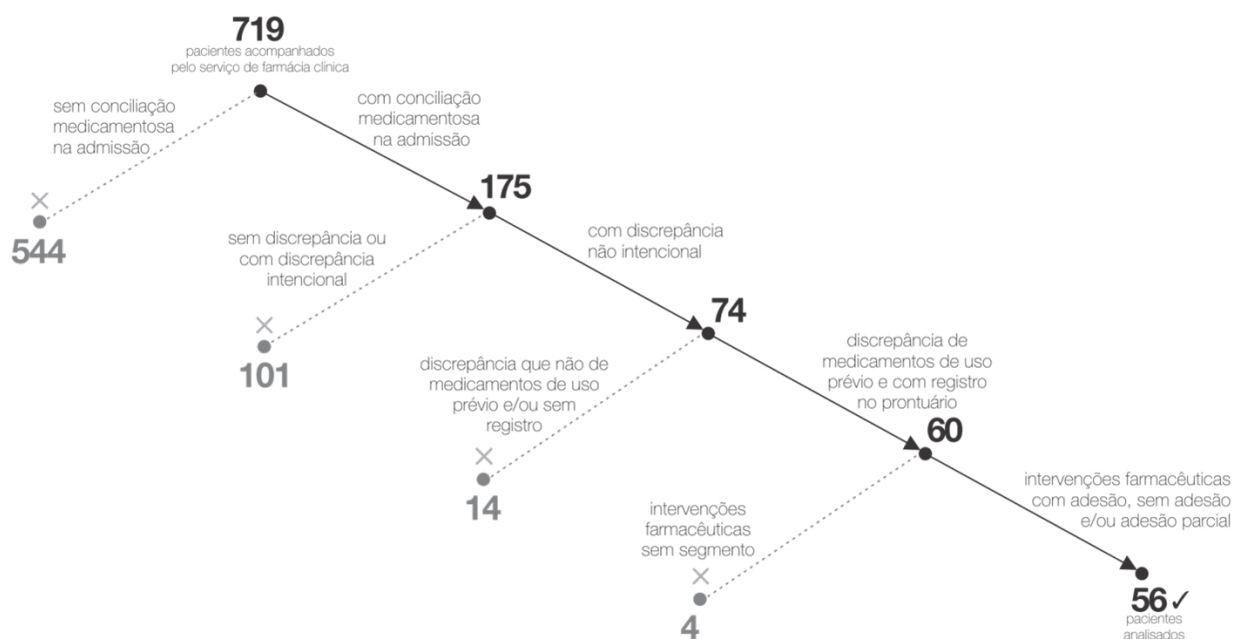


Figura 1: Diagrama com etapas e critérios para inclusão e exclusão de pacientes transplantados renais que tiveram a conciliação medicamentosa na admissão realizada pelo Serviço de Farmácia Clínica do HCPA no período de julho de 2018 a julho de 2019.

São apresentadas na Tabela 1 as medidas descritivas dos dados dos pacientes que foram incluídos nas análises e associadas aos desfechos das intervenções farmacêuticas quanto aos medicamentos de uso prévio que estavam discrepantes na prescrição da internação.

Destaca-se que foi possível observar associação significativa entre o número de medicamentos por paciente nas intervenções farmacêuticas e a adesão às propostas farmacoterapêuticas sugerida pelo farmacêutico clínico.

Tabela 1: Características de pacientes transplantados renais acompanhados por farmacêutico clínico e que tiveram a conciliação medicamentosa de admissão hospitalar realizada por este profissional no HCPA no período de julho de 2018 a julho de 2019.

Variáveis Média (desvio-padrão)	Categorias	n	%	Adesão			Coef. de contingência	p-valor
				Não	Parcial	Sim		
Sexo	Feminino	26	46,4	6	6	14	0,3487	< 0,0207
	Masculino	30	53,6	9	0	21		
Idade (anos) 55,6 (13,1)	≤ 30	7	12,5	4	0	3	0,4254	> 0,2607
	30 – 40	2	3,6	0	0	2		
	40 – 50	6	10,7	0	1	5		
	50 – 60	7	12,5	4	0	3		
	60 – 70	23	41,1	4	4	15		
	> 70	11	19,6	3	1	7		
Tempo de Interação (dias) 18,4 (16,5)	1 – 10	21	37,5	4	2	15	0,4313	> 0,1270
	10 – 20	18	32,1	8	0	10		
	20 – 30	7	12,5	1	2	4		
	30 – 40	2	3,6	0	1	1		
	40 – 50	6	10,7	2	0	4		
	> 50	2	3,6	0	1	1		

Continua...

Tabela 1: Continuação.

Variáveis Média (desvio-padrão)	Categorias	n	%	Adesão			Coef. de contingência	p-valor
				Não	Parcial	Sim		
Nº de medicamentos, por paciente, na internação 20,7 (6,2)	≤ 15	12	21,4	4	0	8	0,2089	> 0,8623
	15 – 20	16	28,6	4	2	10		
	20 – 25	17	30,4	5	2	10		
	> 25	11	19,6	2	2	7		
Nº de medicamentos, por paciente, de uso prévio 11,2 (3,4)	1 – 5	2	3,6	0	0	2	0,3616	> 0,2086
	5 – 10	21	37,5	7	2	12		
	10 – 15	28	50,0	6	2	20		
	15 – 20	5	8,9	2	2	1		
Nº de medicamentos, por paciente, com intervenções farmacêuticas 2,2 (1,3)	1	22	39,3	7	0	15	0,5129	< 0,0104
	2	18	32,1	6	0	12		
	3	6	10,7	0	2	4		
	4	4	7,1	1	1	2		
	5	6	10,7	1	3	2		
Total		56	100,0	15	6	35		

O total de medicamentos discrepantes nas prescrições de admissão foi 122, com média de 2,2 medicamentos omissos por prescrição analisada, com desvio padrão de 1,3 medicamentos, variando entre 1 e 5 medicamentos. Os medicamentos que geraram

maior número de intervenções foram os utilizados para o aparelho cardiovascular e para o aparelho digestivo e metabolismo. A classificação ATC dos medicamentos discrepantes, e os principais representantes de cada classe estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2: Lista de medicamentos discrepantes envolvidos nas intervenções farmacêuticas, identificados a partir da conciliação medicamentosa de admissão hospitalar realizada para pacientes transplantados renais que internaram no HCPA no período de julho de 2018 a julho de 2019.

Classificação	Sem adesão		Com adesão		Principais representantes
	n	%	n	%	
Aparelho cardiovascular	17	40,5	36	45,0	Furosemida (10), enalapril (6) e sinvastatina (6)
Aparelho digestivo e metabolismo	8	19,0	18	22,5	Vitamina D (5) e carbonato de cálcio (4)
Sangue e órgãos hematopoéticos	7	16,7	6	7,5	Sulfato ferroso (5) e ácido acetilsalicílico (4)
Sistema nervoso	2	4,8	7	8,8	Zolpidem (3) e clonazepam (2)
Sistema músculo-esquelético	2	4,8	5	6,3	Alopurinol (5)
Anti-infecciosos gerais para uso sistêmico	0	0,0	3	3,8	Isoniazida (2)
Aparelho respiratório	4	9,5	0	0,0	Fumarato de formoterol di-hidratado + budesonida (2)
Preparações hormonais sistêmicas, excluindo hormônios sexuais e insulina	1	2,4	2	2,5	Prednisona (2)
Aparelho genito-urinário e hormônios sexuais	1	2,4	1	1,3	Oxibutinina (1) e dutasterida (1)
Agentes antineoplásicos e imunomoduladores	0	0,0	1	1,3	Everolimo (1)
Produtos antiparasitários	0	0,0	1	1,3	Hidroxicloroquina (1)
Total	42	100,0	80	100,0	

Dos medicamentos de uso prévio à internação, os mais utilizados foram os para o aparelho cardiovascular e para o aparelho digestivo e metabolismo. Outra classe terapêutica importante para os pacientes transplantados,

a fim de evitar a rejeição do enxerto, foi a dos agentes antineoplásicos e imunomoduladores. A classificação dos medicamentos de uso prévio identificados na admissão hospitalar está apresentada na Tabela 3.

Tabela 3: Lista de medicamentos de uso prévio identificados a partir da conciliação medicamentosa de admissão hospitalar realizada para pacientes transplantados renais que internaram no HCPA no período de julho de 2018 a julho de 2019.

Classificação	n	%	Principais representantes
Aparelho cardiovascular	182	29,0	Furosemida (30) e anlodipino (29)
Aparelho digestivo e metabolismo	125	19,9	Omeprazol (48) e insulina NPH (19)
Agentes antineoplásicos e imunomoduladores	99	15,8	Tacrolimo (47), Micofenolato de sódio (45) e Everolimo (1)
Preparações hormonais sistêmicas, excluindo hormônios sexuais e insulina	60	9,6	Prednisona (53)
Sangue e órgãos hematopoéticos	58	9,2	Ácido acetilsalicílico (21) e bicarbonato de sódio (19)
Sistema nervoso	48	7,6	Paracetamol (10), fluoxetina (8) e clonazepam (6)
Anti-infecciosos gerais para uso sistêmico	35	5,6	Sulfametoxazol/Trimetoprim (10), ganciclovir (10) e isoniazida (5)
Sistema músculo-esquelético	10	1,6	Alopurinol (8)
Aparelho respiratório	8	1,3	Fumarato de formoterol di-hidratado + budesonida (2) e salbutamol (2)
Aparelho genito-urinário e hormônios sexuais	2	0,3	Oxibutinina (1) e dutasterida (1)
Produtos antiparasitários	1	0,2	Hidroxicloroquina (1)
Total	628	100,0	

Para sangue e órgãos hematopoéticos, 13 dos 58 medicamentos utilizados previamente deixaram de ser incluídos na prescrição da internação, representando 22,4% de omissão nessa classe terapêutica. Para o sistema músculo-esquelético, sete dos 10 medicamentos de uso prévio encontravam-se omissos na prescrição da internação.

DISCUSSÃO

No presente estudo, os pacientes do sexo masculino compreenderam 53,6% da população analisada. Os homens estão em maior proporção entre os pacientes com insuficiência renal crônica e os transplantados renais^{13,14}. Dos pacientes com algum tipo de discrepância, 73,2% apresentavam idade superior a 50 anos, o que pode estar relacionado ao avanço da idade e ao aumento do número de comorbidades, o que acarreta no aumento do número de medicamentos de uso diário. Nossos achados demonstram que a população estudada utilizou mais de cinco medicamentos por dia, dado que corrobora com outro estudo que cita 96,4% dos pacientes em uso de polifarmácia¹⁵. Em geral, os pacientes transplantados são polimedicados, pois, além da imunossupressão e de outros tratamentos necessários para prevenir ou tratar complicações relacionadas ao transplante, muitos deles também possuem comorbidades (hipertensão e/ou diabetes, por exemplo) que requerem uso contínuo de

medicamentos¹⁶. A polifarmácia torna os pacientes mais suscetíveis a erros de medicação e a reações adversas, por isso a conciliação medicamentosa se mostra de suma importância¹⁷.

O farmacêutico clínico é o profissional apto a realizar o serviço de conciliação medicamentosa, auxiliando a equipe de médicos e de enfermeiros, pois detém o conhecimento sobre medicamentos⁹. Outros profissionais também podem ser treinados para auxiliar nessa atividade. A elaboração do histórico medicamentoso do paciente, realizado pelo farmacêutico, está associada à diminuição da mortalidade⁹.

O processo de conciliação medicamentosa requer profissionais dedicados e em número suficiente para ser realizado, sendo necessária uma grande quantidade de recursos humanos¹⁸. O farmacêutico clínico do transplante desempenha várias tarefas: cuidar do receptor do transplante; frequentar os rounds e avaliar a farmacoterapia; auxiliar no desenvolvimento e implementação de protocolos de terapia medicamentosa; realizar a conciliação de medicamentos, a gestão de terapia medicamentosa e o aconselhamento de alta; auxiliar na otimização de custos e farmacoterapia para maximizar os resultados do paciente; fornecer educação sobre medicamentos aos pacientes transplantados; liderar e auxiliar em pesquisas; e fornecer suporte farmacoterapêutico¹⁹.

No estudo apresentado, as conciliações medicamentosas de admissão hospitalar não foram

realizadas para todos os pacientes admitidos no hospital durante o período do estudo, uma vez que o farmacêutico clínico realizava outras atividades além da clínica. Portanto, foi possível realizar a conciliação medicamentosa de admissão hospitalar para 175 (24,3%) dos pacientes acompanhados pelo farmacêutico clínico, o que demonstra que a demanda de conciliações medicamentosas é alta e os números de discrepâncias não intencionais e medicamentos envolvidos nesse processo foram subestimados.

Em 42,3% das conciliações medicamentosas de admissão hospitalar avaliadas foi encontrada ao menos uma discrepância não intencional na lista de medicamentos fornecida pelo paciente por meio da entrevista com o farmacêutico. Na literatura, é descrito que podem ocorrer erros na prescrição de admissão em unidades hospitalares e que pelo menos 60% dos pacientes internados têm ao menos uma discrepância em relação ao seu histórico de medicamentos²⁰. A evidência científica demonstra que a maioria dos pacientes experimentam pelo menos uma discrepância de medicamentos na admissão hospitalar²¹ e que este é um problema global.

Dentre as discrepâncias não intencionais, a discrepância mais prevalente é a omissão de medicamentos²². Das 56 prescrições analisadas em nosso estudo, identificamos a omissão de 122 medicamentos de uso prévio na prescrição de internação, caracterizando média de 2,2 medicamentos omissos por prescrição analisada (desvio-padrão de 1,3), valor semelhante ao encontrado na literatura²². A omissão do medicamento no momento da admissão hospitalar pode causar descontinuação do tratamento e, consequentemente, danos ao paciente^{9,23}. Considerando que os pacientes ficaram em média 18 dias internados, uma possível descontinuação da terapia medicamentosa poderia aumentar os dias de internação por complicações relacionadas a essa descontinuação. A predominância de omissões pode estar relacionada ou à falta de registro do histórico de medicamentos no prontuário do paciente, ou a registros incompletos e desatualizados, fato que reforça a importância da conciliação medicamentosa, a fim de que sejam reduzidos os erros de medicação e os riscos ao paciente.

A adesão médica às intervenções farmacêuticas (122) foi de 65,6% e está de acordo com os resultados obtidos em outros estudos em que o valor varia entre 77% e 85% de aceitação das intervenções propostas pelo farmacêutico clínico^{24,25}. No nosso estudo, os medicamentos mais frequentemente identificados nas discrepâncias não intencionais, foram aqueles relacionados ao aparelho cardiovascular (43,4%) e para o aparelho digestivo e metabolismo

(21,3%). Essas classes terapêuticas também são observadas como as mais utilizadas pelos pacientes antes da internação, com taxas de 29% e de 19,9% respectivamente. Tais achados corroboram com outros dados da literatura, nos quais a maior parte das discrepâncias envolve medicamentos para o aparelho cardiovascular e medicamentos do aparelho digestivo e metabolismo²⁶⁻²⁹.

As limitações do estudo estão compreendidas desde o registro inicial dos pacientes, uma vez que os dados foram coletados do banco de dados da seção de farmácia clínica do hospital, passível de erros de digitação, registros faltantes ou incompletos, entre outros. O mesmo pode ter ocorrido com a classificação e o tratamento dos dados coletados para a produção deste estudo, onde foram utilizadas planilhas. Por se tratar de um estudo que utilizou dados já coletados, os registros nem sempre eram inteiramente completos, o que em alguns casos dificultou avaliar se as omissões eram realmente não intencionais.

Como potencial de generalização, vemos que os nossos resultados podem servir como base para novos estudos e sinalizar quais fatores podem ser determinantes para a identificação das discrepâncias e para a adesão da equipe às intervenções farmacêuticas.

As discrepâncias medicamentosas na admissão hospitalar são um problema global, o que reforça a necessidade do emprego de ferramentas que sejam capazes de identificar e resolver possíveis inconsistências na prescrição médica.

O número de conciliações medicamentosas de admissão hospitalar realizadas no período do estudo foi pequena em relação ao número de pacientes acompanhados pelo farmacêutico clínico. Entretanto, podemos concluir que a análise desta atividade clínica demonstrou falhas na prescrição de internação, que podem ser resolvidas com a contribuição da revisão da farmacoterapia associada a conciliação medicamentosa realizada por um farmacêutico com expertise na área.

A polifarmácia, relacionada ao número de comorbidades, contribuiu para o aumento de discrepâncias não intencionais nos primeiros dias de internação hospitalar. Ficou evidente que erros de medicação foram prevenidos e evitados ao se demonstrar necessidade de ajustes nas prescrições da internação, bem como através da adesão da equipe médica assistente às intervenções.

Medicamentos intimamente relacionados ao transplante de rim, como imunossupressores e corticoides, não foram alvo de erros de prescrição, bem como medicamentos profiláticos, que compõem o protocolo do Programa de Transplante Renal foram preservados nesta análise. Os medicamentos mais identificados nas discrepâncias não intencionais, foram

aqueles relacionados ao aparelho cardiovascular e ao aparelho digestivo e metabolismo. Talvez por estarem, em grau de importância clínica, menos relacionados à sobrevida do enxerto.

A conciliação medicamentosa é um instrumento válido para detectar possíveis discrepâncias relacionadas a medicamentos prescritos durante a internação. Através da intervenção farmacêutica e da adesão da equipe médica, é possível otimizar a segurança e a qualidade no cuidado prestado ao paciente hospitalizado. Essa atividade possibilita a continuação adequada do tratamento medicamentoso, por meio da avaliação clínica do paciente e da expertise do farmacêutico clínico, contribuindo para a redução de erros de medicação e de eventos adversos.

Agradecimentos

Os autores agradecem a colaboração do Serviço de Farmácia e do Programa de Transplante Renal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre que contribuíram para a realização da pesquisa.

Financiamento

A pesquisa não recebeu financiamento para sua realização.

Conflitos de interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesses em relação a este artigo.

REFERÊNCIAS

- Bell CM, Brenner SS, Gunraj N, Huo C, Bierman AS, Scales DC, et al. Association of ICU or hospital admission with unintentional discontinuation of medications for chronic diseases. *JAMA*. 2011;306(8):840-7.
- Conselho Federal de Farmácia (BR). *Farmácia hospitalar: coletânea de práticas e conceitos*. Brasília (DF): CFF; 2017.
- Taber DJ, Pilch NA, McGillicuddy JW, Bratton CF, Chavin KD, Baliga PK. Improved patient safety and outcomes with a comprehensive interdisciplinary improvement initiative in kidney transplant recipients. *Am J Med Qual*. 2013;28(2):103-12.
- World Health Organization. *The High5s Project Standard Operating Protocol for Medication Reconciliation: assuring medication accuracy at transitions in care: medication reconciliation*. Geneva: WHO; 2014.
- Organ Procurement and Transplantation Network (US). *Bylaws*. Washington (DC): OPTN; 2022.
- Conselho Federal de Farmácia (BR). Resolução nº 585, de 29 de agosto de 2013: regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. *Diário Oficial da União*. 25 set 2013;1:186-8.
- Allende Bandrés MA, Arenere Mendoza M, Gutiérrez Nicolás F, Calleja Hernández MA, Ruiz La Iglesia F. Pharmacist-led medication reconciliation to reduce discrepancies in transitions of care in Spain. *Int J Clin Pharm*. 2013;35(6):1083-90.
- Leguelinel-Blache G, Dubois F, Bouvet S, Roux-Marson C, Arnaud F, Castelli C, et al. Improving patient's primary medication adherence: the value of pharmaceutical counseling. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(41):e1805.
- Abdulghani KH, Aseeri MA, Mahmoud A, Abulezz R. The impact of pharmacist-led medication reconciliation during admission at tertiary care hospital. *Int J Clin Pharm*. 2018;40(1):196-201.
- Martinbiancho JK, Silva D, Negretto GW, Gonzatti JRC, Zuckermann J, Winter JS, et al. The pharmaceutical care bundle: development and evaluation of an instrument for inpatient monitoring. *Clin Biomed Res*. 2021;41(1):18-26.
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Resolução da diretoria colegiada – RDC nº 60, de 10 de outubro de 2014: dispõe sobre os critérios para a concessão renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências*. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2014.
- Aspden P, Wolcott J, Bootman JL, Cronenwett LR, editores. *Preventing medication errors*. Washington (DC): National Academies Press; 2007.
- Agence de la Biomédecine (FR). *Rapport annuel 2013*. Saint-Denis: Agence de la Biomédecine; 2013.
- Carrero JJ, Hecking M, Chesnaye NC, Jager KJ. Sex and gender disparities in the epidemiology and outcomes of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(3):151-64.
- Morales JM, Varo E, Lázaro P. Immunosuppressant treatment adherence, barriers to adherence and quality of life in renal and liver transplant recipients in Spain. *Clin Transplant*. 2012;26(2):369-76.
- Macedo AF, Alves C, Craveiro N, Marques FB. Multiple drug exposure as a risk factor for the seriousness of adverse drug reactions. *J Nurs Manag*. 2011;19(3):395-9.
- Hias J, Van der Linden L, Spriet I, Vanbrabant P, Willems L, Tournoy J, et al. Predictors for unintentional medication reconciliation discrepancies in preadmission medication: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(11):1355-77.
- San José Ruiz B, Serrano De Lucas L, López-Giménez LR, Baza Martínez B, Sautua Larreategi S, Bustinza Txertudi A, et al. Conciliación de la medicación al ingreso: resultados e identificación de pacientes diana. *Rev Calid Asist*. 2016;31(S1):36-44.
- Alloway RR, Dupuis R, Gabardi S, Kaiser TE, Taber DJ, Tichy EM, et al. Evolution of the role of the transplant pharmacist on the multidisciplinary transplant team. *Am J Transplant*. 2011;11(8):1576-83.
- Galvin M, Jago-Byrne MC, Fitzsimons M, Grimes T. Clinical pharmacist's contribution to

- medication reconciliation on admission to hospital in Ireland. *Int J Clin Pharm*. 2013;35(1):14-21.
21. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (US). *About medication errors* [Internet]. Plymouth Meeting: NCCMERP; [citado em 14 nov 2021]. Disponível em: <http://www.nccmerp.org/about-medication-errors>
 22. Ziaie S, Mehralian G, Talebi Z. Evaluation of medication reconciliation process in internal medicine wards of an academic medical center by a pharmacist: errors and risk factors. *Intern Emerg Med*. 2022;17(2):377-86.
 23. Gleason KM, McDaniel MR, Feinglass J, Baker DW, Lindquist L, Liss D, et al. Results of the Medications at Transitions and Clinical Handoffs (MATCH) study: an analysis of medication reconciliation errors and risk factors at hospital admission. *J Gen Intern Med*. 2010;25(5):441-7.
 24. Lea M, Barstad I, Mathiesen L, Mowe M, Molden E. Effect of teaching and checklist implementation on accuracy of medication history recording at hospital admission. *Int J Clin Pharm*. 2016;38(1):20-4.
 25. Miranda LS, Cavalcante AL, Pinheiro RM, Galato D, Silva EV. Reconciliation of medications upon the admission of patients to the cardiology sector of a university hospital. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saude*. 2019;10(4):353.
 26. Unroe KT, Pfeifferberger T, Riegelhaupt S, Jastrzebski J, Lokhnygina Y, Colón-Emeric C. Inpatient medication reconciliation at admission and discharge: a retrospective cohort study of age and other risk factors for medication discrepancies. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2010;8(2):115-26.
 27. Eidelwein CR, Sanches AC, Caldeira LF. Medication reconciliation in orthopedic and neurological patients in a public hospital. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saude*. 2020;11(3):354.
 28. Flamme-Obry F, Belaiche S, Hazzan M, Ramdan N, Noël C, Odou P, et al. Impact du pharmacien clinicien sur la iatrogénie médicamenteuse chez le patient greffé rénal. *Nephrol Ther*. 2018;14(2):91-8.
 29. Dorneles J, Santos CO, Lima LH, Blatt CR. Medication reconciliation in admission hospitalization: retrospective study. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saude*. 2020;11(2):397.

Recebido: 16 fev, 2022

Aceito: 26 out, 2022

POOR NUTRITIONAL STATUS OF FIFTEEN-YEAR-OLD OR YOUNGER ADOLESCENT MOTHERS ENHANCES THE RISK OF SMALL-FOR-GESTATIONAL-AGE NEWBORNS

Maria Francisca Alves Alves^{1,2}, Helena von Eye Corleta^{1,3,4} ,
Edison Capp^{1,3,4} , Jaqueline Neves Lubianca^{1,3,4} 

ABSTRACT

Introduction: To analyze the factors (socio-demographic, clinical, prenatal care, delivery, postpartum data and anthropometric measures) associated with the birth of small for gestational age newborns.

Methods: A cross-sectional study was performed with 15 years old or younger postpartum adolescents divided into small-for-gestational-age newborn (SGA) and non-small-for-gestational age newborn groups (NSGA). Socio-demographic, clinical, prenatal care, delivery, postpartum data and anthropometric measures (triceps skinfold (TS), and mid-arm circumference, (MAC)) were collected.

Results: 8,153 women gave birth at the obstetric ward and 364 (4.46%) $\leq$ 15 years old adolescents were enrolled in the study. The proportion of SGA newborns was 34.61%. The SGA group attended fewer prenatal visits ($p = 0.037$), had a higher prevalence of nutritional status classified as “very low weight” ($p < 0.001$) and vaginal delivery ($p = 0.023$), compared to the NSGA group. The nutritional status and vaginal delivery remained significant even after adjustment for confounders. The prevalence risk for SGA birth was 30% higher in the group of mothers with nutritional status classified as “very low weight” (odds ratio 1.30, 95% confidence interval 1.13 to 1.50) ($p < 0.001$).

Conclusions: 15.4% of adolescents $\leq$ 15 years of age had an arm circumference compatible with the “very low weight” condition, demonstrating the high prevalence of poor maternal nutritional status in this group. The birth of SGA among adolescents $\leq$ 15 years of age is independently associated with maternal nutritional status classified as “very low weight” by the mid-arm circumference measures (MAC).

Keywords: *Small for gestational age; Intrauterine growth restriction; Low birthweight; Teenage pregnancy; Nutritional status*

Clin Biomed Res. 2023;43(1):39-46

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

2 Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Universidade Federal do Pará. Belém do Pará, PA, Brasil.

3 Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil.

4 Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

Corresponding Author:

Edison Capp
edcapp@ufrgs.br
Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350,
11º andar, sala 1125
90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.

INTRODUCTION

Adolescence is an evolutionary step characterized by biopsychosocial development, bound in the second decade of life, between 10 and 19 years of age^{1,2}. The growing proportion of sexually active adolescents has resulted in an increasing pregnancy rate³. Although fertility rates in adolescents seem to be globally decreasing, about 18 million girls under 20 give birth each year and two million of them are under 15 years old⁴. In Brazil, the percentage of teenage mothers in 2010 was 19.3%, with regional variations. In the North Region (Brazilian Amazon), this proportion was 26.3% and the state of Pará showed 27.4%⁵.

Teenage pregnancy is a worldwide public health problem, especially in those countries in development^{6,7}. In addition to the impact on mothers' social status and health (anemia, preeclampsia, postpartum hemorrhage, maternal death) the incidence of prematurity, low birthweight (LBW), intrauterine growth restriction (IUGR) and neonatal death are increased^{3,6,8}. The age of 15

is considered a cutoff point to increased risk for these outcomes⁸, particularly the most serious, such as extremely premature, very low birthweight and neonatal death^{1,9}. Many authors have analyzed the association between teenage pregnancy and adverse outcomes on the newborns' health¹⁰⁻¹². Through the use of population databases⁸ and a systematic review¹³, findings show a higher prevalence and risk, mainly at the age of 15 or less^{3,8,9,13-15}. The effect of teenage pregnancy on public health is reflected by indicators, in which birth is the leading cause of hospitalization of adolescent women in the Brazilian Unified Health System (SUS)⁵.

Adolescence is considered especially vulnerable stage in life in nutritional terms, due to the higher demand of nutrients for physical development and body growth^{2,16}. If pregnancy occurs in adolescence, the gestational process dramatically increases the risk of the development of nutritional deficiencies, with serious health consequences^{2,16}. Birthweight and prematurity are affected substantially by the mother's health and nutritional status¹⁷. Birthweight is an indicator of pregnancy conditions and fetal development. LBW is a strong predictor of perinatal mortality and morbidity, associated with prematurity or intrauterine growth restriction (IUGR)^{18,19}. Small for gestational age (SGA) is an indicator of IUGR²⁰. These terms are not synonymous; SGA is represented by birthweight below the 10th percentile for gestational age^{21,22}.

The incidence of SGA is variable and dependent on the population, the definition and the diagnostic procedures available, ranging from 2.0% to 10.0%. Five percent of all SGA infants present high risk of death in the neonatal period, childhood and adulthood²³. In developing countries, expressive rates of newborns with LBW have intrauterine growth restriction (IUGR)²⁴. The higher the prevalence of SGA, the greater is the proportion of IUGR²¹. The reasons for the higher incidence of SGA among teenage mothers aged 15 or less are not clearly established. This relationship is probably due to inadequate prenatal care^{14,15}, biological immaturity³, competition for nutrients between mother and fetus^{1,2} and maternal malnutrition^{16,25,26}.

The nutritional status in early pregnancy, low maternal weight gain and low maternal height are the factors most associated with IUGR, and are considered as possible maternal malnutrition indicators^{16,25}. The body mass index (BMI) adjusted to pregnancy is used to evaluate the gestational nutritional status. However, the triceps skinfold (TS) has a better correlation with the percentage of body fat, and is a good indicator of energy reserve²⁷. The Frisancho scale is a simple method of nutritional state assessment, based on the brachial circumference, which has been associated with adverse gestational outcomes^{25,28}.

Based on the risk of conception to maternal and child health, the public health impact and the need for a different approach to adolescent pregnancy, this study examines which factors are associated with the birth of SGA in the group of teenage mothers aged 15 years old or less.

METHODS

A cross-sectional study was conducted in Belém, capital of the state of Pará, in the northern region of Brazil, in the obstetric ward of the Hospital da Santa Casa de Misericórdia do Pará (HSCMPA). This institution serves only patients from the Unified Health System (SUS) and is a reference for high-risk pregnancies. The research project was approved by the Ethics Committee in Research of the HSCMPA under the protocol #180/11.

Adolescents 15 years old or younger and their newborns (singleton pregnancies) were studied from February 2012 to March 2013. A total of 364 postpartum adolescent mothers aged 15 years or less were enrolled. The person responsible for the patient signed the informed consent forms, and the patient signed the term of assent forms before data collection. Clinical data were collected from the prenatal card. The triceps skinfold (TS) and mid-arm circumference (MAC) measures were performed using a standardized technique in the immediate puerperium with a clinic adipometer (Lange, Diversey, Fort Mill South Carolina, USA). Data of birth and neonatal events were collected from the patient and the neonate records.

The main study outcome was the birth of SGA newborns. SGA newborns were considered those with a birthweight below the 10th percentile, using the weight curve at birth according to the gestational age percentile chart²⁹.

The maternal variables were: maternal age (years); marital status (with partner, without partner); maternal education (years of school); family income (in categorizing ≤ 1 and > 1 minimum wage [R\$ 622.00]); smoking (cigarette exposure in all or part of gestation period, regardless of the daily amount); alcohol and illicit drugs (considering exposure in total or partial period of gestation, independent of the daily amount); teenager's mother's age at first pregnancy; age of the newborn's father (in years and categorized into ≤ 19 or > 19); newborn's father's schooling (years); diseases and medications prior to pregnancy; age at menarche (years); age at first sexual intercourse (years); gynecological age in early pregnancy (in years); use of contraceptive methods; parity; prenatal visits (categorizing 0–3, 4–6 and > 6); complications in pregnancy (oligohydramnios, vulvovaginitis, gestational hypertension [preeclampsia, eclampsia, gestational hypertension without

preeclampsia], premature rupture of membranes, urinary tract infection, anemia, premature labor, syphilis during pregnancy, intrauterine fetal death, third trimester bleeding [placenta previa, placental abruption]) mode of delivery (vaginal or cesarean section) and complications in childbirth and postpartum.

Newborns' gestational age was classified by the Capurro method³⁰ categorizing as premature those born before 37 weeks and as full-term newborns those born > 37 and < 41 weeks. Newborns were classified as LBW when they weighed less than 2,500 grams.

The maternal nutritional status was evaluated using MAC and TS. The TS was measured in millimeters with a clinic adipometer, positioning it at half-distance between the acromion and the olecranon process, in the posterior portion of the non-dominant arm. The MAC was measured in centimeters with an inelastic tape at the midpoint of the non-dominant arm extended. For interpretation and categorization of the nutritional status the value found in anthropometry was applied to the Frisancho percentile table, using the cutoff points predefined by the author. The adolescents' TS were classified as: "very low weight" when presenting $\leq 5^{\text{th}}$ percentile values; "thin" $\geq 5.1-15^{\text{th}}$; "medium" $\geq 15.1-75^{\text{th}}$; "high adiposity" $\geq 75.1-85^{\text{th}}$ and "excessive fat" $> 85^{\text{th}}$ percentile values. In the classification of MAC, the adolescents were classified as: "very low weight" when presenting $\leq 5^{\text{th}}$ percentile values; "low weight" $\geq 5.1-15^{\text{th}}$; "medium" $\geq 15.1-85^{\text{th}}$; "high weight" $\geq 85.1-95^{\text{th}}$; "excessive weight" $> 95^{\text{th}}$ percentile values²⁸.

The sample size was calculated from a pilot study conducted at the same hospital with teenage mothers less than 15 years old. Considering an odds ratio of 1.5 for SGA (1.45 to 1.56)⁸, a power of 80%, α error = 0.05%, we calculated a sample of 302 patients. To replace losses the sample was increased over 20%, resulting in 362 participants.

The chi-square test was used to compare categorical variables and Student's *t* test to compare continuous variables (bivariate analyses). Multivariate analysis was performed using Poisson regression, adjusting for confounding factors (nutritional status [MAC], prenatal care visits, smoking in pregnancy, fathers age and mode of delivery). All variables in the bivariate analysis with $P \leq 0.20$ and likelihood of association acknowledged in most studies were included. A *P* value ≤ 0.05 was considered to indicate statistical significance in multivariate analysis. Statistical analysis was performed using the *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) version 18.

RESULTS

In the period of data collection, 8,153 women gave birth at the obstetric ward of the Hospital da Santa Casa de Misericórdia do Pará, and from this total, 32.72% ($n = 2,668$) were adolescents aged up to 19 years and 5.97% ($n = 487$) aged up to 15 years. A total of 123 teenagers were excluded because: there was no legal responsible guardian present to authorize the participation in this project or the teenager refused to participate; or the responsible guardian was not able to read and write; or the teenager had some mental disability or had a severe obstetric complication.

Therefore 364 adolescent mothers aged below or equal to 15 years and with a single pregnancy participated in the survey. The age of the adolescents ranged between 11 and 15 years, with a mean of 14.46 ± 0.78 years old. Teenage mothers and their newborns were divided into two groups according to the diagnosis of SGA and non-SGA (NSGA). The SGA group comprised 126 (34.61%) and the NSGA group comprised 238 (65.38%) newborns (Table 1).

Table 1: Sociodemographic profile and characteristics of prenatal care, delivery, puerperium of adolescents and profile of newborns from adolescent mothers at the Santa Casa de Misericórdia of Pará.

Variables	SGA (n = 126)	%	NSGA (n = 238)	%	p
Maternal age – years^{a,b}	14.52 $\pm$ 0.74		14.43 $\pm$ 0.80		0.336
Marital status^{a,b}					
With partner	96	76.2	167	70.2	0.222
Without partner	30	23.8	71	29.8	
Mother's education – years^{a,b}	4.7 $\pm$ 1.65		4.8 $\pm$ 1.72		0.577
Clinical pathologies^a					
Yes	11	8.7	27	11.3	0.438
No	115	91.3	211	88.7	
Use of medication previous to pregnancy^a					
Yes	7	5.6	13	5.5	0.970
No	119	94.4	225	94.5	

Continua...

Tabela 1: Continuação.

Variables	SGA (n = 126)	%	NSGA (n = 238)	%	p
Menarche – years^b	11.8 ± 1.1		11.6 ± 1.1		0.250
First intercourse – years^b	13.2 ± 1.1		13.1 ± 1.0		0.687
Gynecological age at pregnancy – years^b	2.6 ± 1.1		2.7 ± 1.4		0.585
Use of contraceptive method^a					
Yes	61	48.4	117	49.1	0.892
No	65	51.6	121	50.8	
Family income – minimum wage^a					
≤ 1 salary	82	65.0	156	65.5	0.951
> 1 salary	44	35.0	82	34.5	
Age of mother in the 1st pregnancy – years	17.96 ± 2.90		17.84 ± 2.89		0.705
NB father age – years	20.85 ± 3.54		21.33 ± 4.03		0.263
NB father age^a					
≤ 19 years	54	42.9	86	36.2	0.189
> 19 years	69	54.8	148	62.2	
SI	3	2.3	4	1.6	
NB father education – years^b	6.5 ± 2.55		6.82 ± 2.23		0.241
Parity^a					
1	117	92.9	219	92.1	0.775
≥ 2	9	7.1	19	7.9	
Prenatal care visits^a					
0–3	87	69.1	134	56.3	0.037
4–6	33	26.1	87	36.5	0.060
> 6	6	4.8	17	7.2	
Smoking in pregnancy^a					
Yes	2	1.6	8	3.3	0.325
No	124	98.4	230	96.7	
Alcohol consumption during pregnancy^a					
Yes	2	1.6	8	3.3	0.325
No	124	98.6	230	96.7	
Illicit drug during pregnancy^a					
Yes	0	0	3	1.2	0.206
No	126	100	228	95.8	
Pathology in the current pregnancy^a					
Yes	109	86.5	201	84.5	0.600
No	17	13.5	37	15.5	
Mode of delivery^a					
Vaginal	78	61.9	117	49.2	0.020
Caesarean section	48	38.1	121	50.8	
Delivery and puerperium's complications^a					
Yes	55	43.7	132	55.4	0.032
No	71	56.3	106	44.6	

^aX² test; ^bStudent's *t* test; mean ± standard deviation (SD).

There was no difference in the average age of mothers in the SGA group and the NSGA group. Among the mothers of the SGA group, 76.2% reported living with the newborn's father. There was no significant difference between groups in mean schooling and cigarette smoke exposure during pregnancy (Table 1). The mean age at menarche, first intercourse, gynecological age, and prevalence of contraceptive use were similar in both SGA and NSGA groups. Clinical history and use of medication prior to pregnancy did not differ between groups (Table 1).

The categorized family income in minimum wages did not differ between groups, with 65% of respondents reported income ≤ 1 salary.

Analyzing the history of teenage pregnancy in the family, it was verified that the average age of mothers of adolescents in the first pregnancy was 17.96 ± 2.90 years old in the SGA group and 17.84 ± 2.89 in the NSGA group. The mean age of the adolescents' partners and their education did not differ significantly. The number of years of

education of the partners in both groups was not different (Table 1).

There was no difference in the percentage of first pregnancy between the groups. Lack of prenatal or a small number of prenatal visits (≤ 3 in total) was significantly more prevalent in the SGA than the NSGA. There was no significant difference in the rate of clinical complications during pregnancy in both groups. The SGA group showed a higher proportion of vaginal delivery and a lower frequency of complications during labor and delivery (Table 1).

Both TS and MAC were significantly different between groups. The average MAC was also significantly lower in the SGA group (22.9 ± 2.4 vs. 24.0 ± 2.2 cm NSGA) ($p < 0.001$). The average TS in the SGA group was lower (13.0 ± 3.8 mm) than in the NSGA group (14.5 ± 4.0 mm) ($p = 0.001$). The prevalence of "very low weight" newborns in the SGA group was 25.4% (32), according to the Frisancho classification (MAC) (Figure 1A), while in the NSGA group the prevalence of "very low weight" was 0.8% (19) (TS) ($p = 0.005$) (Figure 1B).

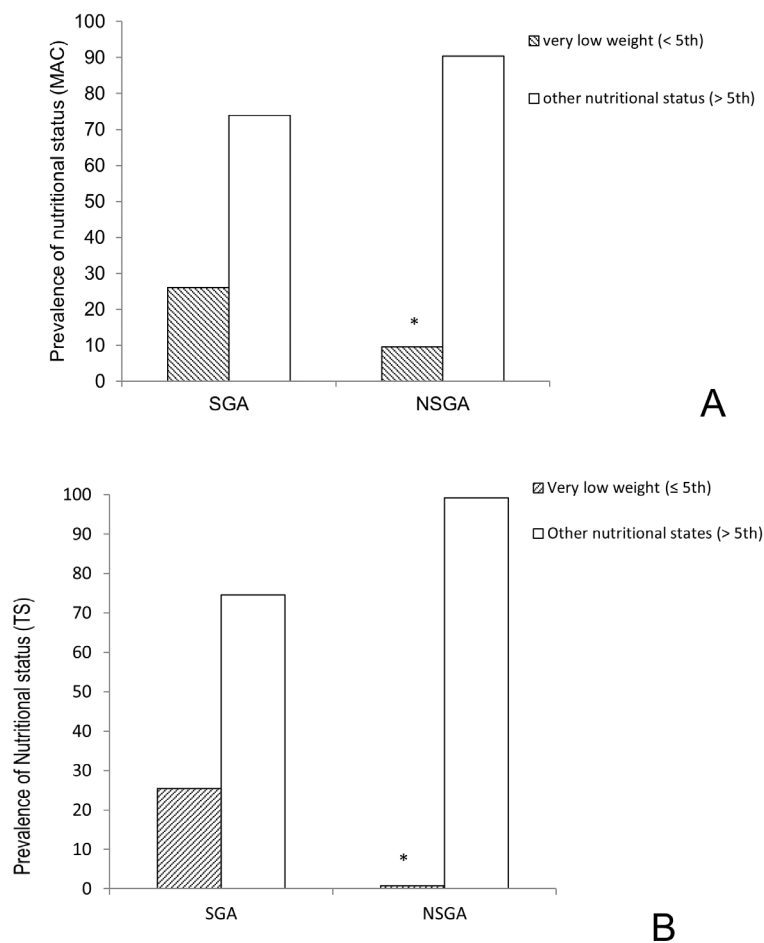


Figure 1: Prevalence of diagnosis of newborns' nutritional status according to Frisanscho (A) and TS (B).

*p value = < 0.05 , SGA vs. NSGA.

Regarding the profile of NBs, most of the SGA group (69.9%) were ≥ 37 weeks of gestational age and 30.1% was associated with prematurity. In the NSGA group, 78% (186) were term pregnancies and 22.2% (52) were premature (< 37 weeks). The gestational age variable was not statistically significant ($p = 0.098$) between groups. Regarding birthweight, most of the SGA newborns (62%, (78) weighed less than 2500 g (LBW), while in the NSGA group this proportion was 18% (43), resulting in a statistically significant difference between the groups ($p < 0.001$).

Multivariate analysis was performed between the outcome – SGA birth – and maternal variables significant in the bivariate analysis ($p \leq 0.20$) and likelihood of association recognized in other studies. The nutritional status (MAC), number of prenatal visits, smoking, newborn father's age and mode of delivery variables were included in the multivariate model. TS measures, though statistically significant, were not included in the analysis due to the multicollinearity interaction with MAC (Table 2).

Table 2: Multivariate analysis.

Variables	N	Prevalence (%)	PR (CI95%)	p [#]
Nutritional status (MAC)				
Very low weight	56	15.4	1.30 (1.13–1.50)	< 0.001
Other nutritional status	308	84.6		
Prenatal care visits				
0–3	221	60.7	1.08 (0.90–1.30)	0.389
4–6	120	33.0		
> 6	23	6.3		
Smoking in pregnancy				
Yes	10	2.8	1.14 (0.91–1.41)	0.243
No	354	97.2		
NB fathers age years				
≤ 19	140	38.4	0.99 (0.98–1.00)	0.349
> 19	217	59.6		
Mode of delivery				
Vaginal	195	53.5	1.11 (1.01–1.22)	0.023
Caesarean section	169	46.4		

[#] Poisson regression; PR: prevalence risk; CI: confidence interval; $p < 0.05$.

After the Poisson regression, adjusting for confounding factors, only nutritional status and mode delivery remained significant ($p < 0.001$ and $p = 0.023$) different between SGA and NSGA group. Prevalence of SGA newborns was 30% higher in adolescents with nutritional status compatible with “very low weight” on the Frisancho scale (MAC) (OR 1.30, 95% CI 1.13 to 1.50; $p < 0.001$).

DISCUSSION

This study was performed with obstetrics patients of the Hospital da Santa Casa de Misericórdia do Pará (HSCMPA) in Belém, capital of the state of Pará, in the northern region of Brazil. The obstetric ward of the HSCMPA is the reference for high-risk pregnancies in the state, explaining, in part, the large proportion of teenage mothers aged ≤ 15 years (5.97%), when compared to 4.1% in the state of São Paulo in the southeastern region of Brazil¹², 4.2%

in the state of Acre in the northern region of Brazil³¹, 3.9% in Latin American⁸ and 0.8% in Portugal³².

In the Brazilian system of data on live births (SINASC), the birth rate has been decreasing in the overall population in the last decade. However, among adolescents the decrease in the birth rate is not significant. In younger teenagers, numbers are stable or increasing in some regions⁵, recurrence of teenage pregnancy is also associated with a maternal age and inadequate education for their age³³, and these population are at the highest risk of adverse perinatal outcomes^{3,8,9,11}.

In our sample, the prevalence of SGA was 34.6%. Possibly, this finding is due to the specialized service in high-risk pregnancy. In the study by Conde-Agudelo, Belizán, and Lammers⁸, the prevalence of SGA in Latin America was 17%, for teenagers up to 15 years old. In other researches the prevalence of SGA and LBW were also below our findings in adolescents^{12,14,15}.

Campbell et al.²⁰ demonstrated that maternal smoke exposure during pregnancy increased by five times the chance of SGA NBs. This association was not found in our study, probably because of a low prevalence of smoking habit in this young adolescent population. The risk of SGA seems to be 2.3 times and 7% higher among women who smoked or had stopped smoking during the first trimester of pregnancy compared to nonsmokers³⁴.

The average number of prenatal visits was inadequate in both groups. Only 4.8% of SGA group and 7.2% in NSGA group had more than six prenatal visits, the minimum recommended by the Brazilian Ministry of Health. Conde-Agudelo, Belizán, and Lammers⁸ demonstrated that in Latin America 23.5% of pregnant teenagers up to 15 years old had no prenatal visits.

A tendency towards an association of vaginal delivery with a SGA outcome was found and was in accordance with the study from Zhang et al.³⁵ in more than 238,000 singleton pregnancies in women aged 10–34 years. The group of adolescents (aged 10–19 years) had lower risk of cesarean delivery.

The largest retrospective Latin America cohort study of pregnancy in adolescents⁸ with a maternal age < 15 years old was associated with a 50% increase in SGA newborns and a lower risk of cesarean section. The cesarean rate was higher in our study, 38.1% and 50.8% in SGA and NSGA group, respectively.

The impact of poor nutritional status in pregnancy makes it one of the most relevant factors associated with an increased risk of adverse perinatal outcomes^{3,25,36}. The BMI, classified as underweight in early pregnancy, was associated with SGA birth, and late in pregnancy a BMI ≤ 18.5 seems to increase SGA births by 40%²⁰. Furlan et al.²⁵, evaluating the association between nutritional status and weight of newborns using pre-pregnancy BMI and BMI at the end of pregnancy, found that 75% of patients with BMI compatible with undernutrition in late pregnancy gave birth to infants with LBW (< 2,500 g). In our study, the nutritional status

of adolescent mothers was evaluated after childbirth using anthropometric measures (TS and MAC), and seems to be due to factors such as lack of prenatal care, late onset, low number of prenatal visits, few records of BMI in early pregnancy or subsequent prenatal visits. The MAC is an anthropometric assessment that easily identifies “very low weight adolescents” (Frisancho scale)²⁸ and, in our study, after multivariate analyses, was associated with SGA newborns ($p < 0.001$).

Kassar et al.³⁷ analyzed the association between MAC and birthweight and concluded that women with a MAC less than 25 cm delivered children with a mean birthweight 76 g lower ($p = 0.002$), and in adolescents ≤ 15 years old with a MAC up to 25 cm, the mean weight of newborns was 203 g lower.

The lack of pre-natal records is the weakness of our study, and other nutritional data (height, first weight and weight gain in pregnancy) could not be analyzed. However, the strength point is the discussion about improvement in adolescent health care in low income areas with a simple method to identify adolescent mothers with increased risk of adverse perinatal and neonatal events. More studies with MAC in pregnant adolescents are necessary to discuss the improvement of adolescent health care, in the sense of sex education, prevention of teenage pregnancy and correction of deviations in nutritional status, from the beginning of pregnancy.

In conclusion, the measurement of arm circumference (MAC), as preconized by Frisancho et al., identified 25.4% of poor maternal nutritional status in a young adolescent group (≤ 15 years). The “very low weight” by the mid-arm circumference measure was significantly and independently associated with SGA newborns. The measurement of brachial circumference is easy to perform, low cost and available in all health services. Its achievements may allow the identification of young adolescents mothers with a higher risk of adverse SGA, enabling the prevention of adverse outcomes with lifelong repercussions for mother and child.

REFERENCES

1. Frisancho AR, Matos J, Flegel P. Maternal nutritional status and adolescent pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr*. 1983;38(5):739-46.
2. Scholl TO, Hediger ML, Schall JI, Khoo CS, Fischer RL. Maternal growth during pregnancy and the competition for nutrients. *Am J Clin Nutr*. 1994;60(2):183-8.
3. Fraser AM, Brockert JE, Ward RH. Association of young maternal age with adverse reproductive outcomes. *N Engl J Med*. 1995;332(17):1113-7.
4. Silva JLP, Surita FGC. Gravidez na adolescência: situação atual. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2012;34(8):347-50.
5. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. *Indicadores e dados básicos – IDB* [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2016 [cited 2023 Apr 17]. Available from: <https://datasus.saude.gov.br/acesso-a-informacao/indicadores-e-dados-basicos/>.
6. Bruno SKB, Rocha HAL, Rocha SGMO, Araújo DABS, Campos JS, Silva AC, et al. Prevalence, socioeconomic factors and obstetric outcomes associated with adolescent
7. Huda MM, O’Flaherty M, Finlay JE, Al Mamun A. Time trends and sociodemographic inequalities in the prevalence of adolescent motherhood in 74 low-income and middle-income countries: a population-based study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5(1):26-36.
8. Conde-Agudelo A, Belizán JM, Lammers C. Maternal-perinatal morbidity and mortality associated

- with adolescent pregnancy in Latin America: cross-sectional study. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(2):342-9.
9. Phipps MG, Sowers M. Defining early adolescent childbearing. *Am J Public Health.* 2002;92(1):125-8.
 10. Simões VMF, Silva AAM, Bettiol H, Lamy-Filho F, Tonial SR, Mochel EG. Características da gravidez na adolescência em São Luís, Maranhão. *Rev Saude Publica.* 2003;37(5):559-65.
 11. Eure CR, Lindsay MK, Graves WL. Risk of adverse pregnancy outcomes in young adolescent parturients in an inner-city hospital. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(5):918-20.
 12. Surita FGC, Suarez MBB, Siani S, Silva JLP. Fatores associados ao baixo peso ao nascimento entre adolescentes no sudeste do Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2011;33(10):286-91.
 13. Gibbs CM, Wendt A, Peters S, Hogue CJ. The impact of early age at first childbirth on maternal and infant health. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2012;26(Suppl 1):259-84.
 14. Fleming N, Ng N, Osborne C, Biederman S, Yasseen AS 3rd, Dy J, et al. Adolescent pregnancy outcomes in the province of Ontario: a cohort study. *J Obstet Gynaecol Can.* 2013;35(3):234-45.
 15. Wang SC, Wang L, Lee MC. Adolescent mothers and older mothers: who is at higher risk for adverse birth outcomes? *Public Health.* 2012;126(12):1038-43.
 16. Santos MMAS, Baião MR, Barros DC, Pinto AA, Pedrosa PLM, Saunders C. Estado nutricional pré-gestacional, ganho de peso materno, condições da assistência pré-natal e desfechos perinatais adversos entre puérperas adolescentes. *Rev Bras Epidemiol.* 2012;15(1):143-54.
 17. Luyckx VA, Bertram JF, Brenner BM, Fall C, Hoy WE, Ozanne SE, et al. Effect of fetal and child health on kidney development and long-term risk of hypertension and kidney disease. *Lancet.* 2013;382(9888):273-83.
 18. Hoftiezer L, Hukkelhoven CWPM, Hogeveen M, Straatman HMPM, van Lingen RA. Defining small-for-gestational-age: prescriptive versus descriptive birthweight standards. *Eur J Pediatr.* 2016;175(8):1047-57.
 19. Hoftiezer L, Hof MHP, Dijs-Elsinga J, Hogeveen M, Hukkelhoven CWPM, van Lingen RA. From population reference to national standard: new and improved birthweight charts. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(4):383.e1-383.e17.
 20. Campbell MK, Cartier S, Xie B, Kouniakakis G, Huang W, Han V. Determinants of small for gestational age birth at term. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2012;26(6):525-33.
 21. Zambonato AMK, Pinheiro RT, Horta BL, Tomasi E. Risk factors for small-for-gestational age births among infants in Brazil. *Rev Saude Publica.* 2004;38(1):24-9.
 22. Capelli JCS, Pontes JS, Pereira SEA, Silva AAM, Carmo CN, Boccolini CS, et al. Peso ao nascer e fatores associados ao período pré-natal: um estudo transversal em hospital maternidade de referência. *Cienc Saude Colet.* 2014;19(7):2063-72.
 23. Jancevska A, Tasic V, Damcevski N, Danilovski D, Jovanovska V, Gucev Z. Children born small for gestational age (SGA). *Prilozi.* 2012;33(2):47-58.
 24. Ntambue AM, Malonga FK, Dramaix-Wilmet M, Ngatu RN, Donnen P. Better than nothing? Maternal, newborn, and child health services and perinatal mortality, Lubumbashi, democratic republic of the Congo: a cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016;16:89.
 25. Furlan JP, Guazzelli CAF, Papa ACS, Quintino MP, Soares RVP, Mattar R. A influência do estado nutricional da adolescente grávida sobre o tipo de parto e o peso do recém-nascido. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2003;25(9):625-30.
 26. Baş EK, Bülbül A, Uslu S, Baş V, Elitok GK, Zubarioğlu U. Maternal characteristics and obstetric and neonatal outcomes of singleton pregnancies among adolescents. *Med Sci Monit.* 2020;26:e919922.
 27. Sigulem DM, Devincenzi MU, Lessa AC. Diagnosis of child and adolescent nutritional status. *J Pediatr (Rio J).* 2000;76(Suppl 3):S275-84.
 28. Frisancho AR. *Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status.* Ann Arbor: University of Michigan Press; 1990.
 29. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol.* 1996;87(2):163-8.
 30. Capurro H, Konichezky S, Fonseca D, Caldeyro-Barcia R. A simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn infant. *J Pediatr.* 1978;93(1):120-2.
 31. Maia RRP, Souza JMP. Fatores associados ao baixo peso ao nascer em Município do Norte do Brasil. *Rev Bras Crescimento Desenvol Hum.* 2010;20(3):735-44.
 32. Metello J, Torgal M, Viana R, Martins L, Maia M, Casal E, et al. Desfecho da gravidez nas jovens adolescentes. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2008;30(12):620-5.
 33. Assis TSC, Martinelli KG, Gama SGN, Santos Neto ET. Recurrence of teenage pregnancy: associated maternal and neonatal factor outcomes. *Cienc Saude Colet.* 2022;27(8):3261-71.
 34. Tamura N, Hanaoka T, Ito K, Araki A, Miyashita C, Ito S, et al. Mediating factors between parental socioeconomic status and small for gestational age in infants: results from the Hokkaido Study on environment and children's health. *Matern Child Health J.* 2021;25(4):645-55.
 35. Zhang T, Wang H, Wang X, Yang Y, Zhang Y, Tang Z, et al. The adverse maternal and perinatal outcomes of adolescent pregnancy: a cross sectional study in Hebei, China. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):339.
 36. Bessa TCCD, Belfort GP, Padilha PC, Cunha DR, Lima GCF, Nascimento BF, et al. Birthweight predictive factors of the children of adolescent mothers. *Mundo da Saude.* 2019;43(1):193-210.
 37. Kassir SB, Gurgel RQ, Albuquerque MFM, Barbieri MA, Lima MC. Peso ao nascer de recém-nascidos de mães adolescentes comparados com o de puérperas adultas jovens. *Rev Bras Saude Mater Infant.* 2005;5(3):293-9.

Received: Feb 19, 2022

Accepted: Jan 31, 2023

FIBROMIALGIA E DISFUNÇÃO TEMPOROMANDIBULAR: UMA REVISÃO DE ESCOPO

FIBROMYALGIA AND TEMPOROMANDIBULAR DISORDER: A SCOPING REVIEW

Tenille Dal Bosco^{1,2} , Iraci L. S. Torres^{1,2} , Dirson João Stein^{1,2} ,
Fabrício Finamor de Oliveira³ 

RESUMO

A fibromialgia é uma síndrome complexa com alterações nociplásticas, caracterizadas por hiperalgesia e alodinia, frequentemente acompanhada pela presença de dor orofacial. Estudos têm demonstrado alta prevalência de disfunção temporomandibular (DTM) em pacientes fibromiálgicos, como fator etiológico ou agravante. O objetivo desta revisão de literatura foi identificar os mecanismos modulatórios comuns à fibromialgia e à DTM, e identificar diferentes modalidades de tratamento para os pacientes fibromiálgicos. Foram utilizados 69 artigos dos últimos 5 anos, além de 4 artigos conceituais anteriores a este período. Identificou-se que os principais fármacos utilizados para os sintomas de fibromialgia são pregabalina, amitriptilina, antidepressivos duais, tramadol, baixas doses de naltrexona e canabinoides. A associação de fármacos pode ser útil para aumentar a eficácia do tratamento e reduzir as doses dos mesmos. Por outro lado, novas terapias não farmacológicas, como as técnicas modulatórias não-invasivas, surgem como opções promissoras, promovendo alterações neurológicas importantes no tratamento. Conclusão: Há diversas opções terapêuticas farmacológicas e não-farmacológicas disponíveis no tratamento do paciente fibromiálgico para o especialista em DTM. Portanto, a combinação de diferentes abordagens pode auxiliar na obtenção de um protocolo individualizado, adequado às necessidades do paciente.

Palavras-chave: *Fibromialgia; Disfunção temporomandibular; Dor Orofacial; Dor nociplástica; Tratamento da fibromialgia*

ABSTRACT

Fibromyalgia is a complex syndrome with nociplastic changes, characterized by hyperalgesia and allodynia, often accompanied by the presence of orofacial pain. Studies have shown a high prevalence of temporomandibular disorders (TMD) in fibromyalgia patients, as an etiological or aggravating factor. The aim of this review was to identify the modulatory mechanisms common to fibromyalgia and TMD, and to identify different treatment modalities for fibromyalgia patients. 69 articles from the last five years were included, in addition to 4 conceptual articles prior to this date. The main drugs used for fibromyalgia symptoms are pregabalin, amitriptyline, dual antidepressants, tramadol, low-dose naltrexone and cannabinoids. The combination of drugs may be useful in improving treatment efficacy and for reducing the drug's dose. On the other hand, new non-pharmacological therapies, such as non-invasive modulatory techniques, appear as promising options for treatment, promoting important neuroplastic alterations. Conclusion: Several pharmacological and non-pharmacological therapeutic alternatives are available for specialists in TMD. Therefore, combining therapy approaches can help create individualized protocols that are more effective at meeting the demands of fibromyalgia patients.

Keywords: *Fibromyalgia; Temporomandibular disorders; Orofacial pain; Nociceptive pain; fibromyalgia treatment*

Clin Biomed Res. 2023;43(1):47-57

1 Laboratório de Farmacologia da Dor e Neuromodulação: Investigações Pré-Clínicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

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

3 Associação Brasileira de Odontologia – Seção Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

Autor correspondente:

Tenille Dal Bosco
tedalbosco@yahoo.com.br
Laboratório de Farmacologia da Dor e Neuromodulação: Investigações Pré-Clínicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Rua Ramiro Barcelos, 2350
90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.

INTRODUÇÃO

A fibromialgia é uma doença reumatológica com uma prevalência que varia entre 2% e 8%, dependendo dos critérios utilizados, e acomete principalmente mulheres, em uma proporção de 3:1 (similar a outras doenças crônicas), podendo se manifestar em qualquer idade¹. É uma condição complexa, envolvendo alterações no processamento neural e fatores neurobiológicos que a correlacionam com dor nociplástica, apresentando amplificação dos estímulos nociceptivos, diferente de dor nociceptiva e de dor neuropática. Esta condição é decorrente de um desequilíbrio nas vias excitatórias e inibitórias, resultando em uma hipersensibilidade decorrente do aumento de neurotransmissores excitatórios em áreas importantes para a modulação da dor². Em contraste, a dor nociceptiva é decorrente da ativação de nociceptores periféricos em resposta a um estímulo nocivo, enquanto a dor neuropática é causada por uma lesão ou doença do sistema nervoso somatossensorial³.

É importante salientar que a dor, definida pela Associação Internacional para Estudo da Dor como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada, ou semelhante àquela associada, com dano tecidual real ou potencial, é um fenômeno multidimensional e uma experiência individual⁴. As dores crônicas são caracterizadas pela presença de hiperalgesia ou alodinia, e também por interações entre fatores neurobiológicos e psicossociais, com potencial de reversão⁵. Hiperalgesia é caracterizada por uma resposta exacerbada a um estímulo doloroso, onde acontece um aumento difuso da sensibilidade nos pacientes, não só no local da lesão, mas também em áreas adjacentes. Já na alodinia ocorre a percepção de dor a um estímulo não doloroso. Um paciente com dor nociplástica pode apresentar, conjuntamente, dor neuropática e nociceptiva, contribuindo para as características clínicas da fibromialgia³.

Fibromialgia e disfunção temporomandibular (DTM) geralmente coexistem nos sintomas clínicos e, semelhante a outras dores crônicas, são mais comuns em mulheres e possuem alta relação de comorbidade como insônia, síndrome do intestino irritável, sintomas somáticos e alterações psicológicas⁶. A DTM é a mais frequente dor crônica que acomete a região orofacial, afetando de 5 a 12% da população⁷. O paciente com fibromialgia pode apresentar DTM como um sintoma inicial da doença, tornando de extrema importância que o dentista esteja atento às implicações da síndrome em face, uma vez que o tratamento precisa ser multimodal e integrativo⁷. Desta forma, o objetivo desta revisão de literatura foi identificar os mecanismos modulatórios comuns à fibromialgia

e à DTM, e identificar diferentes modalidades de tratamento para os pacientes fibromiálgicos.

ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR INFORMAÇÕES

A busca foi realizada nas bases de dados SciELO e PubMed em julho de 2022. Além de artigos encontrados diretamente nas bases de dados, as referências dos artigos selecionados foram revisadas para localizar outros estudos não contemplados na busca. Foi realizada uma revisão de escopo e foram selecionados artigos completos e em inglês, relacionando fibromialgia e DTM, suas manifestações de dor nociplástica, além de características e tratamentos da síndrome fibromiálgica. Foram selecionados 190 artigos, e destes, foram utilizados na revisão 69 artigos publicados nos últimos 5 anos (2017-2022), contemplando os tratamentos recentes. Além disso, para demonstrar a evolução da classificação dos critérios diagnósticos da fibromialgia, foram incluídos 4 artigos de anos anteriores⁸⁻¹¹. Os descritores utilizados para a busca foram: fibromialgia, desordem temporomandibular, dor nociplástica e tratamento da fibromialgia.

RESULTADOS

Nesta revisão foram utilizados 69 artigos dos últimos 5 anos, além de 4 artigos conceituais anteriores a este período. Estudos têm demonstrado alta prevalência de DTM em pacientes fibromiálgicos, como fator etiológico ou agravante. Também foi verificado que DTM e fibromialgia apresentam um mecanismo central e fatores predisponentes em comum. Os principais fármacos utilizados para os sintomas de fibromialgia são pregabalina, amitriptilina, antidepressivos duais, tramadol, baixas doses de naltrexona e canabinoides. A associação de fármacos pode ser útil para aumentar a eficácia do tratamento e reduzir as doses dos mesmos. Por outro lado, novas terapias não farmacológicas, como as técnicas modulatórias não-invasivas, surgem como opções promissoras, promovendo alterações neurológicas importantes no tratamento.

Fibromialgia

Fibromialgia é uma síndrome caracterizada por um grupo de sintomas característicos, como dor crônica difusa, fadiga física e mental, transtornos de sono e alterações funcionais, envolvendo primariamente, mas não unicamente, o sistema musculoesquelético¹². Esta síndrome afeta pelo menos 3 quadrantes corporais mais o esqueleto axial, variando o local e a severidade. É melhor compreendida como uma condição biopsicossocial, com uma improvável única fisiopatologia⁵. A fibromialgia parece ser mais comum

em mulheres do que em homens pelas seguintes razões: maiores níveis de ansiedade e depressão, comportamento diferenciado em resposta à dor, vias ascendentes hiper-responsivas e efeitos hormonais relacionados ao ciclo menstrual¹³. Adicionalmente à hipersensibilidade dolorosa, os indivíduos fibromiálgicos podem ter hipersensibilidade a todas as modalidades sensoriais (como luz, som, odor e paladar) com sintomatologia relativa à maioria dos órgãos e sistemas. Também podem apresentar alteração na resposta opioide endógena, contribuindo para o processo de sensibilização central¹⁴.

A fibromialgia não se enquadra na definição mecanicista de doença, sendo seu diagnóstico essencialmente clínico, pois não há exames laboratoriais que a identifiquem. O diagnóstico é obtido por meio do relato dos sintomas pelos pacientes, exame físico (identificação dos pontos de dor característicos) e por exclusão de outras doenças. O critério de diagnóstico, estabelecido inicialmente em 1990⁸, foi baseado na dor generalizada em pontos sensíveis, por pelo menos 3 meses (11 de 18). Em 2010 os critérios foram alterados⁹ e a fibromialgia passou a ser considerada uma doença com múltiplos sintomas, eliminando o exame de pontos sensíveis para o diagnóstico. O critério foi simplificado em 2011¹⁰, reduzindo a lista de sintomas associados. Em 2016¹¹, foi realizada uma nova revisão do critério diagnóstico incluindo presença, por pelo menos 3 meses, de dor em 4 de 5 regiões (4 quadrantes + esqueleto axial); WPI (widespread index – índice de dor generalizada) ≥ 7 e SSS (severity symptoms scale escala de severidade dos sintomas) ≥ 5 ou WPI de 4-6 e SSS ≥ 9 , sendo válido independentemente de outros diagnósticos concomitantes. Também foram considerados no diagnóstico, sono não restaurador, fadiga, dor abdominal, alterações cognitivas e transtornos de humor. Em um estudo recente¹⁵, os autores sugerem que o paciente seja primeiro examinado para dor crônica difusa e, na confirmação desta, sejam avaliados outros sintomas de fibromialgia.

Recentemente, a fibromialgia foi classificada em primária, uma desordem dominante que ocorre na ausência de outra doença dolorosa importante, e secundária, que ocorre na presença de outra doença dolorosa importante ou dominante. No entanto, não é sabido se a severidade é a mesma em ambos os tipos de fibromialgia¹⁶. É comum, nos pacientes com fibromialgia, a presença de outras comorbidades como cefaleia, dismenorrea, síndrome de uretra irritável, síndrome do intestino irritável, cervicálgia, lombálgia e DTM¹². Estresse crônico e doenças crônicas que cursam com a dor, como artrite reumatoide, podem ser o gatilho para o início dos sintomas da fibromialgia em indivíduos predispostos. Além disso, existe uma relação bidirecional entre fibromialgia e alterações de sono, ansiedade ou depressão.

Alteração na qualidade do sono está relacionada com a severidade da dor e com a fadiga, influenciando na sintomatologia da fibromialgia. É importante salientar que pacientes com dor crônica apresentam eixos simpático-adrenal e hipotálamo-hipófise-adrenal ativados e, consequentemente, alto nível de estresse resultando em alterações de sono e baixa qualidade de vida.

Como um quadro de dor crônica, a fibromialgia tem sua origem em mecanismos bottom-up, da periferia até o sistema nervoso central (SNC), e top-down, do SNC para a periferia, contribuindo para a ocorrência de transtornos psicológicos. Fibromialgia altera a qualidade de vida dos indivíduos, implicando em problemas físicos, psicológicos e sociais, impactando nas relações interpessoais, trabalho, atividades diárias, saúde mental e cognição dos pacientes¹⁷. Diversos estudos mostram a associação entre fibromialgia e estresse físico e mental^{17,18}, geralmente os pacientes apresentam estados emocionais negativos e sofrimento, culminando em pensamento catastrófico. Estresse crônico e emoções negativas são considerados ativadores de inflamação neurogênica na fibromialgia¹⁹, que pode ser resultante da ativação das células gliais por sinapses excitatórias, sendo um importante fator no processo de sensibilização central²⁰. A patofisiologia da fibromialgia é relacionada com: a. alterações no processo nociceptivo; b. desequilíbrio entre os níveis de citocinas pró-inflamatórias [ex. fator de necrose tumoral alfa, interleucinas (IL-1, IL-6)] e anti-inflamatórias (ex. IL-4, IL-10); c. alterações em sistemas dopaminérgico e serotoninérgico; d. aumento da substância P¹⁸. A liberação de agentes biologicamente ativos leva à ativação de nociceptores e consequentemente do sistema imunológico, promovendo vários sintomas reportados por pacientes fibromiálgicos, como edema, hiperalgesia, disestesia, prejuízo cognitivo e fadiga²¹.

A hipervigilância e a catastrofização podem alterar a modulação da dor e afetar a intensidade da dor subjetiva, por diminuição do sistema inibitório descendente, assim como da ativação de áreas cerebrais relacionadas ao controle da dor²². Neste processo, a diminuição global das vias inibitórias relacionadas à dor permite que estímulos de baixa intensidade, ou não-nociceptivos, sejam processadas em estruturas pré-corticais e corticais envolvidas no processo afetivo e cognitivo da dor, resultando em um aumento da percepção dolorosa²³. Isto resulta em um aumento da excitabilidade neuronal e diminuição da inibição descendente aumentando os inputs (entradas) nociceptivos no corno dorsal da medula espinhal e na ponte, modificando o processamento sensorial central e amplificando a resposta nociceptiva. Esse fenômeno tem sido confirmado em estudos clínicos que utilizam neuroimagem

ou medidas de níveis de neurotransmissores que influenciam na transmissão sensorial e na resposta à dor². Desta forma, a fibromialgia é associada a alterações nociplásticas como hiperalgesia e alodinia, características de sensibilização central. Há ainda, evidência de envolvimento do sistema nervoso periférico, com alterações estruturais e funcionais em pequenas fibras, resultando em prejuízo seletivo de fibras C não-mielinizadas e fibras finas mielinizadas A que mediam a dor e as variações de temperatura. A prevalência de neuropatia de pequenas fibras em pacientes com fibromialgia é de 49%, com diminuição do limiar nociceptivo em tecido cutâneo, subcutâneo e muscular²⁴.

Fibromialgia e DTM

Fibromialgia e DTM têm características clínicas em comum, como a evolução crônica, patofisiologia não completamente esclarecida, graves impactos físicos e psicológicos, e fatores predisponentes²⁵. Há um crescente aumento no número de estudos buscando a relação entre estes dois quadros de dor crônica, nos quais tem sido demonstrado um maior envolvimento do sistema estomatognático na fibromialgia^{15,26}. Foi encontrada uma maior prevalência de DTM em pacientes com fibromialgia comparado com pacientes com outras doenças que também podem estar associadas à DTM (migrânea, neuralgia trigeminal, entre outros)²⁵. Alterações musculares do sistema mastigatório são os sintomas mais comuns encontrados em pacientes fibromiálgicos²⁵.

Estudos epidemiológicos demonstram uma incidência de DTM muscular entre 71% e 94% em pacientes com fibromialgia. No entanto, em DTM articular, esta incidência diminui para aproximadamente 19%. Por outro lado, a prevalência de fibromialgia em pacientes com DTM varia entre 10% e 18,4%, apresentando menor limiar nociceptivo e maiores problemas funcionais⁶. A origem de mais de uma condição dolorosa no mesmo paciente pode ter a mesma etiologia ou resultar de predisposição à manifestação de fatores físicos e/ou psicológicos, envolvendo interações de sintomas e aumento da dor. A sequência temporal de aparecimento das diferentes condições é difícil de ser estabelecida e não possibilita evidenciar causalidade²⁶.

Fibromialgia e DTM compartilham uma etiologia neuroinflamatória, embora com alguns diferenciais, com possível envolvimento da via serotoninérgica na alteração da percepção da dor⁶. Também tem sido sugerido o envolvimento de disfunção mitocondrial, produzindo estresse oxidativo e, conseqüentemente, sensibilização periférica e central, promovendo diminuição no limiar de dor nestes pacientes⁶. A dor orofacial muscular e articular impacta nos sintomas da fibromialgia devido ao estímulo periférico constante. Tem sido sugerido que a hipersensibilidade na dor

orofacial é resultante de alterações plásticas em neurônios trigeminais, células da glia (células satélite, microglia e astrócitos) e células do sistema imunológico (macrófagos e neutrófilos), o que promove a desinibição de neurônios em nível central e periférico²⁷.

De acordo com a literatura, a fibromialgia pode levar aos sintomas de DTM, ou pelo menos pode ser um fator etiológico ou agravante. Desta forma, é muito importante enfatizar a necessidade de considerar os sintomas de DTM no diagnóstico de fibromialgia⁶. Também é essencial tratar suas implicações sistêmicas nos pacientes com DTM, e reduzir os sintomas das outras comorbidades que cursam com dor, diminuindo a sinalização nociceptiva ao SNC. Tem sido demonstrado que o tratamento de fontes periféricas musculares, miofasciais e viscerais melhoram os sintomas da fibromialgia²⁸. Procedimentos como agulhamento seco e bloqueio anestésico ao reduzir a dor local reduzem o input de estímulos dolorosos nas áreas do SNC²⁹.

Manejo clínico da fibromialgia

A complexidade dos mecanismos centrais na fibromialgia torna seu tratamento também complexo, necessitando de abordagens multidisciplinares para melhorar a qualidade de vida do paciente, já que esta síndrome não tem cura. É importante conscientizar os pacientes que, embora debilitante, a fibromialgia é uma condição não progressiva e que não induz dano tecidual periférico sem, no entanto, subestimar seu sofrimento¹². Quanto mais os pacientes estejam informados sobre suas condições, maior será a adaptação e melhor será o prognóstico. Incluir o paciente como protagonista do seu tratamento e construir uma rede de apoio são fundamentais para o enfrentamento da doença. Além disso, o comprometimento do paciente em seu tratamento tem papel predominante, assim como o desenvolvimento de técnicas individuais e de novas abordagens para aumentar a qualidade de vida³⁰.

Os protocolos terapêuticos devem ser diferenciados e individualizados, tanto no planejamento, desenvolvimento e na priorização de alternativas de tratamento. Para tanto, é necessário classificar os pacientes quanto à sua queixa principal, se dor ou acentuado componente psicológico (principalmente sintomas de ansiedade e depressão). Nesse caso, os pacientes com sensibilização central mediada por mecanismo top-down se beneficiam de terapias cujo alvo é o SNC. Já os pacientes nos quais a mediação ocorre por mecanismo bottom-up, têm maiores benefícios com tratamentos que agem em mediadores periféricos¹⁴.

Tratamentos não-farmacológicos

A abordagem terapêutica é multimodal e multidisciplinar, onde tratamentos não-farmacológicos e farmacológicos têm um papel sinérgico no manejo

do paciente. Existem diversas alternativas de tratamentos, algumas com comprovação científica, outras que demandam mais estudos para obter validação. Nesta revisão são abordadas as modalidades com maiores graus de evidência científica, comprovadas por ensaios clínicos. O diagnóstico precoce favorece a eficácia dos tratamentos não-farmacológicos como a psicoterapia, especialmente terapia cognitiva comportamental (TCC), e condicionamento físico¹². Exercícios físicos melhoram a dor, a qualidade do sono, os sintomas depressivos e a qualidade de vida¹⁸. Perda de peso, exercícios aeróbicos e de força, assim como modificações na dieta são fatores importantes modificadores do curso da doença³¹. Embora o consumo de uma dieta saudável e de vitaminas possa ser uma tática promissora para tratar a fibromialgia, não existem dados suficientes para o desenvolvimento de protocolos eficazes³². Como terapias não-farmacológicas podem ser citadas também a higiene do sono, atividades de lazer e uma vida social ativa¹².

A última recomendação da European League Against Rheumatism para a fibromialgia corrobora a importância do exercício físico nesses pacientes. Ela recomenda que a terapia não-farmacológica deve ser a primeira linha de tratamento da síndrome, iniciando com educação e informação ao paciente. Caso estas não sejam suficientes, deve-se indicar o exercício físico graduado, que pode ser associado a outras terapias não-farmacológicas, como hidroterapia e acupuntura. Na observação de resultados ainda insatisfatórios, deve-se adequar o tratamento de forma individualizada. Em casos de dor relacionada à depressão e ansiedade, recomenda-se o emprego de psicoterapias, como a TCC, bem como tratamento psicofarmacológico em pacientes mais graves. Já a dor severa e alterações de sono devem ser tratados com terapia farmacológica. Além disso, indivíduos com incapacidade grave devem ser acompanhados em programas de reabilitação multimodal³¹.

Recente revisão indica resultados controversos, uma vez que há estudos demonstrando que a acupuntura induziu um efeito de leve a moderado na melhora da dor e da fadiga, e outros que não encontraram diferença entre acupuntura e sham acupuntura na melhora do sono, bem-estar global, redução da dor ou da fadiga em pacientes com fibromialgia³³. O efeito analgésico da acupuntura na fibromialgia parece estar relacionado a mudanças nos níveis de serotonina plasmática³⁴. Apesar de se mostrar segura para pacientes fibromiálgicos, há uma carência de evidências clínicas sobre a acupuntura na melhora da qualidade de vida em curto e longo prazo³⁵.

Mais recentemente, estão sendo testados outros tratamentos não farmacológicos nesta área. A oxigenoterapia hiperbárica, por exemplo, facilita a

entrega de oxigênio para os tecidos periféricos pelo aumento da pressão de oxigênio no sistema arterial, diminuindo a liberação de mediadores inflamatórios. Esta terapia pode ser adjuvante no tratamento da fibromialgia, visto que existe a hipótese de que a hipóxia causa degeneração muscular, redução de ATP (adenosina trifosfato) e aumento de ácido lático, colaborando com o desenvolvimento de dor crônica³⁶. Esta terapia induz significativo efeito anti-inflamatório, reduzindo a produção de células gliais e mediadores inflamatórios, responsável pelo alívio da dor em condições crônicas. Concomitantemente, ocorre liberação de óxido nítrico e de opioides endógenos também envolvidos na antinocicepção³⁷.

Dentre os métodos não-farmacológicos empregados encontram-se as técnicas de neuromodulação, com destaque para a estimulação cerebral não invasiva (NIBS), muito estudada nos últimos 30 anos para o controle da dor crônica. São exemplos de NIBS, a Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) e a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC). Essas técnicas são conhecidas, respectivamente, por induzir despolarização/hiperpolarização de membrana e por alterar o potencial da membrana celular. Ambas podem modular regiões de processamento de dor, promovendo mudanças plásticas que auxiliam no controle da dor, sendo indicadas no tratamento da fibromialgia³⁸.

Com a evolução de técnicas eletrofisiológicas e de neuroimagem, avanços importantes estão sendo obtidos em relação às alterações funcionais de áreas cerebrais relacionadas às manifestações clínicas da fibromialgia. A ênfase tem sido dada à busca de novos tratamentos relacionados com as áreas cerebrais envolvidas no processamento e no controle da dor (córtices pré-frontal, insular e região do cíngulo posterior), que podem estar alteradas em pacientes fibromiálgicos. Utilizando correntes elétricas fracas, a funcionalidade destas áreas pode ser acessada diretamente, ou através de áreas conectadas, como o córtex motor ou córtex pré-frontal dorsolateral³⁹.

Tem sido demonstrado que a ETCC, uma técnica de neuromodulação não invasiva, é efetiva principalmente na modulação da dor em pacientes com fibromialgia e alguns efeitos positivos em sintomas cognitivos e afetivos³⁹. Prévio estudo sugere que a estimulação do campo neural occipital pode ser responsável pelo recrutamento do sistema inibitório descendente, contribuindo com a modulação da dor⁴⁰. Além disso, uma meta-análise indica que a aplicação de ETCC em 10 sessões foi capaz de reduzir a intensidade da dor na fibromialgia⁴¹.

Tratamentos farmacológicos

A literatura sugere que uma terapêutica multidisciplinar, baseada na combinação de terapias farmacológicas

e não-farmacológicas, melhora a qualidade de vida e reduz a dor e outros sintomas relacionados à fibromialgia¹⁸. Entretanto, a aderência dos pacientes fibromiálgicos às terapias não-farmacológicas pode ser dificultada pela dor intensa, fadiga, prejuízo no sono e na cognição. Desta forma, o tratamento farmacológico prévio à realização de terapias não-farmacológicas pode auxiliar na refratariedade destes pacientes³⁸.

Anti-inflamatórios não-esteroidais (AINES) e opioides

Considerando que, até o momento, a fibromialgia é uma síndrome dolorosa crônica idiopática, o tratamento é baseado na remissão/redução dos sintomas³³. Analgésicos clássicos, anti-inflamatórios e corticoides podem ser utilizados na fase aguda da doença, em associação a outros fármacos, porém não são efetivos cronicamente e são relacionados a efeitos adversos que limitam seu uso²⁶. A ciclobenzaprina, um relaxante muscular, é indicada para diminuir a dor muscular e melhorar o padrão de sono, mas não atua sobre a fadiga¹². O uso de opioides no tratamento da fibromialgia é limitado, devido à dependência e à tolerância farmacológica. O sistema opioide endógeno de pacientes fibromiálgicos apresenta-se hiporresponsivo, com regulação negativa de seus receptores em regiões do SNC envolvidas na modulação da dor (incluindo núcleo accumbens, amígdala e cingulado dorsal)¹². Entre os fármacos opioides mais utilizados no tratamento da fibromialgia está o tramadol, um agonista de receptor opioide e inibidor fraco da recaptação de serotonina e norepinefrina³¹. Além do uso isolado, o tramadol pode ser associado ao paracetamol, mostrando uma melhora na qualidade de vida dos pacientes fibromiálgicos em relação ao placebo³¹. No entanto, esta associação não afeta significativamente a qualidade de sono e os sintomas depressivos⁴², o mesmo ocorrendo quando associado a um antidepressivo.

Por outro lado, a naltrexona em doses baixas (BDN, 1 a 5 mg/dia), um antagonista opioide, tem se mostrado uma alternativa de tratamento com efeito neuroprotetor na fibromialgia⁴³. Sua ação na dor ocorre por meio de bloqueio de receptor opioide, levando a um aumento da expressão destes receptores no SNC, aumentando a ação de opioides endógenos e pelo efeito anti-inflamatório, mediado pela inibição do receptor TLR4 nos astrócitos e nas células da microglia, inibindo a cascata de citocinas inflamatórias envolvida no desenvolvimento e na manutenção da dor crônica⁴⁴. Prévio estudo⁴⁵ demonstrou 15% de redução da dor relacionada à fibromialgia e 18% de redução dos sintomas em geral, após um período de 8 semanas de uso de BDN, com redução dos níveis de várias citocinas pró-inflamatórias. Em outro artigo foi relatado que dois ensaios clínicos

pequenos demonstraram que BDN de 4,5 mg diárias apresentou melhora na dor significativamente maior do que o placebo⁴⁶.

Soin et al.⁴⁷, em uma revisão sistemática, concluíram que a dor foi aliviada pelo menos parcialmente pelo tratamento com naltrexona, e que houve melhora na fadiga, na disfunção do sono e no humor.

Fármacos adjuvantes

Fármacos de ação central, como antidepressivos e anticonvulsivantes inibem a liberação de neurotransmissores excitatórios e/ou ativam vias inibitórias descendentes promovendo uma diminuição na hiperexcitabilidade neuronal, modulando a resposta nociceptiva exacerbada, características da síndrome fibromiálgica. Até o momento, somente dois fármacos estão aprovados pela ANVISA para o seu tratamento: pregabalina e duloxetine. A Food and Drug Administration, uma agência federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos, acrescenta o milnaciprano nesta lista¹².

Antidepressivos

Os antidepressivos constituem um tratamento efetivo para transtornos de humor e ansiedade, os quais são comuns em pacientes com fibromialgia e impactam negativamente na qualidade de vida. Fibromialgia e transtornos de humor compartilham alterações patofisiológicas e podem responder a tratamentos similares. Por exemplo, a disfunção de neurotransmissão monoaminérgica central pode ser um dos fatores etiológicos compartilhados entre as duas doenças. Além disso, alguns antidepressivos têm outros mecanismos de ação, incluindo antagonismo do receptor NMDA e bloqueio de canais iônicos, como canais de sódio e cálcio, relacionados a alterações nociceptivas. Antidepressivos tricíclicos, como a amitriptilina e nortriptilina, tem largo uso no tratamento da fibromialgia, visto que agem em múltiplos alvos nociceptivos e sensoriais, em níveis periférico e central. São recomendados para melhorar a dor, o sono e a fadiga, com um impacto positivo na qualidade de vida⁴⁸.

Modelos animais de dor crônica, desenvolvidos para simular a sensibilização central, demonstraram que a inibição da recaptação de serotonina e da norepinefrina tem melhores efeitos analgésicos do que a inibição de um deles⁴⁸. Além disso, estudos clínicos têm demonstrado que os antidepressivos duais, como duloxetine e milnaciprano, e antidepressivos tricíclicos, como a amitriptilina, são efetivos no tratamento da dor na fibromialgia. A duloxetine atua no funcionamento serotoninérgico e noradrenérgico aumentando os níveis de serotonina e norepinefrina no SNC. A dosagem inicial recomendada é de 30 mg/dia, que pode chegar a até 120 mg diários. Em uma revisão com meta-análise conduzida por Lian et al.⁴⁹,

foi demonstrado que a duloxetina é mais efetiva do que o placebo no alívio da dor dos pacientes. Porém, seu benefício foi contrastado pelos frequentes efeitos adversos, como náusea, constipação e cefaleia, mas raramente com severidade (menos de 1 em 5 participantes). Uma revisão sistemática recente encontrou que 17% dos pacientes com fibromialgia em uso de duloxetina apresentaram efeitos colaterais⁵⁰. Outro estudo demonstrou que a duloxetina é mais indicada para pacientes com transtorno de humor e para idosos⁴⁸, mostrando-se mais efetiva do que a pregabalina nos sintomas físicos, como dor, mas com efeito similar nos transtornos mentais⁵¹. Foi também demonstrado que apenas uma minoria de pacientes parece ter benefícios com duloxetina e milnaciprano e não existe evidência suficiente sobre o uso de desvenlafaxina e venlafaxina⁵². Alívio na dor e redução da fadiga não foram clinicamente relevantes em 50% ou mais com duloxetina e milnaciprano, e não houve melhora na qualidade de vida⁵³. Ainda sobre o milnaciprano, não foi encontrada diferença significativa entre o seu uso e o de placebo⁵⁴. A mirtazapina é um antidepressivo atípico com atividade noradrenérgica, serotoninérgica e anti-histamínica, justificando seu efeito sedativo. A dose de 15-30 mg/dia tem sido efetiva e segura para melhorar o sono, a dor e a qualidade de vida em pacientes fibromiálgicos⁵⁵. Já outro estudo com mirtazapina revelou uma modesta eficácia no alívio da dor, porém com uma alta incidência de efeitos colaterais, como sonolência e aumento de peso⁵⁶.

Os antidepressivos inibidores seletivos da recaptação da serotonina aumentam a disponibilidade deste neurotransmissor, reduzindo sintomas associados com a sua deficiência, como dor, fadiga e déficits cognitivos. Este grupo de fármacos apresenta-se como uma alternativa para pacientes intolerantes aos efeitos induzidos pelo bloqueio de receptores colinérgicos (sedação, xerostomia, constipação intestinal, entre outros) e do bloqueio de receptores histamínicos (sedação, xerostomia, ganho de peso, entre outros) característicos do uso de antidepressivos tricíclicos. Benzodiazepínicos e outros fármacos hipnóticos são indicados para terapias curtas na melhora do sono, mas não têm eficácia na dor da fibromialgia³¹. A quetiapina é um fármaco antipsicótico, mas também pode ser usada no tratamento da depressão. Não existe evidência de que seu benefício para a fibromialgia seja superior ao da amitriptilina. Porém, alguns pacientes podem ter redução da dor, melhora na qualidade do sono, nos sintomas depressivos e na qualidade de vida. Efeitos colaterais como sonolência e aumento de peso podem limitar seu uso⁵⁷.

Anticonvulsivantes

Os anticonvulsivantes reduzem a liberação de neurotransmissores e peptídeos excitatórios, incluindo o

glutamato e a substância P, ações estas envolvidas no efeito analgésico, anticonvulsivante e ansiolítico. A pregabalina e a gabapentina são estruturalmente análogos ao neurotransmissor GABA, modulando os canais de cálcio dependentes de voltagem, diminuindo o influxo de cálcio nos terminais nervosos e a liberação de neurotransmissores excitatórios. A gabapentina tem efeitos incertos na fibromialgia⁵⁸, porém costuma ser prescrita, possivelmente devido ao menor preço em relação a outros anticonvulsivantes⁵⁹. A pregabalina, primeiro fármaco aprovado pelo FDA para tratar fibromialgia, demonstrou benefício em relação ao placebo na redução da dor e na qualidade do sono, mas não na melhora da fadiga. É prescrita na dose de 150-600 mg, 2 a 3×/dia²⁴, sendo efetiva e segura, provavelmente devido à inibição da liberação do glutamato⁶⁰. Também foi encontrado aumento dos níveis de norepinefrina em ratos com mialgia induzida por reserpina tratados com pregabalina⁶¹. Uma revisão sistemática mostrou que uma minoria dos pacientes teve uma redução de dor com uma dose diária de 300 a 600 mg de pregabalina em um período de acompanhamento de 12 a 26 semanas, com efeitos adversos toleráveis⁶². O efeito colateral mais presente é a sonolência^{60,63}. Pacientes com dor associada a déficits no sono de ondas lentas e sensibilização central podem ter maiores benefícios com o uso da pregabalina⁶⁴. A pregabalina pode ser associada à suplementação de Coenzima Q10, reduzindo a atividade do SNC, diminuindo o estresse oxidativo mitocondrial, aumentando os níveis antioxidantes e diminuindo a inflamação⁶⁵.

Outras opções farmacológicas

Canabinoides

O uso de canabinoides tem sido avaliado no tratamento dos sintomas da fibromialgia. O sistema canabinoide tem múltiplas funções com efeitos estabilizadores no organismo, incluindo modulação de dor e estresse³³. Os canabinoides atuam em receptores endocanabinoides induzindo efeito analgésico e anti-inflamatório. Enquanto o tetrahydrocannabinol (THC) atua como agonista dos receptores endocanabinoides, modulando a nocicepção, a cognição e o funcionamento motor, o D'9-tetrahydrocannabinol (CBD) modula o humor e a cognição. Canabinoides são divididos em fitocanabinoides, como o canabidiol (CBD) e canabinoides sintéticos, como o dronabinol. Em alguns estudos os pacientes relatam melhora na dor, no sono e na qualidade de vida^{66,67}. Por outro lado, outro estudo não encontrou redução significativa da dor, comparado com placebo⁶⁸. Um estudo recente⁶⁹, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, conduzido com 17 mulheres por oito semanas, para determinar os benefícios do óleo de cannabis rico em THC, indicou que os fitocanabinoides podem

ser uma terapia de baixo custo e bem tolerada para reduzir os sintomas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes com fibromialgia.

Futuros estudos ainda são necessários, com avaliações a longo termo e com diferentes classes de canabinoides⁶⁹. Em uma revisão sistemática⁷⁰ foi encontrado de moderado a alto nível de evidência da eficácia dos canabinoides para o tratamento de pacientes com dor crônica. A via de administração na maioria dos estudos incluídos foi oral ou via mucosa oral, no entanto a via inalatória parece ser a de ação mais rápida. O tratamento deve ser considerado após discussão sobre os possíveis efeitos colaterais, especificamente tontura, sonolência e alterações visuais. Os resultados sugeriram que o uso medicinal de canabinoides deve ser melhor investigado para tratamento de dor crônica, tanto em um tratamento único quanto em combinação com outros tratamentos usuais, como opioides ou anticonvulsivantes, com melhor avaliação sobre possíveis efeitos adversos relacionados. Porém, é interessante observar que o uso de cannabis e CBD são relacionados ao desenvolvimento de transtornos mentais e prejuízos cognitivos como perda de memória⁶⁶.

Pacientes fibromiálgicos frequentemente não apresentam boa adesão ao tratamento em longo prazo, podem apresentar efeitos adversos que limitam o tratamento e consequentemente serem tratados inadequadamente⁷¹. Não há um fármaco com eficácia plena em todos os sintomas e que não produza efeitos adversos que promovam a descontinuidade do tratamento⁷². As associações de fármacos podem ser úteis, no entanto é necessário observar as possíveis interações farmacológicas. Por exemplo, a associação de inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina, como a amitriptilina e a duloxetina, a um inibidor da recaptção de serotonina, como a fluoxetina e o tramadol (um inibidor fraco da recaptção de serotonina), pode induzir síndrome serotoninérgica, uma condição potencialmente fatal⁷².

Melatonina

A revisão sistemática de Hemati et al.⁷³ relatou efeito positivo da melatonina no impacto da fibromialgia na qualidade de vida dos pacientes, melhorando a qualidade do sono, reduzindo o nível de dor e o número de pontos sensíveis, sem efeitos colaterais significativos. Entretanto, os estudos não foram consistentes quanto ao efeito na redução da ansiedade, da fadiga e dos sintomas depressivos. Foi também observada uma grande variação nas dosagens da melatonina, sendo utilizados de 3 a 15 mg/dia.

CONCLUSÃO

A fibromialgia, uma síndrome biopsicossocial, pode ser acompanhada de dor facial nociplástica também caracterizada como dor crônica. DTM e fibromialgia apresentam um mecanismo central e fatores predisponentes em comum. Desta forma, é muito importante enfatizar a necessidade de considerar os sintomas de DTM no diagnóstico de fibromialgia e, além do tratamento local da DTM muscular e articular, tratar as implicações da fibromialgia nestas disfunções. Na busca de seu alívio, é necessário perceber o paciente em sua integralidade, incluindo comorbidades e características emocionais e psicológicas. O tratamento deve ser baseado em um diagnóstico bem estabelecido e uma clara comunicação entre o profissional e o paciente, buscando a melhora da qualidade de vida e de sono, diminuição da dor e dos sintomas depressivos. Para tanto, o profissional de saúde deverá contar com a colaboração, o engajamento e a adesão ao tratamento por parte do paciente. Estão disponíveis para o especialista em DTM e Dor Orofacial várias opções terapêuticas farmacológicas e não-farmacológicas no tratamento do paciente fibromiálgico. Portanto, a combinação de diferentes abordagens pode auxiliar na criação de um protocolo individualizado e adequado às necessidades do paciente.

REFERÊNCIAS

1. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Atzeni F, Gorla R, Kosek E, Choy EH, et al. Fibromyalgia position paper. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39(3 Suppl 130):186-93.
2. O'Brien AT, Deitos A, Triñanes Pego Y, Fregni F, Carrillo-de-la-Peña MT. Defective endogenous pain modulation in fibromyalgia: a meta-analysis of temporal summation and conditioned pain modulation paradigms. *J Pain*. 2018;19(8):819-36.
3. Kosek E, Cohen M, Baron R, Gebhart GF, Mico JA, Rice ASC, et al. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *Pain*. 2016;157(7):1382-6.
4. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161(9):1976-82.
5. Popkirov S, Enax-Krumova EK, Mainka T, Hoheisel M, Hausteiner-Wiehle C. Functional pain disorders – more than nociplastic pain. *NeuroRehabilitation*. 2020;47(3):343-53.
6. Moreno-Fernández M, Jiménez-Castellanos E, Iglesias-Linares A, Bueso-Madrid D, Fernández-Rodríguez A, Miguel M. Fibromyalgia syndrome and temporomandibular disorders with muscular pain. A review. *Mod Rheumatol*. 2017;27(2):210-6.
7. Barjandi G, Kosek E, Hedenberg-Magnusson B, Velly AM, Ernberg M. Comorbid conditions in temporomandibular disorders myalgia and myofascial pain compared to fibromyalgia. *J Clin Med*. 2021;10(14):3138.
8. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Genderson DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of

- fibromyalgia; report of the multicentre criteria committee. *Arthritis Rheum.* 1990;33(2):160-72.
9. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(5):600-10.
 10. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RS, et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2011;38(6):1113-22.
 11. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, et al. 2016 revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46(3):319-29.
 12. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Marotto D, Atzeni F. Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(11):645-60.
 13. Bhargava J, Hurley JA. *Fibromyalgia* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado em 10 out 2022]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31082018/>.
 14. Harte SE, Harris RE, Clauw DJ. The neurobiology of central sensitization. *J Appl Biobehav Res.* 2018;23(2):e12137.
 15. Häuser W, Sarzi-Puttini P, Fitzcharles MA. Fibromyalgia syndrome: under-, over- and misdiagnosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37(Suppl 116):S90-7.
 16. Wolfe F, Walitt B, Rasker JJ, Häuser W. Primary and secondary fibromyalgia are the same: the universality of polysymptomatic distress. *J Rheumatol.* 2019;46(2):204-12.
 17. Galvez-Sánchez CM, Duschek S, Reyes del Paso GA. Psychological impact of fibromyalgia: current perspectives. *Psychol Res Behav Manag.* 2019;12:117-27.
 18. Alciati A, Nucera V, Masala IF, Giallanza M, La Corte L, Giorgi V, et al. One year in review 2021: fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39(3 Suppl 130):3-12.
 19. Littlejohn G, Guymer E. Neurogenic inflammation in fibromyalgia. *Semin Immunopathol.* 2018;40(3):291-300.
 20. Coskun Benlidayi, I. Role of inflammation in the pathogenesis and treatment of fibromyalgia. *Rheumatol Int.* 2019;39(5):781-91.
 21. Siracusa R, Di Paola R, Cuzzocrea S, Impellizzeri D. Fibromyalgia: pathogenesis, mechanisms, diagnosis and treatment options update. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):3891.
 22. Ellingson LD, Stegner AJ, Schwabacher JJ, Lindheimer JB, Cook DB. Catastrophizing interferes with cognitive modulation of pain in women with fibromyalgia. *Pain Med.* 2018;19(12):2408-22.
 23. Burgmer M, Pogatzki-Zahn E, Gaubitz M, Wessolek E, Heuft G, Pfeleiderer B. Altered brain activity during pain processing in fibromyalgia. *Neuroimage.* 2009;44(2):502-8.
 24. Grayston R, Czanner G, Elhadd K, Goebel A, Frank B, Üçeyler N, et al. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of small fiber pathology in fibromyalgia: implications for a new paradigm in fibromyalgia etiopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;48(5):933-40.
 25. Ayouni I, Chebbi R, Hela Z, Dhidah M. Comorbidity between fibromyalgia and temporomandibular disorders: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2019;128(1):33-42.
 26. Affaitati G, Costantini R, Tana C, Cipollone F, Giamberardino MA. Co-occurrence of pain syndromes. *J Neural Transm (Vienna).* 2020;127(4):625-46.
 27. Shinoda M, Hayashi Y, Kubo A, Iwata K. Pathophysiological mechanisms of persistent orofacial pain. *J Oral Sci.* 2020;62(2):131-5.
 28. Atzeni F, Gerardi MC, Masala IF, Alciati A, Batticciotto A, Sarzi-Puttini P. An update on emerging drugs for fibromyalgia treatment. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2017;22(4):357-67.
 29. Tesch RS, Macedo LCSP, Fernandes FS, Goffredo Filho GS, Goes CPQF. Effectiveness of dry needling on the local pressure pain threshold in patients with masticatory myofascial pain. Systematic review and preliminary clinical trial. *Cranio.* 2021;39(2):171-9.
 30. Pearson J, Whale K, Walsh NE, Derham S, Russell J, Cramp F. Fibromyalgia self-management: mapping the behaviour change techniques used in a practice-based programme. *Musculoskeletal Care.* 2020;18(3):372-82.
 31. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluß E, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(2):318-28.
 32. Pagliai G, Giangrandi I, Dinu M, Sofi F, Colombini B. Nutritional interventions in the management of fibromyalgia syndrome. *Nutrients.* 2020;12(9):2525.
 33. Maffei ME. Fibromyalgia: recent advances in diagnosis, classification, pharmacotherapy and alternative remedies. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):7877.
 34. Karatay S, Okur SC, Uzkeser H, Yildirim K, Akcay F. Effects of acupuncture treatment on fibromyalgia symptoms, serotonin, and substance P levels: a randomized sham and placebo-controlled clinical trial. *Pain Med.* 2018;19(3):615-28.
 35. Zhang XC, Chen H, Xu WT, Song YY, Gu YH, Ni GX. Acupuncture therapy for fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pain Res.* 2019;12:527-42.
 36. Atzeni F, Masala IF, Cirillo M, Boccassini L, Sorbara S, Alciati A. Hyperbaric oxygen therapy in fibromyalgia and the diseases involving the central nervous system. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38 Suppl 123(1):94-8.
 37. El-Shewy KM, Kunbaz A, Gad MM, Al-Husseini MJ, Saad AM, Sammour YM, et al. Hyperbaric oxygen and aerobic exercise in the long-term treatment of fibromyalgia: a narrative review. *Biomed Pharmacother.* 2019;109:629-38.
 38. Baptista AF, Fernandes AMBL, Sá KN, Okano AH, Brunoni AR, Lara-Solares A. Latin American and Caribbean consensus on noninvasive central nervous system neuromodulation for chronic pain management (LAC₂-NIN-CP). *Pain Rep.* 2019;4(1):e692.
 39. Brighina F, Curatolo M, Cosentino G, De Tommaso M, Battaglia G, Sarzi-Puttini PC, et al. Brain modulation by electric currents in

- fibromyalgia: a structured review on non-invasive approach with transcranial electrical stimulation. *Front Hum Neurosci*. 2019;13:40.
40. Ahmed S, Plazier M, Ost J, Stassijns G, Deleye S, Ceyssens S, et al. The effect of occipital nerve field stimulation on the descending pain pathway in patients with fibromyalgia: a water pet and EEG imaging study. *BMC Neurol*. 2018;18:191.
41. Lloyd DM, Wittkopf PG, Arendsen LJ, Jones AKP. Is transcranial direct current stimulation (tDCS) effective for the treatment of pain in fibromyalgia? A systematic review and meta-analysis. *J Pain*. 2020;21(11-12):1085-100.
42. Rocha AP, Mizzazi CC, Pinto ACPN, Vieira AGS, Civile V, Trevisani VFM. Tramadol for management of fibromyalgia pain and symptoms: systematic review. *Int J Clin Pract*. 2020;74(3):e13455.
43. Toljan K, Vrooman B. Low-dose naltrexone (LDN)—review of therapeutic utilization. *Med Sci (Basel)*. 2018;6(4):82.
44. Bruno K, Woller SA, Miller YI, Yaksh TL, Wallace M, Beaton G, et al. Targeting toll-like receptor-4 (TLR4)-an emerging therapeutic target for persistent pain states. *Pain*. 2018;159(10):1908-15.
45. Parkitny L, Younger J. Reduced pro-inflammatory cytokines after eight weeks of low-dose naltrexone for fibromyalgia. *Biomedicines*. 2017;5(2):16.
46. Trofimovitch D, Baumrucker SJ. Pharmacology update: low-dose naltrexone as a possible nonopioid modality for some chronic, nonmalignant pain syndromes. *Am J Hosp Palliat Care*. 2019;36(10):907-12.
47. Soin A, Soin Y, Dann T, Buenaventura R, Ferguson K, Atluri S, et al. Low-dose naltrexone use for patients with chronic regional pain syndrome: a systematic literature review. *Pain Physician*. 2021;24(4):E393-406.
48. Farias AD, Eberle L, Amador TA, Dal Pizzol TS. Comparing the efficacy and safety of duloxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia: overview of systematic reviews. *Adv Rheumatol*. 2020;60(1):35.
49. Lian YN, Wang Y, Zhang Y, Yang CX. Duloxetine for pain in fibromyalgia in adults: a systematic review and a meta-analysis. *Int J Neurosci*. 2020;130(1):71-82.
50. Rodrigues-Amorim D, Olivares JM, Spuch C, Rivera-Baltanás T. A systematic review of efficacy, safety, and tolerability of duloxetine. *Front Psychiatry*. 2020;11:554899.
51. Bidari A, Moazen-Zadeh E, Ghavidel-Parsa B, Rahmani S, Hosseini S, Hassankhani A. Comparing duloxetine and pregabalin for treatment of pain and depression in women with fibromyalgia: an open-label randomized clinical trial. *Daru*. 2019;27(1):149-58.
52. Welsch P, Üçeyler N, Klose P, Walitt B, Häuser W. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2(2):CD010292.
53. Grubišić F. Are serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors effective, tolerable, and safe for adults with fibromyalgia? A Cochrane Review summary with commentary. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2018;18(4):404-6.
54. Pickering G, Macian N, Delage N, Picard P, Cardot JM, Sickout-Arondo S, et al. Milnacipran poorly modulates pain in patients suffering from fibromyalgia: a randomized double-blind controlled study. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:2485-96.
55. Ottman AA, Warner CB, Brown JN. The role of mirtazapine in patients with fibromyalgia: a systematic review. *Rheumatol Int*. 2018;38(12):2217-24.
56. Welsch P, Bernardy K, Derry S, Moore RA, Häuser W. Mirtazapine for fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;(8):CD012708.
57. Seehusen DA, Bain R. Antipsychotics for fibromyalgia in adults. *Am Fam Physician*. 2017;96(3):online.
58. Cooper TE, Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Gabapentin for fibromyalgia pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1(1):CD012188.
59. Goodman CW, Brett AS. A clinical overview of off-label use of gabapentinoid drugs. *JAMA Intern Med*. 2019;179(5):695-701.
60. Alciati A, Atzeni F, Masala IF, Cirillo M, Sciortino D, Perna G, et al. Controlled-release pregabalin in the treatment of fibromyalgia. *Expert Rev Neurother*. 2018;18(8):617-23.
61. Kiso T, Moriyama A, Furutani M, Matsuda R, Funatsu Y. Effects of pregabalin and duloxetine on neurotransmitters in the dorsal horn of the spinal cord in a rat model of fibromyalgia. *Eur J Pharmacol*. 2018;827:117-24.
62. Ferreira-Dos-Santos G, Sousa DC, Costa J, Vaz-Carneiro A. Análise da Revisão Cochrane: pregabalina no tratamento da dor crônica moderada a grave em adultos com fibromialgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;9:CD011790 and 2016;4:CD009002. *Acta Med Port*. 2018;31(7-8):376-81.
63. Üçeyler N, Sommer C, Walitt B, Häuser W. Anticonvulsants for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(10):CD010782.
64. McAnally H, Bonnet U, Kaye AD. Gabapentinoid benefit and risk stratification: mechanisms over myth. *Pain Ther*. 2020;9(2):441-52.
65. Sawaddiruk P, Apaijai N, Paiboonworachart S, Kaewchur T, Kasitanon N, Jaiwongkam T, et al. Coenzyme Q10 supplementation alleviates pain in pregabalin-treated fibromyalgia patients via reducing brain activity and mitochondrial dysfunction. *Free Radic Res*. 2019;53(8):901-9.
66. Berger AA, Keefe J, Winnick A, Gilbert E, Eskander JP, Yazdi C, et al. Cannabis and cannabidiol (CBD) for the treatment of fibromyalgia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2020;34(3):617-31.
67. Habib G, Artul S. Medical cannabis for the treatment of fibromyalgia. *J Clin Rheumatol*. 2018;24(5):255-8.

68. van de Donk T, Niesters M, Kowal MA, Olofsen E, Dahan A, van Velzen M. An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia. *Pain*. 2019;160(4):860-9.
69. Chaves C, Bittencourt PCT, Pelegrini A. Ingestion of a THC-rich cannabis oil in people with fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Pain Med*. 2020;21(10):2212-8.
70. Aviram J, Samuelly-Leichtag G. Efficacy of cannabis-based medicines for pain management: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Physician*. 2017;20(6):E755-96.
71. Tzadok R, Ablin JN. Current and emerging pharmacotherapy for fibromyalgia. *Pain Res Manag*. 2020;2020:6541798.
72. Thorpe J, Shum B, Moore RA, Wiffen PJ, Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2(2):CD010585.
73. Hemati K, Kadijani AA, Sayehmiri F, Mehrzadi S, Zabihyeganeh M, Hosseinzadeh A, et al. Melatonin in the treatment of fibromyalgia symptoms: a systematic review. *Complement Ther Clin Pract*. 2020;38:101072.

Recebido: 23 out, 2022

Aceito: 26 dez, 2022

PROPHYLAXIS IN HEMOPHILIA

Dayenne Helena Catelli¹ , Júlia Plentz Portich² ,
Ebellins Tabares Calvache² , Cristiane Seganfredo Weber² ,
Daniel Sander Hoffmann³ , Guilherme Rasia Bosi⁴ , Leo Sekine^{1,5} ,
Lucia Mariano da Rocha Silla^{1,2} 

Clin Biomed Res. 2023;43(1):58-68

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

2 Serviço de Hematologia Clínica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil.

3 Universidade Estadual do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

4 Universidade de Caxias do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

5 Serviço de Hemoterapia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil.

Corresponding author:

Dayenne Helena Catelli

dcatelli@hcpa.edu.br

Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350
90035-007, Porto Alegre, RS, Brasil.

ABSTRACT

Hemophilia is an inherited X-linked coagulopathy defined by a deficiency or abnormality in the clotting function of factor VIII (Hemophilia A) or factor IX (Hemophilia B). Prophylaxis – the regular administration of therapeutic products to maintain hemostasis and prevent bleeding – is the mainstream of treatment. Addressing the development and scientific evidence for administering prophylaxis is the goal of this review. Prophylaxis is the therapeutic modality of choice for people with severe hemophilia, being considered, in principle, a lifelong treatment. It should have an early onset, ideally as a primary, or at least secondary. Even lifelong tertiary prophylaxis seems to offer benefit, although further studies are still lacking. Individualized strategies should lead to an optimization of the dilemma between better joint outcomes versus involved costs.

Keywords: Hemophilia A; Hemophilia B; Prophylaxis

INTRODUCTION

Hemophilia is an inherited X-linked coagulopathy defined by a deficiency or abnormality in the clotting function of factor VIII (hemophilia A) or factor IX (hemophilia B)¹. Data collected by the World Federation of Hemophilia (WFH), in 2020, identified 209,614 worldwide patients with hemophilia, of which 165,379 were diagnosed with hemophilia A (HA), and 33,076 with hemophilia B (HB). Brazil has, in absolute numbers, the fourth largest population of hemophilia patients in the world, with 13,149 reported^{2,3}. The treatment of hemophilia in Brazil occurs through the Hereditary Coagulopathies Program^{4,5}. Prophylaxis, through the administration of therapeutic products to maintain hemostasis, is the mainstream of treatment approaches, despite raising serious questions about cost effectiveness. The aim of this study was to review prophylaxis as a therapeutic strategy in patients with hemophilia.

PROPHYLAXIS IN HEMOPHILIA

Definitions

Prophylaxis in hemophilia is defined as the regular administration of therapeutic products to maintain hemostasis and prevent bleeding, especially hemarthrosis, that can lead to arthropathy and disability. Prophylaxis has the goal to keep people with hemophilia healthy and active, cultivating physical and social activities at a domestic, academic, labor and community domain⁶.

In 2014, definitions for the replacement therapy of clotting factor concentrates were published⁷:

- Episodic treatment (on demand): treatment given at any time for clinically evident bleeding.
- Primary prophylaxis: continuous treatment, initiated in the absence of osteochondral joint disease, evaluated by clinical examination and/or

imaging, before the second clinically documented hemarthrosis, and before three years of age.

- Secondary prophylaxis: continuous treatment, started after two or more hemarthroses, and before joint disease, detected by clinical and/or imaging examination.
- Tertiary prophylaxis: continuous treatment, initiated after the establishment of joint disease, detected by clinical and/or imaging examination.
- Intermittent (periodic) prophylaxis: performed to prevent bleeding, for periods not exceeding 45 weeks a year.

Evidences

The history of HA prophylaxis began in Malmö, Sweden, in 1958, when Professor Inga Marie Nilsson introduced prophylactic infusions of cryoprecipitate or intermediate-purity clotting factor concentrates at regular intervals, aiming to maintain plasma levels of factor VIII above 1% and prevent bleeding. Similar treatments for HB began in 1972⁸.

Observational and retrospective studies regarding the long experience of Sweden and the Netherlands in the use of prophylaxis in people with hemophilia have demonstrated the benefits of this approach⁹. One of the first prospective observational studies described¹⁰, in 1994, was a 6-year follow-up of 501 patients with severe HA under the age of 25 years, in 21 Treatment Centers in the United States, Europe and Japan. Orthopedic and radiological scores of ankles, knees and elbows were evaluated at study entry and after a 6-year follow-up. Approximately 10% of patients had all 6 normal joints at study enrollment, and, of these, 50% maintained them. The use of prophylaxis reduced the progression of arthropathy on clinical and radiological examination. Patients on prophylaxis had fewer days of absenteeism in school or work. The consumption of higher doses of clotting factors alone did not prevent joint worsening, but showed a reduction in joint bleeding. This observational study further demonstrated that secondary prophylaxis was beneficial for those who already had joint damage at baseline.

Another study¹¹, published in 1997, included 34 patients evaluated from 6 to 21 years, 29 with HA and 5 with HB, aged between 7 and 22 years at the time of inclusion, and age at the beginning of prophylaxis between 1 and 4.5 years. All patients had normal clinical and orthopedic scores at study entry. Two patients showed worsening of joint status, possibly related to poor adhesion, while the others maintained their scores identical to the initial ones. This small long-term cohort demonstrated the effectiveness of the prophylaxis regimen in maintaining joint health in

patients with severe HA and HB. However, randomized clinical trials still remained necessary.

The catastrophic events of HIV and HCV infection related to blood products in the hemophilic population, in the 1980s, hampered the implementation of well-designed clinical studies for more than a decade. Improvements in pathogen reduction and inactivation techniques in plasma-derived concentrates¹² and the introduction of coagulation factors of recombinant origin have made the modern treatment practically free from contamination risks. Even so, the effectiveness of prophylaxis described in observational studies with a follow-up of more than 20 years, in some cases, overshadowed the search for randomized clinical trials in this scenario^{10,11,13}.

A systematic review, published in 2011 in the Cochrane Library, evaluated the available evidence for the effectiveness of prophylaxis¹³. For this review, 890 references were evaluated, of which 119 were considered for analysis, 29 subject to inclusion, but only 6 studies, with a total of 142 participants, were identified as relevant for systematic review. Of these, two studies were randomized, controlled, but open-label. The JOS study¹⁴ included patients on primary prophylaxis, while the ESPRIT study enrolled patients on both primary and secondary¹⁵. The remaining studies described secondary prophylaxis data. They had a cross-over design, randomized intervention, and all patients received active and control treatments¹⁶⁻¹⁹. Different interventions were used in these cross-over studies, published in 1976^{16,19}, 1977¹⁷ and 1997¹⁸. This systematic review highlighted that at least 30 observational studies described data that 1,960 patients were on prophylaxis, and 1,312 were treated on demand. Although lacking the methodological quality of randomized controlled trials, these observational studies indicate a clear benefit of prophylaxis on the outcomes of bleeding frequency and joint deformity¹³. Thereby, taken together, randomized and observational studies provided evidence that prophylactic administration of clotting factors was effective in preventing, or slowing, progression of hemophilic arthropathy¹³.

In the first published randomized clinical trial¹⁴, 65 boys with HA were randomly allocated to either the prophylaxis arm or the on-demand one. Children under 30 months of age, factor VIII activity below 2 IU/dL, history of 2 or fewer hemarthroses in the evaluated joints, and normal clinical and imaging examinations at admission were included. The primary endpoint was the incidence of bone or cartilage damage detected in the index joints by radiography or magnetic resonance imaging (MRI), assessed at 6 years of age. Children in the prophylaxis group (n = 32) received factor VIII infusions 25 IU/kg every other day. Boys allocated to the on-demand group were treated only for clinically recognized bleeding,

at a dose of 40 IU/kg on the day of the event and 20 IU/kg on the two subsequent days. At 6 years old, 93% of children in the prophylaxis group, and 55% of those treated on demand, had normal joint structure on MRI. Children on the prophylaxis regimen had a median of 1.2 bleeds/year, versus 17.1 bleeds/year in the on-demand group. Patients on prophylaxis had 0.6 hemarthroses/year, versus 4.9 in the on-demand group. Furthermore, 3/33 patients in the on-demand group had a life-threatening hemorrhage, compared to none in the prophylaxis group, a finding without statistical significance. The prophylaxis group had a consumption of clotting factors almost three times higher. In this study, at age 6 years, a child in the prophylaxis arm received 6,000 IU of factor VIII/kg/year, compared to about 2,500 IU/kg/year in the optimized on-demand modality. At approximately US\$ 1 per IU of recombinant factor VIII, the cost of this prophylaxis regimen for a 50 kg individual reached US\$ 300,000 per year. The episodic therapy used in this study was considered as experimental, as it used higher doses and a greater number of infusions than those provided in the usual management. This augmented modality was employed because the result of habitual on-demand management was considered insufficient⁹. Still, the outcome was clearly inferior compared to the alternate-day prophylaxis regimen¹⁴.

Furthermore, about half of the joint abnormalities detected on MRI were not evident on traditional radiological studies, proving the lower sensitivity of this last method. Surprisingly, the number of clinically significant hemarthroses correlated poorly with outcomes determined by MRI. Joint abnormalities on MRI were not apparent on clinical examination of very young children. This absence of clinical examination findings may lead to the erroneous impression that episodic therapy is effective, particularly for young children. This work was remarkable because hypothesized that small chronic hemorrhages in the joints or subchondral bone of young boys with severe hemophilia caused joint deterioration in the absence of clinical evidence of hemarthrosis, and primary prophylaxis would prevent this process.

The second randomized trial¹⁵ evaluated 55 boys with severe HA, aged between 1 and 7 years, with normal clinical-radiological joint evaluation at admission, and at least one bleeding episode in the previous 6 months. These were randomized to the recombinant factor VIII prophylaxis arm (25 IU/kg 3× week) or on-demand treatment (dose ≥ 25 IU/kg every 12 to 24 hours until clinical resolution of the bleeding episode). The follow-up period was 10 years. Children allocated to prophylaxis (n = 21) had fewer hemarthroses than those treated in the episodic modality (n = 19), with 0.2 versus 0.52 events per patient/month. Radiological evaluation displayed signs of arthropathy in 6 patients on prophylaxis

(29%) versus 14 on the episodic regimen (74%). Prophylaxis was more effective when started early (before 36 months of age), since these patients had fewer hemarthroses and no radiological signs of joint damage.

On this study¹⁵, the mean clotting factors consumption was 8,852 IU/patient/month in the prophylaxis group, versus 3,981 IU/patient/month in the episodic treatment. Half of the patients in the prophylaxis group required central venous access placement, and none in the episodic group. Of these 10, 6 patients experienced catheter infection within 1 to 60 months of placement (median 6 months). In two patients, the catheter was removed, and required hospitalization for 2 days.

On this investigation¹⁵, prophylaxis at a dose of 30 IU/kg 3 times a week significantly reduced the frequency of bleeding, especially hemarthrosis. Even so, the incidence of joint bleeding was considered significant, for being four times higher than the previously described study¹⁴. This difference is possibly explained by patient's different ages in the two studies. While the first included patients aged up to 2.5 years, the second included children aged between 1 and 7 years, with a median of 4. In the subgroup of children younger than 3 years, the incidence of bleeding was very similar among the other study group. Although the younger population had the best outcomes, prophylaxis was again able to reduce the risk of joint damage even in those patients who started it later. The high catheter infection rate was a matter for concern and may be associated with the development of inhibitors. As expected, the cost of prophylaxis was more than double compared to episodic treatment. In this prospective study, the cost per bleeding episode avoided was estimated at € 7,537. The cost of better preserving the joint health of a child with hemophilia, for a period of 7 years, has been estimated at about € 200,000 or € 2,500 per month. Still, the high cost of prophylaxis was considered valid, given the impact on orthopedic and quality-of-life outcomes¹⁵.

Dosing

Prophylactic administration of clotting factor concentrates for people with hemophilia, usually 20 to 40 IU/kg 2 to 3 times a week, maintains their musculoskeletal function practically normal, but implies the consumption of about 2,500 to 6,000 IU/kg/year. In the absence of access to these quantities, the on demand treatment remains widely used to treat bleeding episodes. In the search for better care for people with hemophilia living in developing countries, major questions are raised: what would be the minimum amount of clotting factor concentrates required to improve long-term outcomes and what's the best form of administration in terms of dosage

and interval^{2,20,21}. In low income countries, would the increase in the availability of factor concentrates for episodic treatment impact the natural history of bleeding and musculoskeletal dysfunction?

The MUSFIH study, that included two Brazilian centers, evaluated the musculoskeletal outcome of children in episodic replacement therapy. This was a longitudinal study that included 255 children in 9 developing countries, with a 5-year follow-up²². Outcomes were documented by annual joint bleeding rate, clinical WFH scores, Pettersson radiology score, and FISH score for functional independence^{22,23}. 86% were diagnosed with HA. Of the 203 patients for whom data was available, 164 remained on the episodic treatment modality only and were enrolled in the study, and 39 received continuous prophylaxis. The median age at study entry was 10 years (5 to 12). During follow-up, three patients (1.4%) had intracranial bleeding, of which one was fatal. The median use of clotting factor concentrates was 662 IU/kg. The median annual dose in the different centers ranged from 72 to 2,124 IU/kg. For the purpose of comparing outcomes, participants were divided by ranges of annual use of concentrates. The annual joint bleeding rate was 10, and the median change in clinical WFH and radiological Pettersson scores was 0.4 per year for both, while the FISH score deteriorated by 0.2 per year, without correlation between the consumption of concentrates and the cited scores. In line with the episodic nature of the proposed therapy, patients with higher annual joint bleeding rates consumed the highest doses of factor concentrates, creating the paradoxical impression that higher products consumption is associated with worse bleeding outcomes. The correlation of joint scores with the consumption of concentrates went in the same direction.

At the beginning of the study, all participating centers used episodic therapy in the management of people with hemophilia, but with wide variation in the availability of factor concentrates (100 to 2,000 IU/kg/year). It was clearly shown that patients with the

highest rates of bleeding consumed the highest amounts of factors, and yet had worse outcomes. This was an evidence that episodic therapy, even at higher levels of consumption, is not able to change the bleeding profile of patients and the musculoskeletal health. Therefore, the episodic treatment modality is not recommended for the long-term management of people with hemophilia²⁴.

This research, in addition, led to a comment in the same issue of the journal²⁵, in which it was mentioned that, even in Western Europe, primary prophylaxis was effectively implemented in only 80% of children with severe hemophilia²⁶. In the United States, differences in joint outcomes between patients with severe and moderate hemophilia still persisted, with at least one-third of people with severe hemophilia born after 1992 reporting more than five bleeds in a 6-month period²⁷. This commentary further proposed that, especially in young children, low-dose prophylaxis of 1,000 to 2,000 IU/kg/year could make a dramatic difference, and dosages as low as 10 to 15 IU/kg 2 to 3 times per week were able to prevent 80% of bleeding episodes²⁷.

Age at onset of prophylaxis is a powerful predictor of long-term musculoskeletal outcomes, besides reducing the risk of intracranial bleeding, which is more frequent in very young children^{6,28}. Long-follow-up cohort studies have shown that even a small number of joint bleeds, occurring before prophylaxis is initiated, can result in definitive hemophilic arthropathy in some patients⁸.

Although there is a consensus that regular prophylaxis, started early and with adequate doses, is the standard of care in the treatment of hemophilia, the best approach to this therapy is still open to debate. The main models of primary prophylaxis based on factor concentrates initially employ escalated high or low doses. The main difference between these two approaches concerns especially about the frequency of application of factor concentrates. The suggested prophylaxis regimens by the WFH with conventional half-life clotting factor concentrates can be seen in Table 1⁶.

Table 1: Prophylaxis regimens according to the World Federation of Hemophilia (60).

	Dosing (UI/kg)	Frequency	Annual consumption (UI/kg)
High	25–40	Every 2 days	> 4,000
	40–60	2 times a week	
Intermediate	15–25	3 times a week	1,500–4,000
	20–40	2 times a week	
Low	10–15	2–3 days a week	1,000–1,500
		2 times a week	

The escalated dose prophylaxis regimen has a less intensive onset, usually with weekly infusions.

This model allows children and their families to greater accept the initiation of prophylaxis and better

adapt to venous punctures, possibly increasing adherence. This approach also results in less need for implantation of central venous devices. Besides, since early exposure to frequent and high doses of clotting factors seems to be associated with a higher risk of inhibitor development, another hypothetical benefit, not yet demonstrated, would be related to the lower development of neutralizing antibodies. However, young children starting the low-dose prophylaxis protocol need close supervision, and rapid dose escalation should be considered in order to prevent bleeding and avoid morbidity⁶.

Brazilian reality

In 2009, a publication²⁹ involving the coordination of the National Policy on Blood and Blood Products of the Brazilian Ministry of Health described the first compilation of data of the Brazilian registry of hereditary coagulopathies. In this study, it was emphasized that these patients were mostly treated with concentrates of plasma-derived coagulation factors, imported

in their entirety. Although the treatment had made significant progress in the previous decade, it was still as an episodic modality. It was also described that patients had low socioeconomic status and were mainly affected by chronic musculoskeletal complications²⁹. This study was the basis for the discussion about prophylaxis in Brazil.

Therefore, the Brazilian protocol for the use of primary prophylaxis for severe hemophilia was implemented in 2011, although it was only published on 2014. The goal was the treatment of children with severe HA and HB, with escalated doses of the deficient clotting factor, aiming to prevent the development of hemophilic arthropathy, reduce bleedings and improve quality of life. Patients should be included by the responsible physician at the Hemophilia Treatment Centers (HTC). The inclusion criteria to the Brazilian protocol can be seen in Table 2, and the exclusion in Table 3. Dosing recommendation can be seen in Table 4. Situations that require stage modification are listed on Table 5.

Table 2: Inclusion criteria for the Brazilian protocol of prophylaxis in hemophilic patients.

Have a confirmed diagnosis of severe hemophilia A or B, defined by factor VIII or IX dosage activity of less than 2%.
Being aged up to 36 months incomplete or having presented hemarthrosis in any joint or any severe bleeding.
Have a negative inhibitor test or inhibitor quantification lower than 0.6 UB/mL in a test performed immediately before inclusion. Patients with a maximum historical titer of less than 5 UB/mL may be included as long as the inhibitor test is negative (or the inhibitor quantification is less than 0.6 UB/mL) immediately prior to inclusion and there is no anamnestic response to factor VIII.
Be registered and regularly monitored in a HTC.
Sign a consent and responsibility term.
Obtain approval of the medical, nursing, psychosocial and musculoskeletal assessments carried out by the multidisciplinary team of the HTC. The multidisciplinary team must be minimally composed of medical and nursing professionals.
Commit to recording all infusions in a proper spreadsheet, for traceability of information about infusion and intercurrents.

Table 3: Exclusion criteria for the Brazilian protocol of prophylaxis in hemophilic patients.

Historical inhibitor peak greater than 5 UB/mL, confirmed on at least two occasions with an interval of 2–4 weeks between dosage.
Age equal to or greater than 36 months.

Table 4: Stages of dose-escalation.

Stage A: initial dose of 25 IU/kg of the deficient factor twice a week.
Stage B: when using the deficient factor concentrate at a dose of 25 IU/kg twice a week, and if one or more of the three types of bleeding described below, the dose should be increased to 30 IU/kg twice a week, with a minimum interval of 2 days between doses.
Stage C: when using the deficient factor concentrate at a dose of 30 IU/kg twice a week, and with one or more of the three bleeding modes described below, the dose should be increased to 25 IU/kg three times a week in alternating days. If bleeding persists, it is recommended to increase 5 IU per kg, without changing the frequency.

Table 5: Situations that demand stage escalation.

2 clinically detected hemarthroses in the same joint, in a period of up to 3 consecutive months.
3 clinically detected bleedings, whether from soft tissues or joints – even if in different joints – in a period of 3 consecutive months.
3 or more clinically detected hemarthroses, while receiving the same dose of factor deficient concentrate, in any period of time.

Regarding the duration of treatment, the patient should be encouraged to maintain prophylaxis until reaching physical maturity, which occurs, in most patients, at 18 years of age. Upon reaching 18 years of age, the continuity of primary prophylaxis should be defined between the multidisciplinary team and the patient³⁰.

The Brazilian protocol for primary prophylaxis with escalation has similarities with the Canadian protocol, whose initial results were published in 2006³¹. The initial hypothesis of the Canadian prospective study was that a customized primary prophylaxis regimen would allow a lower consumption of clotting factor concentrates, while maintaining acceptable joint outcomes. In this study, 25 boys diagnosed with severe HA, followed at 10 Canadian centers, were initially treated with a weekly application of 50 IU/kg of recombinant factor VIII. Assessments took place every three months, and the frequency of infusions was escalated in the presence of bleeding. The outcomes of bleeding frequency, target joint development, physical therapy and radiological findings, as well as resource utilization, were prospectively determined. Patients were followed between 1.3 and 5 years, with a median follow-up time of 4.1 years. Thirteen children met the criteria for escalation, and the median time to increase the application to twice a week was 3.42 years. At age 5, 40% of children still required only weekly applications. Thirteen of the allocated patients had not any joint bleeding at the time of inclusion, and they had a lower tendency to escalate, but this finding was not statistically significant. Four children in this cohort required escalation to the third level of prophylaxis.

Nine patients developed a target joint, the youngest at 23 months of age and the oldest at 69 months, at a rate of 0.09 per person/year. Two children remained with target joint even after escalation to level 2. By age 3.5 years, about 40% of children had a target joint. An average of 1.2 joint bleeding per person/year was found. This cohort consumed an average of 3,656 IU/kg/year of factor VIII concentrates. Ten patients had central venous access, seven prior to the study, and three implanted during the study, with no associated complications. Two patients developed transient inhibitors.

Adherence was excellent. In the first step, 96% of the expected infusions were effectively applied,

and a similar level of adherence in steps 2 (twice a week) and 3 (alternate days) was achieved. Level of parental satisfaction was very high. At the end of the study, the clinical and radiological joint assessment was normal or close to normal for all patients.

The discussion from this study, which uses a model of primary prophylaxis similar to the Brazilian one, mentions favorable joint outcomes with considerably lower expenditure of factor concentrates. It also addresses that no prophylaxis regimen is capable of curbing all joint bleeding, even the most intensive. In addition, the obtained results remain intermediate between those obtained with high-dose protocols, emphasizing the need for a longer follow-up to better define the joint outcomes of these children³¹.

Cost-effectiveness analysis

Using a theoretical decision-analytic model, a cost-utility analysis was performed comparing the increment in terms of cost for each joint hemorrhage avoided, and the gain in terms of quality-adjusted-life years (QALY). This research was conducted with boys with severe HA, at age 6, according to treatment modalities with standard prophylaxis, Canadian-style prophylaxis, and on-demand therapy³².

This analysis focused on the costs and outcomes of different treatment strategies using factor VIII concentrates. Using the Markov decision tree, children started with the six normal joints (ankles, knees, and elbows), and the natural history of joint bleeding and target joints was modeled for each group. Data for episodic treatment were obtained from the chart review of 24 children treated at the Hospital for Sick Children in Toronto. The reduction in bleeding with prophylaxis was determined by evaluating three non-randomized comparative studies. Direct costs included those related to factor VIII concentrates, laboratory tests, medical, physiotherapy and nursing visits, education for home care, central venous catheter insertion and possible associated complications, emergency room visits and hospitalization days for bleeding events. Indirect costs were related to lost workdays for guardians.

The expected 5-year costs, total number of joint bleeds and other bleeds, and QALY were calculated with decision models using TreeAge Data Prosuite (TreeAge, Boston, MA, USA). Based on this model, 89% of children treated on demand would have a

target joint by age 6 years, compared to 47% for escalating prophylaxis, and 12% for those treated with a standard prophylaxis regimen. Furthermore, this model estimated that, in the escalating prophylaxis modality, at age 6 years, 19% would remain in the low-dose arm, 64% in the intermediate level, and 19% would progress to level 3.

The cost-utility ratio obtained was, in Canadian dollars, \$ 542,939 per QALY acquired with standard prophylaxis, \$ 443,185 for dose-escalation prophylaxis, and \$ 277,209 for on-demand therapy. The spent costs on factor concentrates corresponded to 82% of the escalating prophylaxis, and 86% of the standard. Compared with episodic treatment, dose-escalation prophylaxis decreased 52 joint bleeding events, at a total cost of \$ 165,976, or \$ 33,195 per year. Comparison with standard prophylaxis, it reduced 65 joint bleeds at an additional cost of \$ 292,626. These data demonstrate a substantial cost for a relatively small increase in quality of life, measured by the HRQoL (health-related-quality-of-life). The increase in cost per QALY acquired in the comparison between standard and escalating prophylaxis strategies was greater than \$ 1,000,000, demonstrating that escalating prophylaxis appears to be a cost-effective strategy, with little repercussion in terms of QALY loss. A review prior to this study demonstrated a lower incremental cost-effectiveness of \$ 112,560 per QALY acquired with the episodic prophylaxis modality, however using different criteria for case definitions³³.

Considering the proposed therapeutic modalities, the two prophylaxis regimens were more expensive than the episodic strategy, but with considerable reduction in joint bleeding and morbidity. Still, the projections made for a period of five years may be unable to capture the totality of associated benefits with the reduction of bleeding episodes.

The Canadian group published clinical follow-up data from this cohort in 2013³⁴. At that time, 56 patients with a median age at study entry of 19 months (12–30), and a median follow-up of 92 months (2–156), had their joint scores assessed by The Colorado Haemophilia Pediatric Joint Physical Examination (Child PE scale). This scale assesses eight items: joint swelling, muscle atrophy, axial deformity, crepitus, range of motion, flexion contracture, gait and strength performance, in addition to subjective measures of pain and use of orthoses. The Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) was also used to assess physical activity. Children were assessed by study physical therapists at 3, 6, and 10 years of age.

Eleven Canadian centers included the 56 children with a median pre-study joint bleeds of 0 (0 to 4 for all joints combined), and non-joint 4 (0 to 28 for all non-joint bleeds). In general, joint scores remained very low throughout the study, increasing slightly with age. Adherence to the protocol was very good, with

a median of 96% in the weekly application, 94% in the second escalation and 97% in the third. Over the course of the study, 47 of 54 patients received more than 80% of the planned infusions. Two patients, both from the same center, underwent radiosynovectomy due to the development of a target joint.

Some patients were apparently undertreated due to undiagnosed bleeding, with consequent joint and functional damage. This fact, added to the poor adherence to treatment, led to a greater number of bleeding in a few patients, which resulted in worse joint scores. The escalating of prophylactic infusions is foreseen in the protocol, however, if bleeding is not detected, this increase is postponed, with consequent permanent damage. This is a shortcoming of these protocols, which can be circumvented by earlier detection of joint events³⁴.

The last update of the Canadian primary prophylaxis protocol, with a dose escalation similar to that adopted in Brazil, occurred in a publication in 2018³⁵. Fifty-six boys were followed up for a median of 10.2 years (maximum 16.1), with the primary outcome being the joint score assessment using the modified Colorado Child Physical Examination Scores (CCPES). With a median consumption of recombinant factor VIII concentrate of 3,600 IU/kg/year, at the end of follow-up, joint scores had a median of 1 for ankles (interquartile range 1–3; range from 0 to 12) and 0 for the other joints. There were no treatment-related adverse events, not even catheter infections. The annual rate of joint bleeds was 0.95 (interquartile range 0.44 to 1.35, range 0 to 13.4). Breakthrough bleeding occurred in 17 (30%) of the patients at some point in the follow-up. However, some patients had permanent joint damage, which led this group, with longer follow-up, to consider more intensive escalation protocols³⁵.

Prophylaxis in adults with hemophilia

Although prophylaxis is the standard of care for children, many adults remain on an episodic treatment modality, either because they were never exposed to prophylaxis, or because they choose to discontinue this therapy in adulthood. In contrast to the unanimity of the indication of prophylaxis in childhood, there was a scarcity of studies and a consequent lack of consensus regarding the maintenance of prophylaxis in adulthood³⁶. Animal models suggest that, once joint growth ceases, the risk of hemarthrosis is lower³⁷. This may be especially the case for patients who received primary prophylaxis during childhood and adolescence, and who maintain joint health. While for some individuals reaching adulthood can increase adherence to infusions, others autonomously choose to reduce intravenous applications. Furthermore, the pattern of physical activity may transition to a more consciously active, or more sedentary, lifestyle.

An European study, published in 2007, evaluated the position of 21 physicians working in centers involved in the care of almost 5,000 people with hereditary coagulopathies, in relation to their practices regarding prophylaxis in patients with severe hemophilia aged between 16 and 24, and over 50 years old. Initially, professionals from fifteen centers stated that the use of prophylaxis reached about 70% of their patients under the age of 5 years³⁶.

Eighteen out of nineteen respondents considered the possibility of modifying the prophylaxis regimen adopted in childhood once adolescence was reached. The reasons listed for this possible change in the protocol included: risks associated with exposure to high doses of concentrates; costs; expectation of lower adherence; lower physiological need. No one considered reducing the prophylaxis regimen before age 16 years. In addition to the age criteria, the following were considered relevant for the decision to change the regimen: patient's bleeding phenotype; patient's desire; joint status and maturity. All considered appropriate the future reintroduction of the prophylaxis regimen, if necessary.

Nineteen respondents provided data for 218 people with hemophilia between the ages of 16 and 22 years. Of these, 92 patients completely discontinued the prophylaxis regimen, 59 reduced it, and 67 remained on the regular prophylaxis initiated before 5 years of age. The duration of follow-up varied between centers, with the shortest being 3 months and the longest, 72 months. Of the 92 patients who completely discontinued prophylaxis, 48% returned to a regular regimen due to recurrence of bleeding.

The physicians reported a total of 251 follow-up patients over the age of 50 years. Of these, 58 (23%) were under some regular therapeutic modality. The main reasons for indicating prophylaxis in this age group were the occurrence of more than two episodes of hemarthrosis per year, and the presence of chronic arthropathy³⁶.

Right after this publication, one study more consistently assessed outcomes related to secondary prophylaxis in adolescent and adults³⁸. A retrospective observational cohort evaluated 84 patients from 10 Italian centers who had a high frequency of bleeding, and who were switched from an episodic to a prophylactic therapeutic modality during adolescence (30 patients) or adulthood (54 patients). In 50 (59.5%), the reason for changing the regimen was the development of a target joint with worsening of the orthopedic score; in 21 (25%), a significant worsening in the frequency of bleeding.

The migration to a prophylaxis regimen, in this group of patients, significantly reduced the mean annual joint and any nature bleeding, as well as the absenteeism in work or school. Secondary prophylaxis also reduced the mean orthopedic score, but this finding

was statistically significant only in the adolescents group. Protocol adherence was excellent, with only 4 adults (4.8%) reporting brief interruptions in treatment. This finding differs from previous studies, in which the transition to adolescence was accompanied by poorer adherence or even discontinuation of regular therapy^{36,39}. The discussion mentions that, similarly to the Brazilian population with severe hemophilia, Italian patients started the prophylaxis program later and experienced frequent hemarthrosis in the episodic modality. Therefore, they may have appreciated the clinical and quality-of-life benefits associated with prophylaxis, and remained motivated to continue this regimen³⁸.

In another study, the evaluation of 124 people with severe hemophilia aged 18 to 35 years (median 26.9 years), whose data were obtained from a questionnaire-type instrument, showed that long-term prophylaxis, when compared to episodic treatment or intermittent prophylaxis, resulted in a lower frequency of target joints, severe bleeding, recurrent bleeding episodes and the need for surgical interventions⁴⁰.

The Malmö Center, which is a pioneer institution in prophylactic therapy, described outcomes related to primary prophylaxis in a retrospective cohort of adults who used prophylaxis for most of their lives⁴¹. All patients with severe hemophilia born between 1932 and 1992 were evaluated. The 81 patients were divided into two groups: the first started prophylaxis before the age of three (n = 30), and the second, after it (n = 51). Outcomes were assessed using the Hemophilia Joint Health Score (HJHS). The annual rate of joint bleeding at the end of the three years of observation was lower in the early-onset prophylaxis group. In the early prophylaxis group, 25/30 patients (83%) had no joint bleeding, against 27/51 (53%) in the later-onset prophylaxis group, with the first group also having better joint scores on the HJHS scale. Bleeding frequency had a statistically significant correlation with the HJHS score in patients with later onset of prophylaxis. The median joint score in the group of adults with early initiation of prophylaxis was only 3 out of 148 possible points. Treatment interruption was a rare phenomenon⁴¹.

Similar to what was seen in primary prophylaxis in childhood, the benefit of this modality in adulthood was supported only by observational studies, being corroborated by the first randomized clinical trial in 2013, called SPINART⁴². This study evaluated 84 adult patients diagnosed with severe hemophilia A and a median age of 30.6 years (15-50 years), with at least 150 days of prior exposure to factor VIII and 6 to 24 bleeding episodes in the 6 months prior to enrollment. These were randomized between primary prophylaxis with 25 IU/kg of factor VIII concentrate 3 times a week (n = 42), or on-demand therapy (n = 42). The median of total bleeding episodes over the

course of the study, and total bleeding over the one year period, was significantly lower in the prophylaxis group. Data analysis indicated a 14.7 increased risk of bleeding episodes for the on-demand group when compared to the prophylaxis regimen, corresponding to a 93% reduction in bleeding frequency. The annual bleeding rate was 30.5 in the on-demand group and 2 in the prophylaxis group. Most bleeding were hemarthrosis, and, of these, the highest frequency occurred in the target joints. Although the benefits of primary prophylaxis are most evident when started early in childhood, data from this study demonstrate an improvement in outcomes when compared to episodic treatment, even in the adult group⁴².

The reversal, interruption or reduction in the progression of an already installed joint damage, through the institution of regular prophylaxis strategies, is still considered controversial. While there are observational reports showing that improvement would be a possibility¹⁰, this randomized trial was unable to demonstrate a lesser progression of arthropathy, even with a very significant reduction in bleeding rates. Prophylaxis is likely to be effective in preventing chronic arthropathy, but less or not effective in changing the natural history of progression of an established joint damage⁴³.

The largest prospective study in prophylaxis is an American population-based study that evaluated 6,196 people with severe hemophilia A, older than 2 years of age, followed in 134 treatment centers between 1999 and 2010⁴⁴. The mean age at study entry was 17.1 years. Over time, the adoption of prophylaxis increased from 31 to 59%; in 2010, 75% of those under 20 years of age were under prophylaxis regimen. Lower rates of joint bleeding were demonstrated among people on prophylaxis of all ages and during the 12 years of follow-up, corresponding to about half of those observed in the episodic treatment group.

The employment of prophylaxis in adults encompasses two distinct patient populations. In the first group are those who were exposed to primary or secondary prophylaxis at an early age and have good joint health in adulthood. There is some evidence from observational studies with a follow-up of up to 30 years that maintenance the prophylaxis regimen initiated in childhood preserves joint health, with detection of very mild arthropathy at 30 to 40 years of age⁴¹. In this regard, a more intensive regimen has been shown to be more effective than intermediate doses, but at a much higher financial cost⁴⁵. There are also reports of young patients who discontinued prophylaxis early and yet experienced little bleeding and mild arthropathy^{39,45}. However, no follow-up studies are available for patients over 40 or 50 years of age⁴⁶.

The second group of adults under prophylaxis refers to patients who have advanced chronic arthropathy,

and who are under an episodic or tertiary prophylactic therapeutic modality, which is the case of the Brazilian population of adults with severe hemophilia. Few studies describe this patient population, with SPINART finding a median of 54.5 annual bleeding episodes in the on-demand group, compared to a median of 0 in the prophylaxis group⁴². Still, the three-year follow-up of these patients showed that prophylaxis was not able to improve the joint scores assessed by MRI compared to the group on episodic therapy, with both groups showing progressive deterioration in their joints⁴³.

CONCLUSIONS

Individualizing prophylactic regimen is the best strategy for its optimization, taking into account factors such as risk and bleeding rates, pharmacokinetic profile, joint status, physical activity and lifestyle. Understanding the variability of these conditions, and adjusting the prophylaxis regimen to them, would allow an optimization of resources and the preservation of patients' health and quality of life. In developed countries, zero tolerance to bleeding episodes may prove to be a reality to be achieved. In less affluent countries, prophylaxis must be a balance between the availability of factor concentrates and the optimization of these quantities, since even lower-dose prophylaxis has already been shown to be more effective than on-demand therapy⁴⁷.

Effective prophylaxis is essential for a favorable long-term outcome for adults and children with severe hemophilia. This effectiveness must take into account the available resources (mainly clotting factor concentrates), the triggers of bleeding episodes (presence of chronic synovitis or arthropathy, level of physical activity) and, mainly, the number of bleedings considered acceptable, in a personal context. In an ideal scenario, the number of bleeds should be kept to a minimum in order to prevent the development of permanent joint damage. The severity of chronic arthropathy cumulatively reflects the quality of care provided to a given patient⁴⁶. Once joint damage has occurred, its progression will occur even if further bleeding in this topography is avoided¹⁰.

Prophylaxis is the therapeutic modality of choice for people with severe hemophilia, being considered, in principle, a lifelong treatment. It should have an early onset, ideally as a primary, or at least secondary. Even lifelong tertiary prophylaxis seems to offer benefit, although further studies are still lacking. Individualized strategies should lead to an optimization of the dilemma between better joint outcomes versus involved costs.

REFERENCES

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. *Manual de hemofilia*. 2a ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2015.
2. World Federation of Hemophilia. *Report on the Annual Global Survey 2019*. Montreal: WFH; 2020.
3. World Federation of Hemophilia. *Report on the Annual Global Survey 2018*. Montreal: WFH; 2019.
4. Ferreira AA, Leite ICG, Bustamante-Teixeira MT, Guerra MR. Hemophilia A in Brazil – epidemiology and treatment developments. *J Blood Med*. 2014;5:175-84.
5. Rezende SM, Rodrigues SHL, Brito KNP, Silva DLQ, Santo ML, Simões BJ, et al. Evaluation of a web-based registry of inherited bleeding disorders: a descriptive study of the Brazilian experience with HEMOVIDAweb Coagulopatias. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):27.
6. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020;26(Suppl 6):1-158.
7. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van Den Berg HM, Srivastava A. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12(11):1935-9.
8. Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, Prejs R, de Kleijn P, Grobbee DE, et al. The effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe hemophilia. *Blood*. 2002;99(7):2337-41.
9. Ljung R, Andersson NG. The current status of prophylactic replacement therapy in children and adults with haemophilia. *Br J Haematol*. 2015;169(6):777-86.
10. Aledort LM, Haschmeyer RH, Pettersson H. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. The Orthopaedic Outcome Study Group. *J Intern Med*. 1994;236(4):391-9.
11. Löfqvist T, Nilsson IM, Berntorp E, Pettersson H. Haemophilia prophylaxis in young patients – a long term follow-up. *J Intern Med*. 1997;241(5):395-400.
12. Di Minno G, Navarro D, Perno CF, Canaro M, Gürtler L, Ironside JW, et al. Pathogen reduction/inactivation of products for the treatment of bleeding disorders: what are the processes and what should we say to patients? *Ann Hematol*. 2017;96(8):1253-70.
13. Iorio A, Marchesini E, Marcucci M, Stobart K, Chan AK. Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding related complications in people with hemophilia A or B. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(9):CD003429.
14. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med*. 2007;357(6):535-44.
15. Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S, Mantovani L, Mannucci PM. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT study). *J Thromb Haemost*. 2011;9(4):700-10.
16. Aronstam A, Arblaster PG, Rainsford G, Turk P, Slattery M, Alderson MR, et al. Prophylaxis in haemophilia: a double-blind controlled trial. *Br J Haematol*. 1976;33(1):81-90.
17. Aronstam A, Kirk PJ, McHardy J, Culver-James JW, McLellan DS, Turk P, et al. Twice weekly prophylactic therapy in haemophilia A. *J Clin Pathol*. 1977;30(1):65-7.
18. Carlsson M, Berntorp E, Björkman S, Lethagen S, Ljung R. Improved cost-effectiveness by pharmacokinetic dosing of factor VIII in prophylactic treatment of haemophilia A. *Haemophilia*. 1997;3(2):96-101.
19. Morfini M, Mannucci PM, Mariani G, Pandelli F, Petrucci F, Baicchi U, et al. Evaluation of prophylactic replacement therapy in haemophilia B. *Scand J Haematol*. 1976;16(1):41-7.
20. Srivastava A, Chuansumrit A, Chandy M, Duraiswamy G, Karagus C. Management of haemophilia in the developing world. *Haemophilia*. 1998;4(4):474-80.
21. Geraghty S, Dunkley T, Harrington C, Lindvall K, Maahs J, Sek J. Practice patterns in haemophilia A therapy – global progress towards optimal care. *Haemophilia*. 2006;12(1):75-81.
22. Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clin Orthop Relat Res*. 1980;(149):153-9.
23. Poonnoose PM, Thomas R, Keshava SN, Cherian RS, Padankatti S, Pazani D, et al. Psychometric analysis of the Functional Independence Score in Haemophilia (FISH). *Haemophilia*. 2007;13(5):620-6.
24. Poonnoose PM, Carneiro JDA, Cruickshank AL, El Ekiaby M, Perez Bianco RP, Ozelo MC, et al. Episodic replacement of clotting factor concentrates does not prevent bleeding or musculoskeletal damage – the MUSFIH study. *Haemophilia*. 2017;23(4):538-46.
25. Nijdam A, Altisent C, Carcao MD, Cid AR, Claeysens-Donadel S, Kurnik K, et al. Bleeding before prophylaxis in severe hemophilia: paradigm shift over two decades. *Haematologica*. 2015;100(3):e84-6.
26. Mazepa MA, Monahan PE, Baker JR, Riske BK, Soucie JM. Men with severe hemophilia in the United States: birth cohort analysis of a large national database. *Blood*. 2016;127(24):3073-81.
27. Verma SP, Dutta TK, Mahadevan S, Nalini P, Basu D, Biswal N, et al. A randomized study of very low-dose factor VIII prophylaxis in severe haemophilia – a success story from a resource limited country. *Haemophilia*. 2016;22(3):342-8.
28. Andersson NG, Auerswald G, Barnes C, Carcao M, Dunn AL, Fijnvandraat K, et al. Intracranial haemorrhage in children and adolescents with severe haemophilia A or B – the impact of prophylactic treatment. *Br J Haematol*. 2017;179(2):298-307.
29. Rezende SM, Pinheiro K, Caram C, Genovez G, Barca D. Registry of inherited coagulopathies in Brazil: first report. *Haemophilia*. 2009;15(1):142-9.

30. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. *Ato portaria nº 126, de 8 de abril de 2022*. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2022.
31. Feldman BM, Pai M, Rivard GE, Israels S, Poon MC, Demers C, et al. Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Thromb Haemost*. 2006;4(6):1228-36.
32. Risebrough N, Oh P, Blanchette V, Curtin J, Hitzler J, Feldman BM. Cost-utility analysis of Canadian tailored prophylaxis, primary prophylaxis and on-demand therapy in young children with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2008;14(4):743-52.
33. Miners AH, Sabin CA, Tolley KH, Lee CA. Cost-utility analysis of primary prophylaxis versus treatment on-demand for individuals with severe haemophilia. *Pharmacoeconomics*. 2002;20(11):759-74.
34. Hilliard P, Zourikian N, Blanchette V, Chan A, Elliott B, Israels SJ, et al. Musculoskeletal health of subjects with hemophilia A treated with tailored prophylaxis: Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis (CHPS) Study. *J Thromb Haemost*. 2013;11(3):460-6.
35. Feldman BM, Rivard GE, Babyn P, Wu JKM, Steele M, Poon MC, et al. Tailored frequency-escalated primary prophylaxis for severe haemophilia A: results of the 16-years Canadian Hemophilia Prophylaxis Study longitudinal cohort. *Lancet Haematol*. 2018;5(6):e252-60.
36. Richards M, Altisent C, Batorova A, Chambost H, Dolan G, de Moerloose P, et al. Should prophylaxis be used in adolescent and adult patients with severe haemophilia? An European survey of practice and outcome data. *Haemophilia*. 2007;13(5):473-9.
37. Hanley J, McKernan A, Creagh MD, Classey S, McLaughlin P, Goddard N, et al. Guidelines for the management of acute joint bleeds and chronic synovitis in haemophilia: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline. *Haemophilia*. 2017;23(4):511-20.
38. Tagliaferri A, Franchini M, Coppola A, Rivolta GF, Santoro C, Rossetti G, et al. Effects of secondary prophylaxis started in adolescent and adult haemophiliacs. *Haemophilia*. 2008;14(5):945-51.
39. van Dijk, K, Fischer K, van der Bom JG, Scheibel E, Ingerslev J, van der Berg HM. Can long-term prophylaxis for severe haemophilia be stopped in adulthood? Results from Denmark and the Netherlands. *Br J Haematol*. 2005;130(1):107-12.
40. Noone D, O'Mahony B, van Dijk JP, Prihodova L. A survey of the outcome of prophylaxis, on-demand treatment or combined treatment in 18-35-year old men with severe haemophilia in six countries. *Haemophilia*. 2013;19(1):44-50.
41. Khawaji M, Astermark J, Berntorp E. Lifelong prophylaxis in a large cohort of adult patients with severe haemophilia: a beneficial effect on orthopaedic outcome and quality of life. *Eur J Haematol*. 2012;88(4):329-35.
42. Manco-Johnson MJ, Kempton CL, Reding MT, Lissitchkov T, Goranov S, Gercheva L, et al. Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART). *J Thromb Haemost*. 2013;11(6):1119-27.
43. Manco-Johnson MJ, Lundin B, Funk S, Peterfy C, Raunig D, Werk M, et al. Effect of late prophylaxis in hemophilia on joint status: a randomized trial. *J Thromb Haemost*. 2017;15(11):2115-24.
44. Manco-Johnson MJ, Soucie JM, Gill JC. Prophylaxis usage, bleeding rates, and joint outcomes of hemophilia, 1999 to 2010: a surveillance project. *Blood*. 2017;129(17):2368-74.
45. Fischer K, Carlsson KS, Petrini P, Holmström M, Ljung R, van den Berg HM, et al. Intermediate-dose versus high-dose prophylaxis for severe hemophilia: comparing outcomes and costs since the 1970s. *Blood*. 2013;122(7):1129-36.
46. Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood*. 2015;125(13):2038-44.
47. Poon MC, Lee A. Individualized prophylaxis for optimizing hemophilia care: can we apply this to both developed and developing nations? *Thrombosis J*. 2016;14(Suppl 1):32.

Received: Aug 6, 2022

Accepted: Nov 5, 2022

HEMOPHILIA: A BIOGRAPHY ON THERAPEUTICAL APPROACHES

Dayenne Helena Catelli¹ , Júlia Plentz Portich² ,
Ebellins Tabares Calvache² , Cristiane Seganfredo Weber² ,
Daniel Sander Hoffmann³ , Guilherme Rasia Bosi⁴ , Leo Sekine^{1,5} ,
Lucia Mariano da Rocha Silla^{1,2} 

ABSTRACT

The history of hemophilia is ancient, with descriptions dated to the 2nd century AD. The first modern narratives appeared in 1800s, when total blood transfusion was the only available treatment and life expectancy was remarkably low. Advances occurred with the use of plasma and cryoprecipitate, but only the discovered of factor concentrates revolutionized the treatment. The implantation of prophylaxis allowed hemophilic patients to prevent bleeding and the development of chronic arthropathy, although with a significant burdensome with the regular infusions. In the past 20 years, this field has witnessed major improvements, including the development of gene therapy and other pharmacological approaches.

Keywords: *Hemophilia A; Hemophilia B; Biography*

INTRODUCTION

Hemophilia is an inherited X-linked coagulopathy defined by a deficiency or abnormality in the clotting function of factor VIII (hemophilia A) or factor IX (hemophilia B). This name origins from the German *hämophile*, which is thereby derived from the Greek *haima* – blood or streams of blood – and *phila* – to love or tendency to. The term was coined in 1828 by the German physician Johann Lucas Schönlein (1793-1864)¹.

This disease, notably the description of abnormal bleeding, is an ancient entity, that had played a crucial role in different moments of history. In the Talmud, a collection of Jewish rabbinical writings, dated from 2nd century AD, there is a decree that boys did not have to be circumcised if two of their brothers had previously died from the procedure². The New Testament of the Bible mentions a woman who had bleed for 12 years. Abu Khasim, a 10th century physician, described families whose males relatives had abnormal bleeding after trauma³.

The first scientific article describing an hemorrhagic disorder that primarily affected men, in certain families, was published in 1803, by John Conrad Otto, a physician from Philadelphia². He was also able to traced the disease to a female ancestor, and called the males “bleeders”, already inferring the definition of carriers – women who inherit one affected X chromosome. Before Dr Otto’s description, two other possible cases were reported: one on a weekly local newspaper from Salem, USA – a 19-year-old boy, Isaac Zoll, that died from exsanguination like his five brothers – and other from Germany, described in 1793 from G. W. Consbruch of Bielefeld^{4,5}.

Later, in 1813, John Hay proposed that men could pass the bleeding disorder trait to an unaffected daughter³. Thereby, in 1928, Dr Schonlein and his student Friedrich Hopff, coined the term, in a thesis entitled “About haemophilia or the hereditary predisposition to fatal bleeding”¹.

The first genetic description of hemophilia was published by Nasse in 1820, which had coined “Nasse’s law”, that states that hemophilia is transmitted by unaffected females to their sons². Just in 1947, in Buenos Aires, Argentina, the two types of hemophilia – A and B – were discovered by Dr. Alfredo Pavlovsky⁶.

Clin Biomed Res. 2023;43(1):69-74

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

2 Serviço de Hematologia Clínica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil.

3 Universidade Estadual do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

4 Universidade de Caxias do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

5 Serviço de Hemoterapia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil.

Corresponding author:

Dayenne Helena Catelli
dcatelli@hcpa.edu.br
Serviço de Hematologia Clínica,
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350
90035-007, Porto Alegre, RS, Brasil.

A ROYAL DISEASE

Hemophilia is known as “the disease of Kings” or “Royal disease”, because it affected the royal families of England, Germany, Russia and Spain in the 19th and 20th centuries^{7,8}. The most famous character is Queen Victoria of England, who ruled between 1837-1901, and was a carrier of Hemophilia B. She passed the trait to three of her nine children. Leopold died of brain hemorrhage when he was 31 years old. Her daughters Alice and Beatrice were carriers and passed to several children. Alice’s daughter Alix married the Tsar Nicholas of Russia, and their only son, Alexis, had severe hemophilia. His condition had an important impact on Russian modern history, and in the fall of the Romanov’s reign.

TREATMENT THROUGHOUT HISTORY

In the early 1900s, storing blood was not a possibility. Therefore, hemophiliacs usually received total blood from a family member to treat bleeding. Life expectancy was 13 years old⁹.

In 1926, American physicians discovered that patients responded to plasma infusions when they were given promptly after joint and muscle bleeding. In 1937, Patek and Taylor described an anti-hemophilia globulin found in plasma¹⁰. In 1950 and 1960, hemophiliacs received plasma transfusions in hospital, but a big amount was necessary to reduce clotting time. By that time, life expectancy was about 20 years old¹¹.

In 1964, a British hematologist called Robert Macfarlane described the coagulation cascade, which made possible several advances in this area¹². In 1965, Dr Judith Graham Pool outlined cryoprecipitate, which is rich in factor VIII (fVIII), and it could be infused in smaller volumes to control bleeding¹³. By 1970, freeze-dried concentrates of fVIII and IX became available, and revolutionized the care.

Hemophilia’s treatment suffered a big calamity during 1980, with the confirmation that HIV/AIDS could be transmitted through blood products, and the contamination of half of the hemophilic population in the US¹⁴. Even more, the impact of hepatitis C virus was also remarkable.

By 1958, the concept of prophylaxis was introduced by Professor Inga Marie Nilsson, and radically changed hemophilia’s treatment and perspectives¹⁵. In the 1990s, treatment advanced, with the implementation of screening methods and viral inactivation. Still, synthetic factor products were manufactured using recombinant technologies.

BRAZILIAN REALITY

In 1980, the Brazilian government approved the bases of the National Blood and Blood Components

Program (Pró-Sangue), with the intention of regularizing hemotherapy in Brazil. Among the objectives were the organization of a network for the supply and distribution of blood and its derivatives, the adoption of voluntary donation in a systematic way, and the regulation of production of blood products¹⁶. In 1988, the Brazilian Constitution prohibited the commercialization of blood and its derivatives. This initiative was partly the result of a campaign led by two hemophiliac brothers, the sociologist Herbert de Souza (known as Betinho) and the cartoonist Henrique de Souza (Henfil), both carriers of the human immunodeficiency virus, acquired through cryoprecipitate transfusions.

At that time, the state of Rio de Janeiro had a matrix for plasma fractionation, which produced enough factor fVIII to meet about 10% of the national demand. Most patients with hemophilia A were treated with cryoprecipitate transfusions, and some care centers or state governments acquired variable amounts of factor fVIII concentrates¹⁶. In the 1990s, the newly created SUS (Sistema Único de Saúde) began to acquire around 10,000 IU of fVIII/patient with hemophilia/year, while the recommended by the World Federation of Hemophilia was a minimum of 20,000 IU/patient/ year. Initially, this importation occurred irregularly, and there was no distribution criteria.

In 1994, the Ministry of Health implemented a national program for the treatment of hemophilia, with the objective of achieving the acquisition of the 20,000 IU/fVIII recommended as minimum for the maintenance of life, and organizing its distribution. Each Coordinating Blood Center was assigned to receive and dispense the product to Hemophilia Treatment Centers, which should offer it to patients free of charge¹⁶.

In 2001, fVIII’s importation by the Ministry of Health reached 30,000 IU/registered patient/year. Based on the product availability, and considering the associated risks of transmission of infectious diseases, the use of cryoprecipitate as a treatment for hemophilia was banned in 2002¹⁶.

The availability of reliable data regarding the affected population is of vital importance for the planning of public care policies. In Brazil, the national database is provided through the HEMOVIDA Coagulopathies Web system. This system was validated in September 2008 and started in clinical practice in January 2009. It consists of two modules, administrative and clinical. The administrative module includes: registration of new cases or transfer of a registered patient to another state of the federation, data extraction and issuance of reports, stock control, use and distribution of clotting factor concentrates. The clinical module includes sociodemographic data, diagnosis, clinical complications, laboratory tests and treatment¹⁷.

In 2009, a publication involving the Coordination of the National Policy on Blood and Blood Products

of the Brazilian Ministry of Health described the first compilation of data referring to the Brazilian registry of hereditary coagulopathies. In this study, it was emphasized that patients affected by these conditions, in the national territory, were treated with concentrates of plasma-derived coagulation factors, mostly, and imported in their entirety. Although treatment had made significant progress in the previous decade, it was still an episodic (on-demand) modality, with primary prophylaxis unavailable. It was also described that patients had low socioeconomic status, and were affected by chronic musculoskeletal complications¹⁸.

Primary Prophylaxis Protocol for severe hemophilia was implemented in Brazil in December 2011, according to Circular Letter No. 095/2011 of the CGSH/MS. Therefore, on May 6, 2014, through Decree Number 364, the Brazilian Ministry of Health, at the Health Care Department, approved the protocol for the use of primary prophylaxis for severe hemophilia¹⁶.

NEW PERSPECTIVES

Replacement therapy – using prophylactic or therapeutic infusions of clotting factor concentrates – has so far been the mainstay of treatment for adult and pediatric patients with severe hemophilia A or B. Despite being more available and safer, the intravenous use of these concentrates is still burdensome for patients, who suffer from multiple venipunctures, episodes of breakthrough bleeding, eventual development of target joints and chronic arthropathy, and inhibitory neutralizing antibodies¹⁹.

The use of products of recombinant origin is already widespread. Genetically engineered modification of these factor concentrates, through the use of Fc-fusion, pegylation, or albumin-fusion technologies, has created a class of concentrates with an extended half-life compared to conventional products. This increase in drug circulation time is more substantial among factor IX concentrates, since the half-life of factor VIII also depends on its interaction with von Willebrand factor²⁰. Furthermore, new recombinant factor VIII products have eliminated the most immunogenic epitopes, and are under study with the aim of reducing the inhibitors development¹⁹.

Emicizumab is a bispecific monoclonal antibody that provides binding between factors IX and X, replacing the function of deficient activated factor VIII. A phase III study with 152 patients over 12 years of age, with two different doses in weekly subcutaneous injections, and an unexposed group, found an annual bleeding rate of 1.5 for the weekly dose of 1.5 mg/day/kg, 1.3 annual bleedings for the dose of 3 mg/kg every two weeks, against 38.2 events for the group not exposed to this therapeutic modality, with statistical significance. The bleeding rate was 68% lower

than the one obtained with standard prophylaxis. No thrombotic or microangiopathy events or the development of inhibitors were found²¹. The same bispecific antibody was used in 109 patients with hemophilia A and affected by inhibitors, older than 12 years of age. In this phase 3 study, patients in the treated group received a weekly application of 3 mg/kg for 4 weeks, followed by 1.5 mg/kg weekly. The annual rate of bleeds was 2.9 versus 23.3 events, and 79% lower than that obtained with standard prophylaxis with bypass agents²².

The development of this new therapeutic modality makes the indication of prophylaxis simpler, since the subcutaneous application would allow a very early start, and would dispense the use of central venous access. This anticipation can protect children between 6 and 12 months from the risk of joint bleeding and even more critical ones, such as intracranial bleeding. However, safety data for emicizumab among very young children are still scarce²³.

Strategies aiming to modify the balance of the hemostatic system, through the manipulation of procoagulant proteins and natural anticoagulants (antithrombin, tissue factor pathway inhibitor, or activated protein C) are also being evaluated. Blood hemostasis is finely regulated to promote its activation in case of injury, but not during homeostasis. In the deficiency of a clotting factor, as in hemophilia, this balance is shifted towards bleeding tendency. Evidence suggests that inhibition of natural anticoagulants in this context could restore the balance of hemostasis. This phenomenon is naturally found in patients with severe hemophilia who inherit some thrombophilia, such as protein C deficiency, and have their bleeding phenotype attenuated²⁴.

It is postulated that reduced levels of antithrombin could increase thrombin production and promote hemostasis in hemophilia. In this context, fitusiram, an RNAi interference therapy that targets antithrombin messenger RNA, leading to suppression of hepatic antithrombin synthesis, is under development and evaluation. In the phase 1 study involving 4 healthy volunteers and 25 patients with moderate or severe hemophilia, outcomes were pharmacokinetic and pharmacodynamic as well as safety assessment. No thromboembolic events were observed during the study. The monthly subcutaneous application regimen led to a 70 to 89% reduction in baseline antithrombin levels. For the prevention of bleeding, suppression of 75% of antithrombin levels is considered effective. However, this initial study was extended to a longer follow-up, especially regarding the risk of thromboembolic events²⁵.

Another target for balancing the hemostatic system is the tissue factor pathway inhibitor (TFPI). Multiple strategies are already being studied aiming at its inhibition, such as aptamers, monoclonal antibodies

and peptides. Concizumab, a humanized monoclonal antibody against TFPI, is at a more advanced stage of development. It has high affinity for the K2 domain of the TFPI molecule, inhibiting the binding to factor Xa, and reducing the inhibition of the TF-FVIIa complex (activated tissue factor-factor VII complex). Phase I data with healthy volunteers demonstrated a reduction in plasma TFPI concentrations, functional activity greater than 14 days, increased thrombin generation, and no significant adverse events^{26,27}. Phase II studies in patients with hemophilia A, and A and B with inhibitors, administered subcutaneously daily, demonstrated the prevention of bleeding without significant adverse events in all groups of treated patients²⁸.

Activated protein C acts through the degradation of activated factors V and VII, in addition to binding to the endothelial protein C receptor. By inhibiting the amplification of fXa, and consequently, the generation of thrombin by the intrinsic pathway, it acts as a natural anticoagulant. In addition, it has a cytoprotector effect through anti-inflammatory, anti-apoptotic and endothelial barrier protection mechanisms. Evidence supports that the signaling and anticoagulation functions of the activated protein C molecule are spatially diverse and have different kinetics as well. A phase I/II study is recruiting healthy volunteers, as well as people with hemophilia A and B, with and without inhibitors, to assess the use of structurally modified forms of this protein¹⁹.

New formulations, through pegylation or fusion technologies with proteins with longer half-lives, have considerably increased the stability of factor concentrates in plasma, especially factor IX. In patients with hemophilia B, these products with an extended half-life allow weekly or even biweekly applications, with factor IX levels above 5% maintained, even with a reduced frequency of applications. The new concentrates, and non-substitute therapies such as the antibody emicizumab, are changing the paradigm of hemophilia in developed countries, by decreasing the frequency of infusions, improving adherence to prophylaxis, offering alternatives to patients with inhibitors, and offering alternative routes of administration such as the subcutaneous. However, all these innovations do not impact the treatment of about 80% of people with hemophilia, who do not have access to these innovations. A therapy with curative intent, such as gene therapy, could offer an alternative treatment for these patients²⁹.

Gene therapy offers potential healing for people with hemophilia, through the restoration of continuous endogenous expression of factors VIII or IX, obtained through the transfer of a functional gene. Among genetic diseases, hemophilia has a combination of characteristics that make it an excellent candidate for gene therapy. The clinical manifestation of this

condition is entirely attributable to the lack of a single gene product, which circulates in small amounts in plasma. Very fine control of gene expression is not essential, as small increments in clotting factors, even less than 5%, are associated with a significant improvement in the bleeding phenotype in patients with severe forms of the disease¹⁴.

Several approaches to promote the endogenous production of factors VIII and IX have already been evaluated. Therapy, or gene transfer using a modified adenovirus-like viral vector targeting hepatocytes, is the most consolidated modality, with some programs already in phase 3. Adenoviruses are present in the environment, and many individuals have already been exposed to them, with the development of neutralizing antibodies. The prevalence of these neutralizing antibodies against adenovirus is estimated at 20 to 60%, and their presence interferes with transduction and limits the effectiveness of the procedure²⁰.

The longest follow-up in relation to factor VIII transfer concerns the valoctocogene roxaparvovec (BMN270), developed by BioMarin, and describes the results in 15 patients with hemophilia A, after 52 weeks (145) and three years of infusion (146) of a single dose of an AAV5 viral vector, with four different doses. After three years, two patients remained with factor VIII expression below 1 IU/dL, measured by chromogenic assay. Seven patients, all of whom received the highest dose of the product, maintained a median factor VIII expression of 20 IU/dL, a median annual bleed rate of 0, and a reduction of 138.5 concentrate infusions per year. The resolution of all target joints occurred in this group of patients. The group that received an intermediate dose had a two-year follow-up, maintained a median factor VIII expression of 13 IU/dL, a median annual bleed rate of 0, and a reduction of 155, 5 concentrate infusions per year. There was the resolution of the target joints in 5 of the 6 patients in this group. No development of inhibitors, thromboembolic events, deaths, or persistent changes in liver function tests were observed in all patients³⁰.

In relation to hemophilia B, pioneering studies using AAV viral vectors targeting liver cells provided expression of factor IX at therapeutic levels, but not sustained. A common observation in the initial studies was the development of an immune response against hepatocytes infected by viral vectors, in a dose-dependent manner. Thus, in hemophilia B, low-dose administration of a variant, factor IX-r338L, was attempted. This corresponds to a naturally occurring gain-of-function mutation in the topography of the catalytic domain of factor IX, which results in an activity 8 to 12 times greater than that of unmutated factor IX. A phase 1-2a study evaluated 10 hemophilia B patients with factor IX activity of less than 2% (147). In this study, factor IX clotting activity was sustained in

all participants, with a mean of $33.7 \pm 18.5\%$ (range 14 to 81%). After cumulative follow-up of 492 weeks among all participants, the rate of annual bleeds was significantly reduced from an average of 11.1 events before vector infusion (range 0 to 48), for 0.4 events per year (ranging from 0 to 4 bleedings per year). There was also a significant reduction in the consumption of factor concentrates, from 2,908 IU/kg/year (ranging from 0 to 8,090 IU/kg/year) prior to treatment, to 49.3 IU/kg/year (0 to 376 IU/year). kg/year). Eight of 10 participants had no need for factor concentrates, and 9 of 10 patients had no bleeding after vector infusion³¹.

Another study also used a vector with modified factor IX (AAV5-FIX Padua) in three patients with hemophilia B, factor IX activity below 2% and in whom the presence of neutralizing antibodies against adenovirus prior to infusion was detected. At week 36 after infusion, patients had factor IX activities of 54%, 30%, and 51%, no bleeding or no need for clotting factor replacement³².

The availability of clotting factor concentrates has allowed severe hemophilia to evolve from a life-threatening condition, with high and early mortality, to a chronic disease in several regions of the planet, including Brazil. This therapeutic approach, available for prevention and treatment of bleeding episodes, is demanding due to the need of frequent venipuncture to administer the concentrates. Even so, they are not capable of maintaining adequate and persistent levels of clotting factor activity, requiring the adjustment of daily activities to the moments of peaks and valleys associated with the moments of application. These considerations lead to variable adherence to prophylaxis protocols, even in developed countries. Permanent joint damage, although with a delayed onset and progression, is still a reality for people affected by severe hemophilia A and B under prophylaxis regimen.

Replacement therapies (such as emicizumab) and hemostasis balancing (such as antithrombin or activated protein C inhibitors) may constitute the therapeutic revolution in hemophilia, through their more comfortable application routes and the lack of association with the development of inhibitors. However, they bring a great challenge, since there are no laboratory tests available on a clinical scale that allow an effective assessment of their performance

in hemostasis. Assays such as thrombin generation and thromboelastography will possibly be necessary for the laboratory evaluation of these new therapies. Furthermore, the risk of thromboembolic phenomena linked to the use of these new therapeutic classes, alone or associated with factor concentrates for eventual breakthrough bleeding, is still a matter of concern.

Regarding therapies to increase the endogenous production of clotting factors, the individual variability of gene expression, and the uncertainty regarding the levels of activity of the clotting factors desired for acceptable outcomes, remain open questions. The duration of the endogenous response and longer-term safety issues require the follow-up of small populations of patients treated with these modalities. Perhaps, gene therapies offer long-term but temporary control rather than the intended definitive cure²⁰.

The positive changes influenced by the dissemination of primary prophylaxis as a therapeutic strategy established a high degree of health perception among people with severe hemophilia, shifting the focus of therapy towards the individualization of life circumstances and personal aspirations, which vary from person to person, and also in the same person, throughout his life. However, from the patient's personal perspective, adherence may be better signified by how much, and to what extent, its execution allows the fulfillment of personal desires and aspirations. As annual bleed rates approach zero, differences between therapeutic approaches are perhaps best described using a patient-centered approach. Modern hemophilia treatment could therefore aim, in addition to bleeding control and joint damage mitigation, to the satisfaction of broader aspects of life, such as the development of adequate self-esteem, achievement in school and work, healthy relationships with the family and friends, career planning, leisure activities³³.

Hemophilia has a fascinated history because of its huge impacts through world's modern history, despite being a rare disease. Even so, its treatment has evolved from the most "simple" blood transfusion to the current in investigation gene therapy, displaying the power of science in medical advances. Besides individualized approaches, treatment challenges rely on the dissemination of technological progress through the planet.

REFERENCES

1. Hopff F. *Ueber die Hämophilie, oder die erbliche Anlage zu tödtlichen Blutungen*: Inaugural-Abhandlung. Würzburg: Becker; 1828.
2. Brinkhous KM. A short history of hemophilia, with some comments on the word "hemophilia". In: Brinkhous KM, Hemker HC, editors. *Handbook of hemophilia*. Amsterdam: Excerpta Medica; 1975. p. 3-20.
3. Rosendaal FR, Smit C, Briët E. Hemophilia treatment in historical perspective: a review of medical and social developments. *Ann Hematol*. 1991;62(1):5-15.

4. Atwood RJ. A marvellous and authentic account: the first written report of haemophilia in America. *Haemophilia*. 2011;17(1):152-4.
5. Consbruch GW. *Medizinische Ephemeriden nebst einer Topographie der Graffschaft Ravensberg., XIII*. Chemnitz: Hofmann; 1793.
6. Pavlovsky A. Contribution to the pathogenesis of hemophilia. *Blood*. 1947;2(2):185-91.
7. Rogaev EI, Grigorenko AP, Faskhutdinova G, Kittler ELW, Moliaka YK. Genotype analysis identifies the cause of the "royal disease". *Science*. 2009;326(5954):817.
8. Ingram GI. The history of haemophilia. *J Clin Pathol*. 1976;29(6):469-79.
9. Forbes CD, Prentice CRM. Mortality in haemophilia – a United Kingdom survey. In: Frattoloni JC, Aronson DL, editors. *Unsolved therapeutic problems in hemophilia*. Washington (DC): US Department of Health Education and Welfare; 1976. p. 15-22.
10. Patek AJ Jr, Taylor FHL. Hemophilia. II. Some properties of substances obtained from human plasma effective in accelerating coagulation of hemophilic blood. *J Clin Invest*. 1937;16(1):113-24.
11. Feissly R. [Intravenous normal plasma injections in the therapy of hemorrhagic manifestations of hemophiliacs]. *Med Tech (Stuttg)*. 1952;16:531-2.
12. Macfarlane RG. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biochemical amplifier. *Nature*. 1964;202:498-9.
13. Kasper CK. Judith Graham Pool and the discovery of cryoprecipitate. *Haemophilia*. 2012;18(6):833-5.
14. Manucci PM, Tuddenham EGD. The hemophilias – from royal genes to gene therapy. *N Engl J Med*. 2001;344(23):1773-9.
15. Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, Prejs R, de Kleijn P, et al. The effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe hemophilia. *Blood*. 2002;99(7):2337-41.
16. Ferreira AA, Leite ICG, Bustamante-Teixeira MT, Guerra MR. Hemophilia A in Brazil – epidemiology and treatment developments. *J Blood Med*. 2014;5:175-84.
17. Rezende SM, Rodrigues SHL, Brito KNP, Silva DLQ, Santo ML, Simões BJ, et al. Evaluation of a web-based registry of inherited bleeding disorders: a descriptive study of the Brazilian experience with HEMOVIDAweb Coagulopatias. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):27.
18. Rezende SM, Pinheiro K, Caram C, Genovez G, Barca D. Registry of inherited coagulopathies in Brazil: first report. *Haemophilia*. 2009;15(1):142-9.
19. Weyand AC, Pipe SW. New therapies for hemophilia. *Blood*. 2019;133(5):389-98.
20. Croteau SE, Wang M, Wheeler AP. 2021 clinical trials update: innovations in hemophilia therapy. *Am J Hematol*. 2021;96(1):128-44.
21. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, Negrier C, Niggli M, Mancuso ME, et al. Efficacy of emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. *N Engl J Med*. 2018;379(9):811-22.
22. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, et al. Efficacy of emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377(9):809-18.
23. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020;26(Suppl 6):1-158.
24. Shetty S, Vora S, Kulkarni B, Mota L, Vijapurkar M, Quadros L, et al. Contribution of natural anticoagulant and fibrinolytic factors in modulating the clinical severity of hemophilia patients. *Br J Haematol*. 2007;138(4):541-4.
25. Pasi KJ, Rangarajan S, Georgiev P, Mant T, Creagh MD, Lissitchkov T, et al. Targeting of antithrombin in hemophilia A or B with RNAi therapy. *N Engl J Med*. 2017;377:819-28.
26. Chowdary P, Lethagen S, Friedrich U, Brand B, Hay C, Abdul Karim F, et al. Safety and pharmacokinetics of anti-TFPI antibody (concizumab) in healthy volunteers and patients with hemophilia: a randomized first human dose trial. *J Thromb Haemost*. 2015;13(5):743-54.
27. Waters EK, Sigh J, Friedrich U, Hilden I, Sørensen BB. Concizumab, an anti-tissue factor pathway inhibitor antibody, induces increased thrombin generation in plasma from hemophilia patients and healthy subjects measured by the thrombin generation assay. *Haemophilia*. 2017;23(5):769-76.
28. Shapiro AD, Angchaisuksiri P, Astermark J, Benson G, Castaman G, Chowdary P, et al. Subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors: phase 2 trial results. *Blood*. 2019;134(22):1973-82.
29. Nathwani AC. Gene therapy for hemophilia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2019;2019(1):1-8.
30. Pasi KJ, Rangarajan S, Mitchell N, Lester W, Symington E, Madan B, et al. Multiyear follow-up of AAV-hFVIII-SQ gene therapy for hemophilia A. *N Engl J Med*. 2020;382(1):29-40.
31. George LA, Sullivan SK, Giermasz A, Rasko JEJ, Samelson-Jones BJ, Ducore J, et al. Hemophilia B gene therapy with a high-specific-activity factor IX variant. *N Engl J Med*. 2017;377(23):2215-27.
32. Pipe S, Giermasz A, Castaman G, Key NS, Lattimore SU, Leebeek F, et al. One year data from a phase 2b trial of AMT-061 (AAV5-Padua hFIX variant), an enhanced vector for gene transfer in adults with severe or moderate-severe hemophilia B. *Blood*. 2019;134(Suppl 1):3348.
33. Recht M, Konkole BA, Jackson S, Neufeld EJ, Rockwood K, Pipe S. Recognizing the need for personalization of hemophilia patient-reported outcomes in the prophylaxis era. *Haemophilia*. 2016;22(6):825-32.

Received: Aug 6, 2022

Accepted: Nov 5, 2022

APRENDIZADO DE MÁQUINA NOS SERVIÇOS FARMACÊUTICOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

MACHINE LEARNING IN PHARMACEUTICAL SERVICES: AN INTEGRATIVE REVIEW

Mariana Balhego Rocha¹ , Brenda Petró-Silveira¹ , Diogo Pilger¹ 

RESUMO

A crescente digitalização e aplicação de inteligência artificial (IA) em problemas complexos do mundo real, tem potencial de melhorar os serviços de saúde, inclusive da atuação dos farmacêuticos no processo do cuidado. O objetivo deste estudo foi identificar na literatura científica, estudos que testam algoritmos de aprendizado de máquina (*Machine Learning* – ML) aplicados as atividades de farmacêuticos clínicos no cuidado ao paciente. Trata-se de uma revisão integrativa, realizada nas bases de dados, Pubmed, Portal BVS, *Cochrane Library* e Embase. Artigos originais, relacionados ao objetivo proposto, disponíveis e publicados antes de 31 de dezembro de 2021, foram incluídos, sem limitações de idioma. Foram encontrados 831 artigos, sendo 5 incluídos relacionados as atividades inseridas nos serviços de revisão da farmacoterapia (3) e monitorização terapêutica (2). Foram utilizadas técnicas supervisionadas (3) e não supervisionadas (2) de ML, com variedade de algoritmos testados, sendo todos os estudos publicados recentemente (2019-2021). Conclui-se que a aplicação da IA na farmácia clínica, ainda é discreta, sinalizando os desafios da era digital.

Palavras-chave: *Farmácia; Serviço de farmácia clínica; Inteligência artificial; Aprendizado de máquina; Revisão integrativa*

ABSTRACT

The growing application of artificial intelligence (AI) in complex real-world problems has shown an enormous potential to improve health services, including the role of pharmacists in the care process. Thus, the objective of this study was to identify, in the scientific literature, studies that addressed the use of machine learning (ML) algorithms applied to the activities of clinical pharmacists in patient care. This is an integrative review, conducted in the databases Pubmed, VHL Regional Portal, Cochrane Library and Embase. Original articles, related to the proposed topic, which were available and published before December 31, 2021, were included, without language limitations. There were 831 articles retrieved 5 of which were related to activities included in the pharmacotherapy review services (3) and therapeutic monitoring (2). Supervised (3) and unsupervised (2) ML techniques were used, with a variety of algorithms tested, with all studies published recently (2019–2021). It is concluded that the application of AI in clinical pharmacy is still discreet, signaling the challenges of the digital age.

Keywords: *Pharmacy; Pharmaceutical services; Artificial intelligence; Machine learning; Integrative review*

INTRODUÇÃO

O uso de tecnologias em saúde vem evoluindo rapidamente, impulsionado pelo grande volume de dados e velocidade das informações disponíveis¹. A área de saúde está cada vez mais digital, devido ao uso de prontuários eletrônicos, que centralizam as informações de pacientes e movimentam tais dados de forma mais ampla e rápida gerando o que é conhecido como Big Data^{2,3}. Simultaneamente, a Inteligência Artificial (IA) permite que esses dados

Clin Biomed Res. 2023;43(1):75-82

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

Autor correspondente:

Mariana Balhego Rocha
marianabalhego@hotmail.com
Rua São Luís, 150
Faculdade de Farmácia,
Universidade Federal do
Rio Grande do Sul
90620-170, Porto Alegre, RS, Brasil.

sejam utilizados para descobrir padrões e tendências de forma inteligente, oferecendo oportunidades valiosas para compreender e melhorar o atendimento e a prática clínica^{4,5}.

Com a digitalização crescente de dados de saúde, o farmacêutico vem se adaptando ao que foi chamado de “a era da Farmácia 4.0”, necessitando tomar um papel de liderança no desenvolvimento e aplicação dessas novas tecnologias^{6,7}. A utilização de IA pode auxiliar no desempenho de suas atividades que, com a expansão da farmácia clínica e serviços farmacêuticos, vem passando de um foco unicamente no medicamento para uma atuação no cuidado ao paciente^{8,9}.

A IA refere-se a sistemas de computadores que simulam ou exibem um aspecto específico da inteligência humana, ou comportamento inteligente, como aprendizado, raciocínio e resolução de problemas¹⁰. Contudo, a IA não compreende apenas uma única tecnologia, mas uma série de processos e comportamentos inteligentes, gerados por modelos e algoritmos computacionais. Nesse contexto, o *machine learning* (ML) ou aprendizado de máquina, representa a abordagem predominante em IA responsável pela maioria dos avanços recentes no campo¹.

O ML consiste em um sistema que treina um modelo preditivo identificando padrões nos dados de entrada e, em seguida, usa esse modelo para fazer previsões a partir de dados desconhecidos para o modelo¹¹. Algoritmos de ML podem aprender e melhorar o desempenho sem serem explicitamente programados¹ e quando implantados na área da farmácia, podem melhorar a assistência farmacêutica, otimizando tarefas repetitivas e aprimorando os planos de cuidados com sistemas integrados de suporte a decisão clínica¹².

À medida que o uso de técnicas de ML está se tornando cada vez mais focado na aplicação a problemas complexos do mundo real, sua implementação no sistema de saúde tem o potencial de melhorar a atuação dos farmacêuticos no processo do cuidado ao paciente. Com isso, o objetivo deste estudo é realizar uma revisão integrativa para identificar a aplicação de algoritmos de ML em atividades realizadas por farmacêuticos clínicos.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa sobre a utilização de algoritmos de ML aplicados nas atividades realizadas por farmacêuticos clínicos no cuidado ao paciente. Esta revisão seguiu as etapas: 1- elaboração da questão norteadora da pesquisa; 2- busca na literatura; 3- coleta dos dados; 4- análise dos estudos incluídos; 5- discussão dos resultados; 6- apresentação da revisão¹³.

Utilizou-se a seguinte questão norteadora: “Como a utilização de algoritmos de ML pode ser aplicada nas atividades de farmacêuticos clínicos?”.

O levantamento bibliográfico foi realizado nas bases de dados eletrônicas, *Medical Literature*

Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) via PUBMED, Portal Regional da Biblioteca Virtual de Saúde (Portal Regional da BVS), *Cochrane Library* e Embase via *Elsevier*.

A busca incluiu os descritores *Medical Subject Headings* (MeSH) e os correspondentes Descritores em Saúde (DeCS). Todas as buscas incluíram os seguintes descritores e seus sinônimos: “*Pharmaceutical Services*” OR “*Community Pharmacy Services*” OR “*Pharmacy Service, Hospital*” AND “*Machine Learning*” OR “*Deep Learning*” OR “*Supervised Machine Learning*” OR “*Unsupervised Machine Learning*”.

Foram selecionados os artigos originais, abordando o uso de algoritmos de ML com dados de atividades de farmacêuticos clínicos no cuidado direto ao paciente, com textos completos disponíveis nas bases de dados e publicados até 31 de dezembro de 2021, sem limitação de idiomas.

Os artigos que foram excluídos não apresentavam o farmacêutico como o profissional que auxiliou o desenvolvimento/validação dos modelos, e/ou foi citado como um beneficiado pela aplicação da tecnologia, bem como estudos sem dados sobre a assistência direta ao paciente. Estudos duplicados também foram excluídos.

A seleção foi realizada por dois revisores, de forma independente, mediante a leitura dos títulos e resumos e as dúvidas foram elucidadas por consenso. Foi realizada a leitura integral dos estudos selecionados, e aqueles que não se enquadravam nos critérios de seleção foram excluídos. Também foi realizada uma busca nas referências dos artigos selecionados, a fim de identificar estudos potencialmente elegíveis que não foram previamente localizados.

Dos artigos incluídos, foram extraídas as características de publicação (autor, ano, país, idioma, periódico e objetivos), as atividades clínicas do farmacêutico, o tipo de aprendizado de máquina, o modelo/algoritmo, a fonte, a origem e o volume de dados utilizados para a construção do modelo.

Foram coletadas as métricas de avaliação dos modelos nas atividades de farmacêuticos clínicos que incluem os valores da Curva Característica de Operação do Receptor (Curva AUC ROC), precisão, sensibilidade e escore de F1. Todos os dados obtidos foram organizados em planilha eletrônica a partir do instrumento de coleta de dados.

RESULTADOS

A partir da estratégia de busca, foram encontrados 831 artigos: 246 (30%) no Pubmed, 237 (28%) no Portal BVS, 149 (18%) na *Cochrane Library* e 199 (24%) no Embase. Após excluir as duplicatas, utilizar os critérios de inclusão e exclusão, e consultar as referências dos artigos selecionados, 5 estudos foram incluídos nesta revisão¹⁴⁻¹⁸ (Figura 1).

Na Tabela 1 estão apresentados os resultados de acordo com autor, país, idioma, periódico, objetivos e

atividade clínica do farmacêutico. Entre as atividades clínicas, os estudos abordaram a validação da prescrição médica (n = 3)^{14,17,18} identificação de reações adversas a medicamentos (RAM) (n = 2)^{15,16} ambas inseridas nos serviços farmacêuticos de revisão da farmacoterapia e monitorização terapêutica, respectivamente⁸.

A Tabela 2 mostra os resultados dos algoritmos utilizados nos estudos, quanto ao aprendizado de máquina, o modelo preditivo, a fonte, a origem e o volume de dados, bem como as métricas de avaliação dos modelos, como valores da Curva AUC ROC, sensibilidade, precisão e escore de F1.

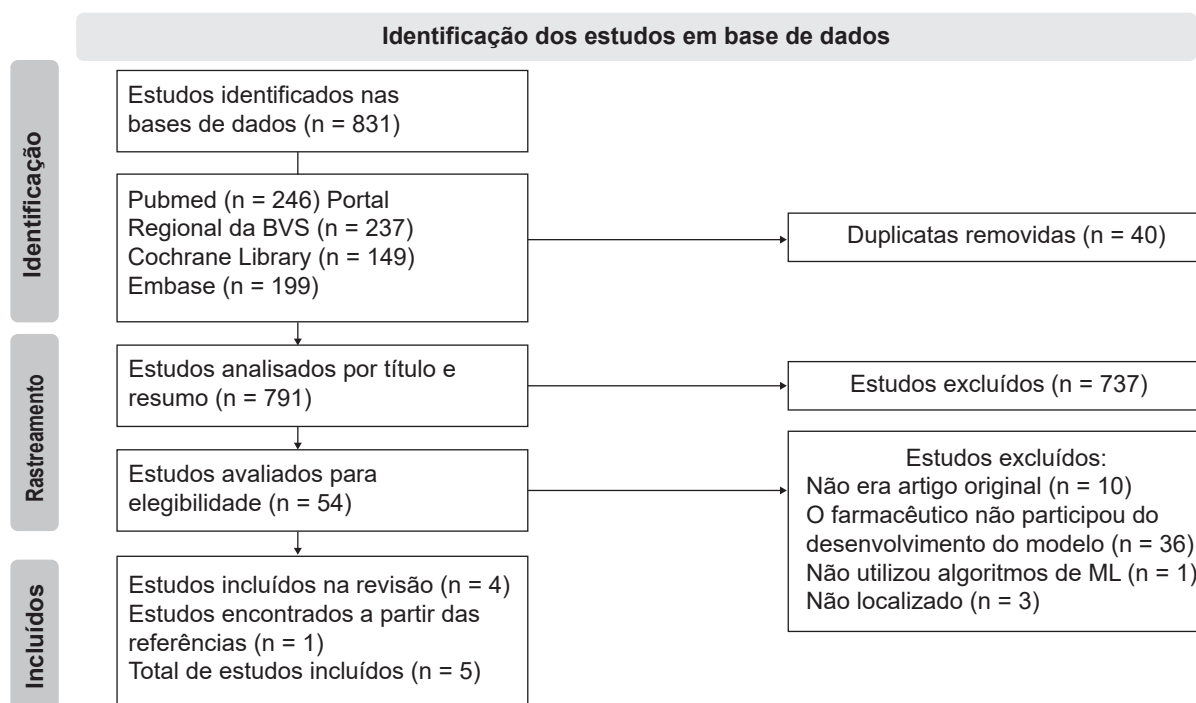


Figura 1: Estratégia de busca e fluxograma de resultados em todas as bases de dados.

Tabela 1: Análise das referências de acordo com autor, idioma, país, periódico, objetivos e atividade do farmacêutico clínico.

Autor (Referência)	País	Periódico	Idioma	Objetivo	Atividade do Farmacêutico Clínico
Corny et al. ¹⁴	França	J Am Med Inform Assoc	Inglês	Testar a precisão de um sistema híbrido de suporte à decisão clínica para melhorar a segurança do paciente e os resultados clínicos reduzindo o risco de erros de prescrição.	Validação da prescrição médica.
Crutzen et al. ¹⁵	Holanda	Diabetes Metab Res Rev	Inglês	Usando ML, desenvolver uma ferramenta de triagem para identificar pacientes com diabetes mellitus tipo 2 com risco aumentado de eventos hipoglicêmicos, em farmácias comunitárias.	Identificação de reações adversas a medicamentos.
McMaster et al. ¹⁶	Austrália	Drug Saf	Inglês	Desenvolver um sistema de detecção de RAM automatizado baseado em códigos CID-10, usando algoritmos de ML para melhorar a precisão e eficiência.	Deteção, prevenção e predição de reações adversas a medicamentos.
Nagata et al. ¹⁷	Japão	Plos One	Inglês	Detectar prescrições extremas de overdose e subdose que ocorrem muito raramente na prática clínica usando algoritmos de aprendizagem de máquina não supervisionados.	Validação da prescrição médica.
Santos et al. ¹⁸	Brasil	IEEE J. Biomed. Health Inform	Inglês	Propor um método não supervisionado, denominado DDC, para detectar prescrições potenciais de outlier.	Validação da prescrição médica.

Tabela 2: Desempenho dos algoritmos de *Machine Learning*.

Autor (Referência)	Tipo de ML	Modelo/Algoritmo	AUC ROC	Sensibilidade	Precisão	F-1	Fonte de dados	Origem dos dados	Volume dos dados
Corny et al. ¹⁴	Supervisionado	Lumio Medication	0,81	0,74	0,74	0,74	Prontuários Eletrônicos	Hospital privado e sem fins lucrativos (512 leitos) de Paris	136.543 prescrições
Crutzen et al. ¹⁵	Supervisionado	Least absolute shrinkage and selection operator (LASSO)	0,71	-	-	-	Prontuários Eletrônicos	Iniciativa Groningen para Tratamento de Diabetes Tipo 2 (GIANTT)	13.876 prontuários
		logistic regression							
		Elastic Net	0,70	-	-	-			
		Logistic Regression							
		Logistic regression with backwards selection	0,69	-	-	-			
		Ridge Logistic Regression	0,69	-	-	-			
McMaster et al. ¹⁶	Supervisionado	Random Forest	0,80	-	-	-	Relatórios Automatizados de RAM	Hospital Terciário de Melbourne	245 notificações de RAM
		Neural Network	0,76	-	-	-			
		L2 regularised logistic regression	0,76	-	-	-			
		Radial Kernel SVM	0,72	-	-	-			
Nagata et al. ¹⁷	Não Supervisionado	Overdose					Prontuários Eletrônicos	Hospital Universitário de Kyushu	31 prescrições de overdose e subdose
		OCSMV	-	0,96	0,98	0,97			
		LOF	-	0,93	0,96	0,94			
		ISSO	-	0,74	0,89	0,78			
		RC	-	0,76	0,87	0,78			
		Subdose							
		OCSMV	-	0,91	0,93	0,91			
		LOF	-	0,87	0,93	0,89			
		ISSO	-	0,40	0,78	0,49			
		RC	-	0,31	0,70	0,37			
Santos et al. ¹⁸	Não supervisionado	DDC-J	-	0,90	0,61	0,68	Prontuários eletrônicos	Hospital Nossa Senhora da Conceição	563.000 prescrições
		Isolation Forest	-	0,91	0,52	0,61			
		DDC	-	0,86	0,50	0,58			
		SVM	-	0,94	0,39	0,48			
		DDC-C	-	0,72	0,54	0,51			
		Covariance	-	0,60	0,37	0,39			
		Gaussian Mix	-	0,95	0,29	0,37			
		Local Outlier Factor	-	0,87	0,38	0,44			

DISCUSSÃO

Esta revisão integrativa revelou que todos os estudos, que testaram algoritmos de ML aplicados as atividades realizadas por farmacêuticos clínicos foram publicadas nos últimos quatro anos¹⁴⁻¹⁸. Apesar da expansão da IA na área da saúde, poucos estudos foram incluídos nesta revisão o que demonstra falta de pesquisas e aplicação dessas tecnologias no campo da farmácia clínica.

Entre as atividades clínicas dos farmacêuticos abordadas nos estudos, a revisão da farmacoterapia já é o método padrão-ouro e um ponto-chave na prevenção de potenciais RAM¹⁹. Entretanto, as aplicações de ML focadas na identificação de RAM, estão se expandindo sem a presença do farmacêutico como especialista no desenvolvimento/validação dos modelos ou sem o uso de dados sob o cuidado direto ao paciente²⁰⁻²⁴, por este motivo alguns estudos foram excluídos desta revisão.

O farmacêutico é essencial na elaboração e desenvolvimento destas pesquisas, pois tê-lo como especialista na identificação RAM e na rotulagem de dados pode contribuir para a melhoria da tecnologia, aumentando a segurança do paciente, reduzindo gastos desnecessários, e otimizando o serviço de farmacêuticos clínicos. Assim como, Mc Master et al.¹⁶, demonstraram benefícios com a presença do farmacêutico na avaliação de RAM, no qual, foram ordenadas por probabilidade de ocorrência, para que os recursos limitados pudessem ser alocados, àquelas que representavam RAM verdadeiras.

Crutzen et al.¹⁵, identificaram pacientes com diabetes mellitus tipo 2 que apresentavam risco de hipoglicemia como RAM, a partir do uso de dados demográficos e informações sobre os medicamentos. A implementação desta ferramenta em sistemas eletrônicos de farmácias comunitárias, pode auxiliar os farmacêuticos na triagem de pacientes que necessitam de acompanhamento farmacoterapêutico, direcionando o cuidado a eles.

Quando o farmacêutico clínico validou um sistema híbrido, baseado em regras e composto por ML, à medida que as prescrições foram revisadas, potenciais erros de medicações foram identificados. Novamente, a relevância deste profissional na revisão da farmacoterapia por meio da análise de prescrições foi evidenciada, visto que a validação realizada pelo farmacêutico apresenta vantagens em comparação aos sistemas existentes¹⁴.

Outros dois estudos que abordaram a detecção automática de prescrições atípicas, o farmacêutico participou ativamente das análises, reavaliando aquelas identificadas como fora do padrão^{17,18}. Assim, o uso de IA, pode auxiliar os farmacêuticos clínicos a priorizarem a análise de prescrições para aquelas

que possam conter potenciais erros, de modo a direcionarem suas intervenções com maior eficiência.

O uso de registros eletrônicos de saúde tem aumentado a quantidade de dados gerados na área, ampliando o número de pesquisas focadas na resolução de problemas clínicos que utilizam algoritmos de ML²⁵. Uma vez que, a dimensão dos dados é importante para o desempenho do algoritmo, grandes volumes de informações devem ser gerados e coletados antes de selecionar um modelo de ML²⁶.

Tendo em vista a dimensão dos dados, os artigos incluídos nesta revisão, utilizaram uma grande quantidade de informações extraídas de registros eletrônicos de saúde. Até mesmo Nagata et al.¹⁷ que analisaram, apenas, 31 prescrições de overdose e subdose compostas por 21 medicamentos orais, garantiram dados suficientes para a construção do modelo, pois deveriam ter mais de 1.000 prescrições, no período de estudo.

Atualmente o farmacêutico clínico, pode atuar em diferentes estabelecimentos de saúde além de hospitais, como ambulatorios, unidades de atenção primária, farmácias comunitárias, instituições de longa permanência e domicílios de pacientes, entre outros²⁷. Observou-se quanto à origem dos dados que, somente um estudo não utilizou informações provenientes de hospitais¹⁵. Supostamente, os dados gerados em outros níveis de assistência com a presença deste profissional, parecem não ser tão explorados quanto em ambiente hospitalar.

Sugere-se que a presença do farmacêutico clínico em ambiente hospitalar, desde o início da farmácia clínica, bem como o uso de sistemas de informações mais organizados, são fatores que possam ter influenciado nestes achados. No entanto, a prática de farmácia clínica vem avançando com a expansão dos serviços e atribuições dos farmacêuticos, consequentemente, a participação deste profissional em outros níveis de assistência também deveria ser considerada. Desta forma, as informações geradas em diferentes níveis de assistência à saúde podem contribuir para o desenvolvimento de pesquisas que visam a melhoria do processo de cuidado farmacêutico, auxiliando estes profissionais na tomada de decisão.

Nas atividades abordadas foram utilizados dois aprendizados de máquina, o supervisionado¹⁴⁻¹⁶ e o não supervisionado^{17,18} ambos amplamente aplicados à área da saúde para fornecer suporte à decisão clínica²⁶.

Nos estudos que aplicaram ML supervisionado, diferentes algoritmos foram utilizados para identificar padrões baseados em um conjunto de treinamento, e posteriormente, usados para tomar decisões em dados novos²⁶. *Neural Networks* e o *Support Vector Machine* foram empregados¹⁶, assim como, *Logistic Regressions* e *Random Forest*, que são

algoritmos de fácil interpretação e implementação na prática clínica¹⁵.

Corny et al.¹⁴ utilizaram o algoritmo *LightGBM* no ML supervisionado, que é uma estrutura de *gradient-boosting* baseada em algoritmos de *Decision Tree*. Após a rotulagem e treinamento do modelo, o *LightGBM* fez previsões no conjunto de dados teste, revelando as prescrições necessitárias de intervenção farmacêutica.

Já o ML não supervisionado é utilizado para descobrir a estrutura dos dados e fazer previsões baseadas apenas na entrada, é mais aplicável às situações em que os resultados são desconhecidos ou a rotulagem é dispendiosa³. Quando aplicado nas atividades de farmacêuticos clínicos teve o objetivo de detectar medicamentos outliers^{17,18}, ou seja, medicamentos acima ou abaixo da dose usualmente prescrita. Para isso, foram utilizados a abordagem de centralidade de gráficos (Centralidade de Densidade-Distância – DDC)¹⁸ e a metodologia *one-class support vector machine* (OCSVM) que exige que grande parte dos dados de treinamento normais, se encaixem no hiperplano para incluir a maioria e detectar os anormais¹⁷.

Como o ML não supervisionado pode automaticamente aprender sem a rotulagem humana, ele parece estar mais próximo da IA verdadeira, porém, sem o conhecimento humano, é mais propenso a erros¹. Com isso, o farmacêutico é o profissional chave na rotulagem dos resultados, pois é o único da equipe de saúde que tem sua formação voltada para todas as etapas do ciclo do medicamento.

A eficiência dos modelos de ML pode ser avaliada por diferentes métricas, como a precisão, a sensibilidade, o escore de F1 e a Curva AUC ROC, que são as mais comumente utilizadas²⁶. Corny et al.¹⁴ utilizaram a precisão, representada em porcentagem²⁶, descreve a razão entre todas as previsões corretas (verdadeiros positivos) e o número total de observações (verdadeiros positivos e falsos positivos)¹¹. Demonstrando que o *Lumio Medication* interceptou 74% de todos os pedidos de prescrições que exigiam a intervenção de um farmacêutico, as que não foram interceptadas não representavam um risco de vida¹⁴, assim, o serviço clínico pode ser otimizado.

A sensibilidade ou *Recall*, é usada para calcular o escore de F1^{11,26} que foi a métrica utilizada para comparar o desempenho de um sistema híbrido de suporte a decisão clínica com o tradicional baseado em regras, identificando prescrições com alto risco de erros de medicação. O sistema que utilizou ML obteve melhor desempenho com escore de F1 de 0,74 vs. 0,61¹⁴.

O escore de F1 também foi utilizado para avaliar o desempenho dos modelos DDC¹⁸ e OCSVM¹⁷ superando outras técnicas de ML não supervisionado^{17,18}.

Embora seja difícil comparar estudos que utilizam métodos diferentes, quando se trata da detecção de prescrições outliers, o DDC obteve escore de F1: 0,68¹⁸, e o OCSVM obteve escore de F1: 0,97¹⁷. No entanto, no modelo OCSVM, a inclusão de outras características como a idade, peso e dose pode ter influenciado no melhor desempenho¹⁷.

Para os estudos que utilizaram ML supervisionado^{14,15} por serem problemas de classificação²⁸, a Curva AUC ROC foi a métrica utilizada. O modelo de Crutzen et al.¹⁵ apresentou um desempenho aceitável (AUC ROC de 0,71), baseado em LASSO *Logistic Regression*, incluiu 10 variáveis demográficas e medicamentosas para identificar pacientes com risco de hipoglicemia. Entretanto, para que esta ferramenta seja implantada na atenção primária e possa efetivamente direcionar as intervenções farmacêuticas aos pacientes que necessitam de acompanhamento, o desempenho pode ser melhorado com novas pesquisas no campo e inclusão de variáveis clínicas.

Corny et al.¹⁴ selecionaram algumas métricas para avaliar a capacidade do *Lumio Medication* prever o risco de uma prescrição conter um Problema Relacionado a Medicamento (PRM). No entanto, também utilizou a área sob a curva de precisão-recall (AUC PR) fornecendo uma representação mais precisa do impacto que o algoritmo pode ter no trabalho do farmacêutico, já que a prevalência de intervenções foi de 3,6%.

O ML pode ser uma ferramenta muito poderosa, baseados no desempenho dos algoritmos, é possível auxiliar na tomada de decisões e direcionamento das intervenções aos pacientes em maiores riscos. A criação de soluções mais digitalizadas e inovadoras pode transformar a forma de atuação no processo do cuidado ao paciente, porém exigirá adaptação aos novos processos. Diante disso, o uso de novas tecnologias no sistema de saúde não substituirá o profissional, mas otimizará os serviços como a revisão da farmacoterapêutica e monitorização terapêutica, que são realizados manualmente.

Este estudo apresentou algumas limitações que não poderíamos deixar de considerar. A pesquisa limitou-se a quatro bases de dados e a literatura cinzenta não foi explorada. Além disso, os estudos que não estavam disponíveis na íntegra foram excluídos, por isso, parte do conhecimento científico produzido acerca do uso de algoritmos de ML aplicados a área farmacêutica pode não ter sido explorado e incluído nesta revisão.

CONCLUSÃO

Esta revisão revelou que dentre as diversas atividades clínicas que os farmacêuticos podem desempenhar, apenas, estudos abordando a construção de modelos para alertá-los de prescrições com

potenciais erros e a detecção de reações adversas foram identificadas. Os poucos estudos identificados sinalizam que há uma lacuna na literatura científica de pesquisas que usam algoritmos de ML em atividades realizadas no cuidado ao paciente. A aplicação dos algoritmos na área de farmácia clínica ainda é discreta, com oportunidades de compreender e melhorar a assistência ao paciente e a prática clínica.

Agradecimentos

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de pesquisa concedida a MBR.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflito de interesses referente a este artigo.

REFERÊNCIAS

- Chen M, Decary M. Artificial intelligence in healthcare: an essential guide for health leaders. *Health Manage Forum*. 2020;33(1):10-8.
- Ristevski B, Chen M. Big data analytics in medicine and healthcare. *J Integr Bioinform*. 2018;15(3):20170030.
- Qin SJ, Chiang LH. Advances and opportunities in machine learning for process data analytics. *Comput Chem Eng*. 2019;126:465-73.
- Benke K, Benke G. Artificial intelligence and big data in public health. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(12):2796.
- Beam AL, Kohane IS. Big data and machine learning in health care. *JAMA*. 2018;319(13):1317-8.
- Simões AC, Mendes JT, Rodrigues JC. The impact of industry 4.0 paradigm on the pharmaceutical industry in Portugal. *Proceedings of the 1st International Conference on Innovation in Engineering*; 2021 Jun 28-30; Guimarães, Portugal. Cham: Springer; 2022.
- International Society for Pharmaceutical Engineering. *Pharma 4.0* [Internet]. North Bethesda: ISPE; [citado em 16 fev 2022]. Disponível em: <https://ispe.org/initiatives/pharma-4.0>
- Conselho Federal de Farmácia (BR). *Serviços farmacêuticos diretamente destinados ao paciente, à família e à comunidade: contextualização e arcabouço conceitual* [Internet]. Brasília (DF): CFF; 2016 [citado em 25 set 2021]. Disponível em: https://www.cff.org.br/userfiles/Profar_Arcabouco_TELA_FINAL.pdf
- Pereira LRL, Freitas O. A evolução da atenção farmacêutica e a perspectiva para o Brasil. *RBCF Rev Bras Cienc Farm*. 2008;44(4):601-12.
- McCarthy J, Minsky ML, Rochester N, Shannon CE. *A proposal for the Dartmouth Summer Research Project on Artificial Intelligence* [Internet]. Hanover: Dartmouth College; 1955 [citado em 7 fev 2022]. Disponível em: <http://jmc.stanford.edu/articles/dartmouth/dartmouth.pdf>
- Callahan A, Shah NH. Machine learning in healthcare. In: Sheikh A, Cresswell KM, Wright A, Bates DW, editores. *Key advances in clinical informatics: transforming health care through health information technology*. London: Elsevier; 2017. p. 279-91.
- Rijcken C. Sequoias of artificial intelligence. In: Rijcken C, editor. *Pharmaceutical care in digital revolution: insights towards circular innovation*. London: Elsevier; 2019. p. 119-34.
- Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein (Sao Paulo)*. 2010;8(1):102-6.
- Corny J, Rajkumar A, Martin O, Dode X, Lajonchère JP, Billuart O, et al. A machine learning-based clinical decision support system to identify prescriptions with a high risk of medication error. *J Am Med Inform Assoc*. 2020;27(11):1688-94.
- Crutzen S, Nagaraj SB, Taxis K, Denig P. Identifying patients at increased risk of hypoglycaemia in primary care: development of a machine learning-based screening tool. *Diabetes Metab Res Rev*. 2021;37(7):e3426.
- McMaster C, Liew D, Keith C, Aminian P, Frauman A. A machine-learning algorithm to optimise automated adverse drug reaction detection from clinical coding. *Drug Saf*. 2019;42(6):721-5.
- Nagata K, Tsuji T, Suetsugu K, Muraoka K, Watanabe H, Kanaya A, et al. Detection of overdose and underdose prescriptions—an unsupervised machine learning approach. *PLoS One*. 2021;16(11):e0260315.
- Santos HDP, Ulbrich AHDPS, Woloszyn V, Vieira R. DDC-Outlier: preventing medication errors using unsupervised learning. *IEEE J Biomed Health Inform*. 2019;23(2):874-81.
- Renaudin P, Baumstarck K, Daumas A, Esteve MA, Gayet S, Auquier P, et al. Impact of a pharmacist-led medication review on hospital readmission in a pediatric and elderly population: study protocol for a randomized open-label controlled trial. *Trials*. 2017;18(1):65.
- Zhao X, Chen L, Lu J. A similarity-based method for prediction of drug side effects with heterogeneous information. *Math Biosci*. 2018;306:136-44.
- Voss EA, Boyce RD, Ryan PB, van der Lei J, Rijnbeek PR, Schuemie MJ. Accuracy of an automated knowledge base for identifying drug adverse reactions. *J Biomed Inform*. 2017;66:72-81.
- Davazdahemami B, Delen D. A chronological pharmacovigilance network analytics approach for predicting adverse drug events. *J Am Med Inform Assoc*. 2018;25(10):1311-21.
- Zheng Y, Peng H, Zhang X, Zhao Z, Yin J, Li J. Predicting adverse drug reactions of combined medication from heterogeneous pharmacologic databases. *BMC Bioinformatics*. 2018;19(Suppl 19):517.
- Taewijit S, Theeramunkong T, Ikeda M. Distant supervision with transductive learning for adverse drug

- reaction identification from electronic medical records. *J Healthc Eng.* 2017;2017:7575280.
25. Arbet J, Brokamp C, Meinzen-Derr J, Trinkley KE, Spratt HM. Lessons and tips for designing a machine learning study using EHR data. *J Clin Transl Sci.* 2020;5(1):e21.
26. Lo Vercio L, Amador K, Bannister JJ, Crites S, Gutierrez A, MacDonald ME, et al. Supervised machine learning tools: a tutorial for clinicians. *J Neural Eng.* 2020;17(6):062001.
27. Conselho Federal de Farmácia (BR). Resolução nº 585, de 29 de agosto de 2013: regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. *Diário Oficial da União.* 25 set 2013;1:186-8.
28. Davis J, Goadrich M. The relationship between precision-recall and ROC curves. *Proceedings of the 23rd International Conference on Machine Learning*; 2006; Pittsburgh, PA, USA. New York: ACM; 2006.

Recebido: 29 abr, 2022
Aceito: 29 ago, 2022

MASSIVE GASTROINTESTINAL BLEEDING AS A CLINICAL MANIFESTATION OF MILIARY TUBERCULOSIS

Vinicius Eduardo do Nascimento de Lemos Campos¹ ,
Alexandre Luis Klamt² , Ismael Maguilnik³ 

ABSTRACT

Tuberculosis is still a public health problem today and can have acute and chronic manifestations challenging clinics for various medical specialties. Because it's a disease of multisystem potential, it is often overlooked when outside the respiratory clinical context. As a result, a clinical case report was carried out at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, in 2020, of a patient with voluminous gastrointestinal bleeding as severe acute clinical manifestation of Miliary and Intestinal Tuberculosis. Due to the potential severity of undiagnosed and untreated tuberculosis, high suspicion is suggested at all levels of health systems (whether public or private) with a view to early diagnosis, treatment and prevention of complications resulting from the disease.

Keywords: *Miliary tuberculosis; Gastrointestinal bleeding; Gastrointestinal Tuberculosis*

Clin Biomed Res. 2023;43(1):83-85

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

2 Serviço de Endoscopia, 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:

Vinicius Eduardo do Nascimento de
Lemos Campos
vinieducampos@gmail.com
Almirante Barroso, 768
CEP: 90220-021.
Porto Alegre-RS.

INTRODUCTION

Mycobacterium tuberculosis has the human host as its only natural reservoir. The body's ability to retain latent infection has caused it to spread to nearly 25% of the world's population [7]. According to the World Health Organization (2021 report), an estimated 9.9 million new cases of tuberculosis (TB) and 1.3 million deaths among people without human immunodeficiency virus (HIV) infection have been reported in all over the world [8]

Even today there is little understanding of the progression of latent tuberculosis to tuberculosis disease and considering the magnitude of the problem and the emergence of strains resistant to conventional treatments, it is necessary to have a better understanding of the pathophysiology of the disease, as well as the development of a effective vaccine and new treatments.

CASE REPORT

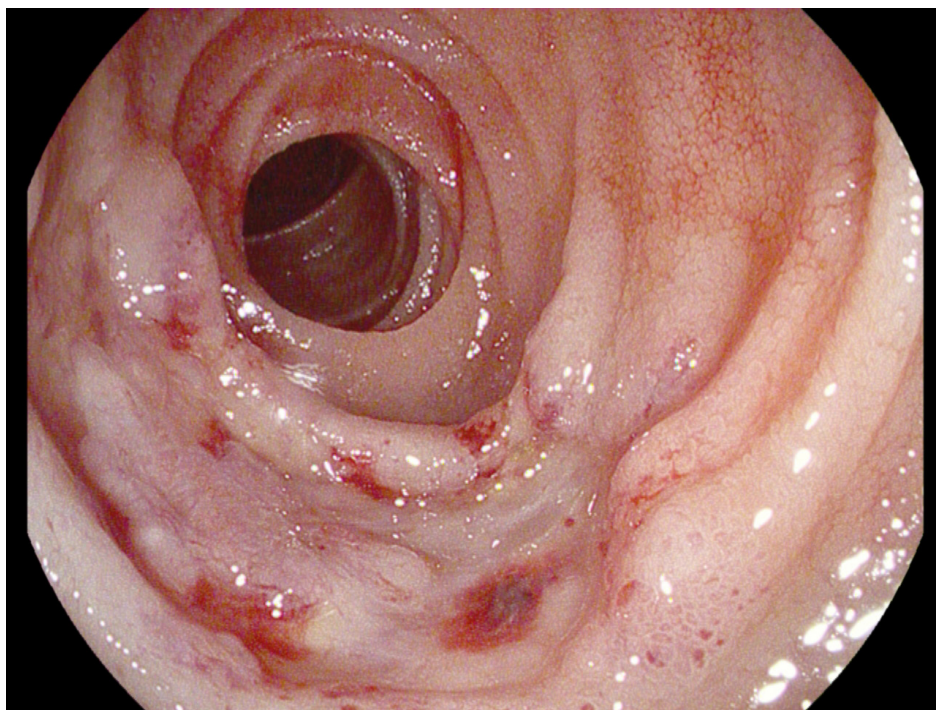
Male patient, 73 years old, with a history of Rheumatoid Arthritis, Hypertension, Smoking, Chronic Kidney Disease, Peripheral Obstructive Artery Disease, Coronary Artery Disease, Heart Failure and Stroke. History of hospitalization in 2017 for anemia, in which Colonoscopy was performed, which demonstrated pandiverticulosis and lateral spreading lesion in the rectum, which was removed by mucosectomy (Villotubular Adenoma with low-grade dysplasia). Aspirin and Prednisone user. He came to the emergency room with complaints of dyspnea, myalgia, fever and weight loss that had started in the last week. The exams showed a mild anemia, leukocytosis with neutrophilia, a significant increase in C-Reactive Protein and a negative SarsCov-2 test. Chest Computed Tomography demonstrated miliary dissemination, presumably granulomatous infectious (Figure 1). The patient developed episodes of gastrointestinal bleeding with a progressive fall in hemoglobin and hypotension. A colonoscopy was performed, which showed deep and extensive ileal ulcers, with bleeding, interspersed with normal-appearing mucosa (Figure 2). Diverticula were observed in all colonic segments examined, with no signs of bleeding. Pathological examination revealed chronic and acute

ulcerated ileitis, with granuloma, without necrosis. Acid-fast bacilli (AFB) test was positive. The patient developed new digestive bleeding with refractory

hypotension, was admitted to the Intensive Care Unit and died despite invasive therapies such as the use of vasoactive drugs and orotracheal intubation.



Figure 1: Chest Computed Tomography with pulmonary micronodules predominating in the middle and upper thirds, with miliary pattern, suggesting hematogenous dissemination.



Data: 16/Jun/2020 10:53:14
ID: 7959859
Comentário: Comentário

Doctor: Dr.
Nome: PMEN

Idade: Age
Sexo: S

Figure 2: Colonoscopy demonstrating deep and extensive ileal ulcers, with bleeding, interspersed with normal-appearing mucosa. Pathological examination revealed ulcerated chronic and acute ileitis, with granuloma, without necrosis. AFB test was positive.

DISCUSSION

Tuberculosis is a multisystem infectious disease caused by the bacillus *Mycobacterium tuberculosis*, which can affect the gastrointestinal tract (GIT), lymph nodes and other solid organs. The TGI involvement is around 1 to 3% of cases. Intestinal tuberculosis presents endoscopically with involvement of the ileocecal valve in most patients (85%)¹. The histological detection of granulomas has approximately 80% specificity and accuracy in around 50%. Abdominal pain, diarrhea, weight loss and fever are the most common symptoms. Lower gastrointestinal bleeding occurs in 5 to 15% of patients, with voluminous enterorrhagia being extremely rare².

Cirrhosis, HIV infection, diabetes, malignancies, malnutrition, use of anti-TNF tumor necrosis), use of steroids and peritoneal dialysis are risk factors described. The transmission mode is direct penetration of the intestinal mucosa by ingested organisms (sputum or contaminated food), but there may be reactivation of latent TB in patients previously exposed to the bacillus².

Anemia and increased erythrocyte sedimentation rate may occur in 50 to 80% of cases. The leukogram is usually normal. In gastrointestinal involvement, the ileum and cecum are affected in 75% of cases. (ulcerative form) The typical histological lesion of the disease is granuloma (50-80%), which is commonly caseous. Acid-fast bacilli is usually positive in 20% of cases and PCR (polymerase chain reaction) research is more sensitive, hovering around 65%³. Complications include hemorrhage, perforation, obstruction, fistula, malabsorption. Drilling is uncommon, but can occur during treatment. Intestinal obstruction is more common and results from stenotic segmental disease.

Imaging tests may reveal ileocecal valve thickening, asymmetric thickening bowel and massive lymphadenopathy with central necrosis⁴. Crohn's disease can manifest virtually all changes of intestinal TB except for the presence of the organism. Some characteristic findings of tuberculosis, which may help in the differential diagnosis, are: ileocecal-centered inflammatory mass, transverse/circumferential rather than linear ulcers (which are typical of Crohn's), incompetent ileocecal valve, Stierling's sign (conification of the cecum), large, hypodense (necrotic/caseating) mesenteric lymph nodes⁵. Some infections can mimic tuberculosis, such as yersiniosis, histoplasmosis, actinomycosis, schistosomiasis, amoebiasis, syphilis and lymphogranuloma. The notification of the disease in Brazil is mandatory and the treatment is generally similar to that of Pulmonary Tuberculosis. The clinical response can already be seen in two weeks of treatment⁶.

In the case reported, the patient sought care for respiratory and constitutional symptoms, initially not raising the suspicion of active gastrointestinal disease. However, as the respiratory condition was being elucidated, there was a severe gastrointestinal clinical manifestation (voluminous gastrointestinal bleeding), which allowed the etiological diagnosis. The patient in question had several risk factors and predictors of severity for gastrointestinal bleeding, such as age, comorbidities, and aspirin use.

In the presented case, a patient with severe intestinal bleeding was demonstrated as a prominent clinical manifestation of Miliary Tuberculosis. The importance of early diagnosis and consideration of the differential diagnosis in the face of a compatible clinical/endoscopic condition is highlighted.

REFERENCES

1. Kentley J, Ooi JL, Potter J, Tiberi S, O'Shaughnessy T, Langmead L, et al. Intestinal tuberculosis: a diagnostic challenge. *Trop Med Int Health*. 2017;22(8):994-9.
2. Horvath KD, Whelan RL. Intestinal tuberculosis: return of an old disease. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(5):692-6.
3. Shi XC, Zhang LF, Zhang YQ, Liu XQ, Fei GJ. Clinical and laboratory diagnosis of intestinal tuberculosis. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(11):1330-3.
4. Zhao J, Cui MY, Chan T, Mao R, Luo Y, Barua I, et al. Evaluation of intestinal tuberculosis by multi-slice computed tomography enterography. *BMC Infect Dis*. 2015;15:577.
5. Kedia S, Das P, Madhusudhan KS, Dattagupta S, Sharma R, Sahni S, et al. Differentiating Crohn's disease from intestinal tuberculosis. *World J Gastroenterol*. 2019;25(4):418-32.
6. Djaharuddin I, Hatta M, Tabri NA, Muis E, Safriadi S, Primaguna MR. Intestinal tuberculosis: case series of three patients. *Respir Med Case Rep*. 2019;29:100942.
7. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Cohen A, Mathiasen VD, Schön T, Wejse C. *Eur Respir J*. 2019;54(3) Epub 2019 Sep 12.
8. World Health Organization. Global tuberculosis report 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021> (Accessed on November 08, 2021).

Received: May 6, 2022

Accepted: Jan 16, 2023

GIANT LIPOFIBROMATOUS HAMARTOMA OF MEDIAN NERVE IN A CHILD

Ricardo Vieira Teles-Filho¹ , Guilherme de Matos Abe² ,
Paulo Henrique de Aquino Júnior² , Giovanni Ferreira Viggiano¹ ,
Bruna Ribas Teixeira¹ , Murilo Eugênio Oliveira¹ 

ABSTRACT

Clin Biomed Res. 2023;43(1):86-89

1 Departamento de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás. Goiânia, GO, Brasil.

2 Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás. Goiânia, GO, Brasil.

Corresponding author:

Ricardo Vieira Teles-Filho
ricardovteles@gmail.com
Departamento de Radiologia
e Diagnóstico por Imagem,
Faculdade de Medicina,
Universidade Federal de Goiás
Primeira Avenida, s/n
74605-020, Goiânia, GO, Brasil.

Lipofibromatous hamartoma (LFH) is a rare fibrofatty tumor of adipocytes within peripheral nerves, affecting mainly children. It typically presents as a palpable mass surrounding the nerves of the upper limbs, causing pain and neurological deficits in the affected nerve distribution. We report the case of a child with a 2-years presentation of a mass in the right wrist associated with pain and paresthesia, who underwent investigation with magnetic resonance imaging (MRI). It showed thickening of the median nerve with spaghetti-like appearance associated with lipomatous tissue in a coaxial cable-like pattern, both features characteristic of LFH. This case illustrates the importance of MRI in the differential diagnosis of limb masses in the pediatric population.

Keywords: *Lipofibromatous hamartoma; Median nerve; Magnetic resonance imaging*

INTRODUCTION

Lipofibromatous hamartoma (LFH) is a rare, benign fibrofatty tumor composed by proliferative mature adipocytes within peripheral nerves, which form a palpable neurogenic mass. It affects mainly nerves of the upper limbs, causing pain, sensory and motor deficits in the affected nerve distribution. Although LFH was first described in the English literature in 1953, fewer than 100 cases have been documented. We describe a rare case of median nerve involvement by LFH in a 6-year-old child.

CASE REPORT

A 6-year-old child presented with tumefaction in the right carpal tunnel region associated with pain and paresthesia for 2 years. The patient underwent radiological investigation with magnetic resonance imaging (MRI) non-contrast multiplanar, multi-sequence of the right hand. It showed gross thickening of the median nerve as well as diffuse presence of lipomatous tissue (hyperintense on T1 and T2 sequences) in a coaxial cable-like pattern, extending from the level of distal forearm up to the distal metacarpal region. In coronal and axial images, the nerve had a spaghetti-like appearance (Figures 1-2).

The thickened nerve was seen causing compression. The tendons of the hand appeared normal in signal intensity. Diagnosis of fibrolipomatous hamartoma arising from the right median nerve was made, based on these characteristic imaging findings: thickening of the median nerve as well as diffuse presence of lipomatous tissue and a coaxial cable-like or spaghetti-like pattern (Figures 1-3).

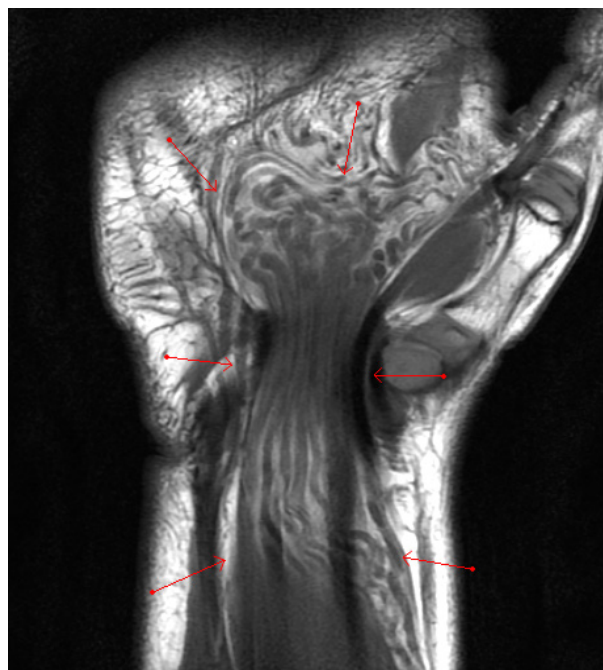


Figure 1: Coronal T1 image showing interposition of the nerve fascicles by fatty tissue, the so-called “spaghetti” sign (arrow).

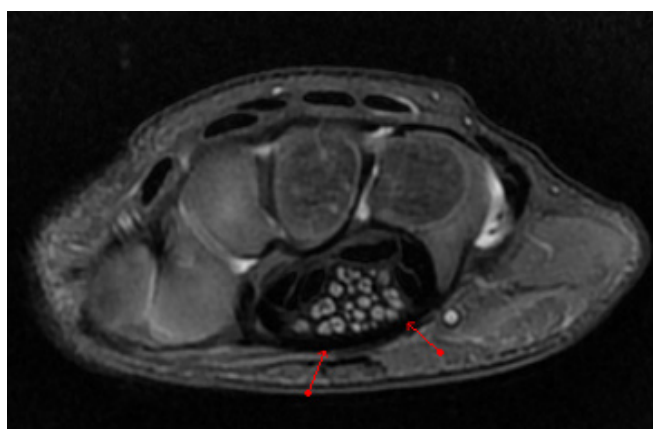


Figure 2: Axial T2-weighted fat saturated image showing diffuse fascicular enlargement of the median nerve with surrounding and interposing hyperintense signal on T1WI with corresponding high signal on the T2FS-weighted images indicated fat, the so-called “co-axial cable” sign (arrow).



Figure 3: Sagittal T2-weighted fat saturated image showing diffuse fascicular enlargement of the median nerve with surrounding and interposing hyperintense signal on T1WI with corresponding high signal on the T2FS-weighted images indicated fat, the so-called “co-axial cable” sign (arrow).

DISCUSSION

LFH was described as most commonly in infants than in children and young adults. It usually presents as a slowly growing, asymptomatic mass, but pain and paresthesia may develop if it causes nerve compression or entrapment, which are our case's presenting symptoms. It involves mainly the median (80%), ulnar and/or radial nerves and/or dorsum

of the hand; this predilection remains unexplained. Also, macrodactyly of the involved limb or digit can be present in 66% of the cases¹. The WHO classification of soft tissue tumors categorizes LFH as an adipocytic tumor, due to hypertrophy of mature fat and fibroblasts in the epineurium². Table 1 presents a list of 15 cases obtained in a PubMed search of articles between 2012 and 2022 using the terms (Fibrolipomatous hamartoma) AND (median nerve).

Tabela 1: PubMed literature review using the terms (Fibrolipomatous hamartoma) AND (median nerve), from 2012 to 2022.

Author (reference), year	Age, years	Sex	Clinical presentation	Imaging methods used	Treatment	Follow-up
Pallewate and Samarasinghe ³ , 2021	17	Female	Swelling	USG, CT and MRI	Incisional biopsy	N/A
Aladel et al. ⁴ , 2021	36	Female	Pain, paresthesia, swelling, macrodactyly. Positives Tinel's and Phalen's sing	X-ray, MRI	Conservative management	N/A
Rai et al. ⁵ , 2021	17	Male	Swelling and paresthesia	MRI	Carpal tunnel release and excisional biopsy	Complete remission
Michel et al. ⁶ , 2021	26	Male	Swelling	X-ray, USG, MRI	Carpal tunnel release	Complete remission
Azeemuddin et al. ⁷ , 2018	31	Male	Swelling, pain, paresthesia, reduced mobility of the middle finger	X-ray, MRI	Excision of the middle finger and nerve alograft	Complete remission
Ranjan et al. ⁸ , 2021	17	Male	Swelling, paresthesia. Positive Tinel's and Slip sign	MRI	Carpal tunnel decompression	Complete remission
Parry, Wani, and Shaheen ⁹ , 2021	32	Male	Pain, paresthesia and swelling	MRI	N/A	N/A
Maldjian ¹⁰ , 2013	54	N/A	Swelling. Previous renal transplant	CT	Conservative management	N/A
Shekhani, Hanna, and Johnson ¹ , 2016	8	Male	Swelling, paresthesia.	X-ray, MRI	Conservative management	N/A
Kitridis et al. ¹¹ , 2018	15	Male	Pain, swelling and reduced mobility. Positive Tinel's and Phalen's sign	X-ray, MRI	Carpal tunnel decompression and excisional biopsy	Complete remission
Ha et al. ¹² , 2012	55	Female	Swelling, paresthesia.	USG, MRI	Excisional biopsy	Complete remission
Palmer, Sritharan, and Sampson ¹³ , 2017	3	Male	Swelling, reduced mobility, paresthesia	X-ray, USG	Ressection of the median nerve and nerve alograft	Complete remission
Okubo et al. ¹⁴ , 2012	Case 1: 56	Female	Swelling	MRI	Excisional biopsy	Complete remission
	Case 2: 17	Male	Paresthesia, swelling	MRI	Carpal tunnel release	Complete remission
	Case 3: 15	Male	Paresthesia and swelling	MRI	Carpal tunnel release	Complete remission

MRI is an important tool in the diagnosis of LFH, as it not only confirms the diagnosis but also provides a detailed assessment of nerve involvement preoperatively. A characteristic feature on MRI is the appearance of serpentiform nerve fascicles surrounded by fibrofatty tissue within the expanded nerve sheath. Distribution of fat between fascicles is asymmetric^{3,15}. On coronal images, the nerve has a spaghetti-like appearance that is pathognomonic for LFH. It is necessary to mention and consider the use of ultrasound of the patient's median nerve, as it is also a method that can demonstrate the coaxial aspect of lipofibromatous hamartoma, widely available, low cost, fast acquisition and suitable for delimitation of extensive injuries. In our case, due to the suspicion of malignancy due to the size and progression of the lesion, the investigation was carried out directly with MRI. In this context, our case draws attention due to the size of the mass and

the uncommon age group of the patient. Its report reinforces the need to include LFH in the differential diagnosis of masses in the region of the upper limbs with clinical signs of nervous involvement, with MRI being the exam of choice^{4,13}.

CONCLUSION

LFH is a rare condition that occurs in the younger age group and has a predilection for upper extremity nerves. Pathognomonic imaging features are present on cross-sectional imaging, especially MRI, and may represent histopathological structure.

Funding

None.

Conflicts of interest

None.

REFERENCES

1. Shekhani HN, Hanna T, Johnson JO. Lipofibromatous hamartoma of the median nerve: a case report. *J Radiol Case Rep*. 2016;10(11):1-7.
2. Ergun A, Akin A, Sahin MS, Kitis A. Demographic characteristics, anatomical distribution, and clinical presentations of lipomatosis tumors arising from hand and wrist. *J Hand Microsurg*. 2016;8(3):145-9.
3. Pallewatte AS, Samarasinghe EC. Fibrolipomatous hamartoma arising from the median nerve—a case report. *Indian J Radiol Imaging*. 2021;31(2):472-5.
4. Aladel F, Aldhafiri A, Alghazal T, Alsafran F, Alrashed Z, Karsou L. Carpal tunnel syndrome caused by a fibrolipomatous hamartoma of the median nerve. *BJR Case Rep*. 2021;7(5):20200090.
5. Rai V, Sabhikhi GS, Sircar P, Kumar D, Kundra R, Jeyaraman M. Fibrolipomatous hamartoma of median nerve – a diagnostic challenge. *J Orthop Case Rep*. 2021;11(11):69-73.
6. Michel CR, Dijanic C, Woernle M, Fernicola J, Grossman J. Carpal tunnel syndrome secondary to fibrolipomatous hamartoma of the median nerve. *Cureus*. 2021;13(6):e15363.
7. Azeemuddin M, Waheed AA, Khan N, Sayani R, Ahmed A. Fibrolipomatous hamartoma of the median nerve with macrodystrophia lipomatosa. *Cureus*. 2018;10(3):e2293.
8. Ranjan R, Kumar R, Jeyaraman M, Kumar S. Fibrolipomatous hamartoma (FLH) of median nerve: a rare case report and review. *Indian J Orthop*. 2021;55(Suppl 1):267-72.
9. Parry AH, Wani HA, Shaheen FA. Fibrolipomatous hamartoma of median and ulnar nerve: a rare combination. *Neurol India*. 2021;69(1):234-5.
10. Maldjian C. Fibrolipomatous hamartoma of the median nerve on CT. *Radiol Case Rep*. 2013;8(4):895.
11. Kitridis D, Dionellis P, Xarchas K, Givissis P. Giant median nerve due to hamartoma causing severe carpal tunnel syndrome. *J Orthop Case Rep*. 2018;8(4):57-60.
12. Ha JF, Teh BM, Abeysuriya DT, Luo DY. Fibrolipomatous hamartoma of the median nerve in the elbow: a case report. *Ochsner J*. 2012;12(2):152-4.
13. Palmer EJ, Sritharan AR, Sampson MJ. Lipofibromatous hamartoma of the median nerve – a case report. *Australas J Ultrasound Med*. 2017;20(1):47-50.
14. Okubo T, Saito T, Mitomi H, Takagi T, Torigoe T, Suehara Y, et al. Intraneural lipomatous tumor of the median nerve: three case reports with a review of literature. *Int J Surg Case Rep*. 2012;3(9):407-11.
15. Senger JL, Classen D, Bruce G, Kanthan R. Fibrolipomatous hamartoma of the median nerve: a cause of acute bilateral carpal tunnel syndrome in a three-year-old child: a case report and comprehensive literature review. *Plast Surg (Oakv)*. 2014;22(3):201-6.

Received: July 14, 2022

Accepted: Oct 17, 2022

IS IT POSSIBLE TO GET COVID INFECTION 3 TIMES? CASE REPORT

Eunice Beatriz Martin Chaves¹ , Fábio Fernandes Dantas Filho^{2,3} ,
Fernando Schmidt Fernandes^{4,5} , Tayane Muniz Figuera^{6,7} ,
Fabiane Pienis Callegaro³ 

ABSTRACT

Clin Biomed Res. 2023;43(1):90-91

1 Unidade de Saúde dos Funcionários,
Serviço de Medicina, Serviço de
Medicina Ocupacional, Hospital
de Clínicas de Porto Alegre.
Porto Alegre, RS, Brasil.

2 Unisinos. São Leopoldo, RS, Brasil.

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

4 Programa de Pós-Graduação em
Ciências Médicas da Reumatologia,
Universidade Federal do Rio Grande
do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

5 Serviço de Reumatologia, Hospital
Moinhos de Vento. Porto Alegre,
RS, Brasil.

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

7 Programa de Pós-Graduação em
Endocrinologia, Universidade Federal
do Rio Grande do Sul. Porto Alegre,
RS, Brasil.

Corresponding author:

Eunice Beatriz Martin Chaves
ebmchaves@hcpa.edu.br
Unidade de Saúde dos Funcionários,
Serviço de Medicina, Serviço de
Medicina Ocupacional, Hospital de
Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350
90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.

Rare cases of suspected COVID-19 reactivation have been reported. Reactivation is defined by two positive real-time RT-PCR results for the SARS-CoV-2 virus, with an interval equal to or greater than 90 days between two episodes of COVID-19. A nurse, started with COVID-19 symptoms in July 2020 and a RT-PCR SARS-CoV-2 confirmed the diagnosis. In November 2020, more than 4 months later, she developed a new episode of COVID-19 confirmed by a second RT-PCR SARS-CoV-2. The patient received a first dose of CoronaVac – (Sinovac/Butantan) in January 2021 and a second dose in February 2021, but 30 days after a third episode was confirmed. Contrary to what happens with many infectious diseases which generate antibodies and protect people from future episodes, this aspect is still not clear in relation to COVID-19. In addition to vaccination, the use of Personal Protective Equipment is essential for healthcare workers.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; Reinfection

INTRODUCTION

Coronavirus 2019 disease (COVID-19) carries several challenging problems, including the onset of insidious symptoms, subclinical manifestations and the fact that it is highly transmissible during its early stage¹.

However, rare cases of suspected “recurrence” or reactivation of COVID-19 have been reported^{2,3}.

The criteria that define a suspected case of reinfection follow Technical Note Number 52/2020 of the Ministry of Health⁴: “Individuals with two positive real-time RT-PCR results for the SARS-CoV-2 virus, with an interval equal to or greater than 90 days between the two episodes of respiratory infection, regardless of the clinical condition observed in the two episodes.”

Objective

This paper aims to report a suspected case of reinfection by COVID-19 on 3 occasions in a healthcare worker at a university hospital.

CASE REPORT

A nurse, started with symptoms in July 2020 as: headache, myalgia, fever, sore throat. Reported no contact with confirmed cases of COVID. She works at two different hospitals serving COVID patients, but always using personal protective equipment (PPE). She was accompanied at the hospital's occupational medicine service and had a nasal swab scheduled for the 5th day after the onset of symptoms, which were dry cough, anosmia, ageusia, sweating, myalgia and headache. The result of RT-PCR SARS-CoV-2 was detected. On the 14th day she still persisted with cough and sore throat and was kept away. Afterwards, she presented good clinical evolution and was discharged from outpatient follow-up completely asymptomatic. In November 2020, more than 4 months later, she developed a headache, runny nose, myalgia, sore throat, nasal obstruction, cough, fatigue, tiredness, nausea and

vomiting. She reported contact with a COVID positive friend, without PPE, about 14 days ago. She was instructed to recollect RT-PCR SARS-CoV-2, which was detected. On this occasion, a search for IgM and IgG antibodies to SARS-CoV-2 was also performed, the result of which was IgM 8.24 (reactive) and IgG 0.5 (non-reactive). She had a good clinical evolution and was discharged from the outpatient clinic 10 days after. Four months later the second diagnosis, she presented intense headache, myalgia, fever of 37.8 (which subsided with antipyretic), sore throat, cough, asthenia, and back pain and RT-PCR SARS-CoV-2 result was detected again. Serology for SARS-CoV-2 was again requested, and the result was: IgM 0.31 (non-reactive) and IgG (3.45) reagent. The Viral Panel was also requested, which included the search for: Influenza A subtypes H1N1 and H3N2, Influenza B, metapneumovirus, respiratory syncytial virus subtype A and B, Parainfluenza subtypes 1,2,3 and 4, Rhinovirus, Adenovirus, Bocavirus, Enterovirus, SARS-CoV-2, Coronavirus 229E, Coronavirus HKU-1, Coronavirus NL63, Coronavirus OC43, Bordetella pertussis, Bordetella parapertussis and Mycoplasma Pneumoniae, all not detected. She used antibiotic for suspected pneumonia and on the 5th day she no longer had fever, the chest tomography was normal. She presented good evolution. The patient had received 2 doses of CoronaVac – (Sinovac/ Butantan) in January 2021 and the second dose in February 2021. The third episode of suspected COVID symptoms started about 30 days after the second dose of COVID vaccine. The RT-PCR analysis of all samples was requested with the calculation of their cycles (CTs). The CTs of the three exams were: July 2020: 16.85 and 17.84; November 2020: 17.97 and

19.23; March 2021: CTs 35.17 and 35.18. Discussion: CT corresponds to the number of PCR cycles needed to start amplification. A CT less than 35 has been considered a detected virus, and greater than 40 has been considered a virus not detected. Between 35 and 40, confirmation is required. Although CTs are elevated, it is not possible to rule out the third episode of COVID-19 infection. Regarding the technique used to collect material for the 3 exams, it was exactly the same. Appropriate collection methods have been discussed by Petruzzi et al.⁵ where it is suggested to perform a nasopharyngeal smear sampling.

DISCUSSION

Unfortunately, genomic analysis was not available in hospital. Without genomic analysis it is difficult to confirm the evidence a variety of strains for COVID-19 in this case⁶. The literature report that the COVID-19 immune response is variable and patient-specific with respect to the development of antibodies and to antibody persistence in serum over time. Therefore, the evidence is still inadequate and more research is needed⁷. As more research about reinfection arise to better understand the mechanisms that drive it in we understand how reduce reinfection worldwide⁸. Contrary to what happens with many infectious diseases which generate antibodies and protect people from future episodes, this aspect is still not clear in relation to COVID-19. In addition to vaccination, the use of Personal Protective Equipment is essential for healthcare workers, even for those who have already had this disease.

REFERENCE

1. Song JY, Yun JG, Noh JY, Cheong HJ, Kim WJ. COVID-19 in South Korea – challenges of subclinical manifestations. *N Engl J Med*. 2020;382:1858-9.
2. Ye G, Pan Z, Pan Y, Deng Q, Chen L, Li J, et al. Clinical characteristics of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 reactivation. *J Infect*. 2020;80(5):e14-17.
3. Ravioli S, Ochsner H, Lindner G. Reactivation of COVID-19 pneumonia: a report of two cases. *J Infect*. 2020;81(2):e72-3.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. *Nota Técnica Nº 52/2020-CGPN/DEIDT/SVS/MS*. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2020.
5. Petruzzi G, De Virgilio A, Pichi B, Mazzola F, Zocchi J, Mercante G, et al. COVID-19: nasal and oropharyngeal swab. *Head Neck*. 2020;42(6):1303-4.
6. Islam MR, Hoque MN, Rahman MS, Alam ASMRU, Akther M, Puspo JA, et al. Genome-wide analysis of SARS-CoV-2 virus strains circulating worldwide implicates heterogeneity. *Sci Rep*. 2020;10(1):14004.
7. West J, Everden S, Nikitas N. A case of COVID-19 reinfection in the UK. *Clin Med (Lond)*. 2021;21(1):e52-3.
8. Selvaraj V, Herman K, Dapaah-Afryie K. Severe, symptomatic reinfection in a patient with COVID-19. *R I Med J (2013)*. 2020;103(10):24-6.

Received: Apr 3, 2022
Accepted: Nov 16, 2022

RECURRENT STOMAL VARICEAL BLEEDING IN CIRRHOSIS: MANAGEMENT WITH TRANSJUGULAR INTRAHEPATIC PORTOSYSTEMIC SHUNT AND EMBOLIZATION

Leandro Armani Scaffaro¹ , Maurício Farenzena¹ ,
Mario Reis Alvares-da-Silva^{2,3} 

INTRODUCTION

Gastrointestinal (GI) bleeding is a common complication of cirrhosis and portal hypertension. Most cases are secondary to gastro-esophageal variceal rupture, managed endoscopically¹. Stomal bleeding is rare and there's no standard therapy². We present a case of a cirrhotic patient with recurrent stomal hemorrhage successfully treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) and stomal varices embolization.

CASE REPORT

A 62 year-old male underwent rectal amputation plus definitive colostomy for rectal cancer in 2010. In 2016, he was diagnosed with liver cirrhosis. He remained asymptomatic until 2018, when presented episodes of GI bleeding, with hemodynamic instability, treated with terlipressin and blood transfusion. Abdominal computed tomography (CT) demonstrated cirrhosis signs (Figure 1a), and variceal veins surrounding the stoma (Figure 1b). Although he was a Child-Pugh A patient, MELD 13, and didn't present any decompensation after bleeding episodes, he wasn't considered surgical candidate for ostomy reversal, due to severe thrombocytopenia. On the other hand, cirrhosis and portal hypertension (PH) were expected to persist, and so GI bleeding were likely to relapse. The initial plan was to embolize stomal varices, but there was no splenorenal shunt to enable an access to them. TIPS was indicated to PH bleeding control. TIPS procedure was performed as standard protocol. Portography revealed significant inferior mesenteric vein varices confined to left colon and surrounding the stoma (Figure 2a). These varices were embolized with coils (Figure 2b). Portal pressures were 14 and 9 mmHg before and after TIPS delivery (Figure 3). The patient was discharged with bleeding control.

Clin Biomed Res. 2023;43(1):92-94

1 Unidade de Radiologia
Intervencionista, Hospital
de Clínicas de Porto Alegre.
Porto Alegre, RS, Brasil.

2 Divisão de Gastroenterologia e
Hepatologia, Hospital de Clínicas de
Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil.

3 Programa de Gastroenterologia
e Hepatologia, Universidade
Federal do Rio Grande do Sul.
Porto Alegre, RS, Brasil.

Corresponding author:

Leandro Armani Scaffaro
leandroscaffaro@yahoo.com.br
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350
90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.

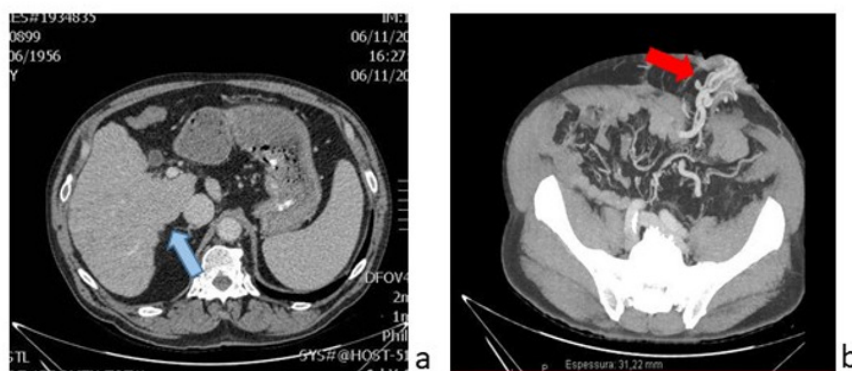


Figure 1: a: Computed tomography showing typical irregular and nodular hepatic contours compatible with cirrhosis; b: Calibrous variceal veins surrounding the stoma.



Figure 2: Digital subtraction venography after TIPS demonstrating variceal peri-stomal veins before (a) and after coil embolization (b).



Figure 3: Digital subtraction portography showing pervious 10 mm TIPS.

DISCUSSION

TIPS procedure is a well-established technique to PH control in uncontrolled gastroesophageal variceal bleeding. However, stomal varices are uncommon, rarely reported in the literature, and can be life threatening, with a high mortality³. There's no standard treatment for stomal bleeding, and treatment options include conservative, endoscopic, surgical or minimally invasive therapies^{4,5}. Surgical approach is usually not indicated because of poor clinical conditions and/or decompensation risk, as well as endoscopic therapies, which are related to a high risk of GI wall necrosis. TIPS, can be used to control acute and recurrent bleeding, effectively decreasing PH and allowing approach to the varices for embolization⁵. Currently, there are no clear evidence that PH stomal bleeding can be controlled

by TIPS, either alone or with variceal embolization. Similar case report was recently published, describing a case of stomal bleeding controlled after TIPS and cyanoacrylate embolization, instead of coils, but in that case varices were less calibrous than in the present case². The largest study published reported 8 cases and performed a systematic review of the literature, including 74 studies of 234 patients with stomal bleeding varices⁵. Authors concluded local therapy usually stops bleeding, albeit temporarily. Sclerotherapy is effective, but at the expense of unacceptable stomal damage. Decompressive therapy was required for secondary prophylaxis, including TIPS, surgical portosystemic shunts, and liver transplantation in selected cases. In conclusion, TIPS with embolization seems to be an interesting method of treating stomal varices, since they are minimal invasive procedures with rare complications.

REFERENCES

1. Franchis R; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015;63(3):743-52.
2. Tran-Harding K, Winkler M, Raissi D. Bleeding stomal varices in portal hypertension. *Radiol Case Rep*. 2018;13(2):356-60.
3. Lashley DB, Saxon RR, Fuchs EF, Chin DH, Lowe BA. Bleeding ileal conduit stomal varices: diagnosis and management using transjugular transhepatic angiography and embolization. *Urology*. 1997;50(4):612-4.
4. Naidu SG, Castle EP, Kriegshauser JS, Huettl EA. Direct percutaneous embolization of bleeding stomal varices. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010;33(1):201-4.
5. Spier BJ, Fayyad AA, Lucey MR, Johnson EA, Wojtowycz M, Rikkers L, et al. Bleeding stomal varices: case series and systematic review of literature. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(3):346-52.

Received: Jan 11, 2022

Accepted: Oct 31, 2022

FATORES ASSOCIADOS À EXPOSIÇÃO AO HIV EM USUÁRIOS DE ÁLCOOL

FACTORS ASSOCIATED WITH HIV EXPOSURE IN ALCOHOL USERS

Suelen S. Fernandes¹ , Daniela Benzano^{1,2} , Aline F. Paz¹ ,
Felipe Ornell^{1,2} , Felix H. P. Kessler^{1,2} , Jaqueline B. Schuch^{1,2} ,
Lisia von Diemen^{1,2} 

RESUMO

Introdução: A prevalência de HIV é maior em Porto Alegre comparada ao restante do país. O abuso de álcool afeta o juízo crítico, sendo associado a comportamentos de risco que podem levar à contaminação pelo HIV. Objetiva-se analisar fatores associados à exposição ao HIV em alcoolistas com práticas sexuais de risco comparando com aqueles que se previnem.

Métodos: Estudo transversal com 126 homens alcoolistas (HIV negativo), divididos em 2 grupos: Exposto Sexual (n = 42) e Pouco Exposto Sexual (n = 84), considerando uso de preservativo e número de parceiros sexuais.

Resultados: A maioria dos sujeitos do grupo Exposto Sexual era solteiro, sem ocupação laboral, com histórico de moradia de rua e de relação com profissional do sexo, apresentavam maior preocupação com infecção por HIV ($p < 0,05$).

Conclusão: Sugere-se o desenvolvimento e monitoramento de intervenções preventivas específicas, considerando as características do abuso de álcool e seu papel na transmissão do HIV.

Palavras-chave: HIV; Infecção sexualmente transmissível; Álcool; Adição; Transtorno por uso de álcool

ABSTRACT

Introduction: The HIV prevalence is higher in Porto Alegre compared to other capitals in Brazil. Alcohol abuse affects critical judgment, being associated with risky behaviors that can lead to HIV infection. Aim: To analyze factors associated with exposure to HIV in alcohol users, comparing those with risky sexual practices and those who use prevention methods.

Methods: Cross-sectional study with 126 male alcohol users (HIV negative), divided into 2 groups: Sexually Exposed (n = 42) and Less Sexually Exposed (n = 84), considering condom use and number of sexual partners.

Results: Most subjects in the Sexually Exposed group were single, without a job, with a history of homelessness and a relationship with a sexual worker, and were more concerned about HIV infection ($p < 0.05$).

Conclusion: The development and monitoring of specific preventive interventions is suggested, considering the characteristics of alcohol abuse and its role in HIV transmission.

Keywords: HIV; Sexually transmitted infection; Alcohol; Addiction; Alcohol use disorder

Clin Biomed Res. 2023;43(1):95-99

1 Centro de Pesquisa em Álcool e Drogas, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

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

Autor correspondente:

Lisia von Diemen
ldiemen@hcpa.edu.br
Centro de Pesquisa em Álcool e Drogas, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Rua Ramiro Barcelos, 2350
90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.

INTRODUÇÃO

Porto Alegre é a capital com maior número de casos de HIV, apresentando prevalência 3,3 vezes maior que o restante do país¹, especialmente em homens². Padrões problemáticos de uso de substâncias como álcool, crack, cocaína, e opióides estão associados ao HIV³. Embora o foco inicial das intervenções públicas tenha sido em usuários de drogas injetáveis, atualmente o risco vinculado ao uso de outras drogas foi reconhecido^{4,5}, sobretudo pela associação com comportamentos impulsivos⁶.

Cerca de 22 a 50% dos indivíduos com HIV apresentam histórico de abuso de álcool⁷⁻⁹. O abuso da substância reduz o senso de responsabilidade e aumenta os comportamentos de risco^{10,11}, como múltiplos parceiros sexuais e não uso de preservativo^{2,8,12}. Além disso, o consumo excessivo de álcool é duas vezes maior em homens⁸, que apresentam maiores intenções de sexo inseguro, níveis elevados de excitação sob efeito¹³⁻¹⁵, e maior busca por novos parceiros sexuais¹⁶. Contudo, estudos prévios com HIV têm investigado o abuso do álcool associado ao uso de outras substâncias, e não como a substância principal. Assim, faz-se necessário compreender as situações de vulnerabilidade e de risco de exposição ao HIV que esses usuários apresentam.

Considerando-se que o álcool é relacionado a comportamentos sexuais de risco, e que as condições de exposição mais descritas na literatura são número de parceiros sexuais e uso de preservativo¹⁷⁻²⁰, o presente estudo visa avaliar se outros comportamentos e características (como impulsividade, moradia e preocupação com transmissão) também estão associados à exposição ao HIV em homens com transtorno por uso de álcool (TUA).

MÉTODOS

Amostra

Estudo transversal com amostra de conveniência incluindo 126 homens diagnosticados com TUA que estiveram internados em uma unidade de desintoxicação de um hospital universitário de Porto Alegre entre 2017 e 2019. Os critérios de inclusão foram: idade acima de 18 anos, diagnóstico de TUA segundo critérios do DSM-IV e teste HIV negativo. Transtorno por uso de outras substâncias que não álcool (exceto tabaco) foi considerado critério de exclusão. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (2014-0249). Todos os participantes assinaram termo de consentimento para participação no estudo.

Informações sociodemográficas e de perfil de uso de substâncias foram coletadas através dos questionários sociodemográfico e do *Addiction Severity Index* (ASI-6). O *Barratt Impulsiveness*

Scale (BIS-11) compreende 30 perguntas utilizadas para avaliar sinais de impulsividade. Fatores de exposição ao HIV foram avaliados através do *Risk Assessment Battery* (RAB). As perguntas foram selecionadas com base nos comportamentos de risco sexual mais comumente descritos na literatura. As entrevistas foram conduzidas por estudantes da área da saúde treinados. Amostras de sangue para diagnóstico de HIV foram coletadas nas primeiras 24 horas de internação. A presença de anticorpos anti-HIV foi analisada no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, através do método ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*).

Análise estatística

A amostra foi dividida em 2 grupos: Expostos sexuais (n = 42) e Pouco Expostos Sexuais (n = 84), levando em consideração as práticas mais comuns associadas ao risco para HIV¹⁷. O grupo dos Expostos Sexuais não fizeram uso de preservativo com frequência (últimos 6 meses) apresentaram mais de um parceiro sexual (últimos 12 meses). O grupo Pouco Expostos Sexuais possui pelo menos uma prática de prevenção, seja o uso frequente de preservativo ou parceiro fixo. Fatores previamente associados a comportamentos sexuais de risco em outros estudos¹⁸⁻²⁰ foram comparados entre estes dois grupos, incluindo aspectos relacionados a relações sexuais, uso de substâncias, situação de rua e impulsividade. Variáveis quantitativas foram descritas pela média e desvio padrão e comparadas pelo teste t de Student para amostras independentes. Variáveis categóricas foram descritas por frequências e percentuais e associadas através do teste de Qui-quadrado com correção de Yates ou teste Exato de Fisher. O tamanho amostral do presente estudo é suficiente para detectar uma diferença entre os grupos de 25 pontos percentuais, com um alfa = 0,05 e um poder de 88,8%. Para significância estatística foi considerado $p < 0,05$.

RESULTADOS

Idade, cor da pele, escolaridade e anos de uso regular de álcool foram similares entre os grupos ($p > 0,05$). Grande parte do grupo Expostos Sexuais encontra-se sem ocupação laboral ($p = 0,031$), já passou por abrigos para moradores de rua pelo menos uma vez na vida ($p = 0,036$) e é solteiro ($p = 0,027$, Tabela 1). Além disso, este grupo demonstrou maior preocupação com contaminação ($p = 0,001$) e transmissão ($p < 0,001$) do HIV. Dentre as práticas de risco analisadas, observamos que esses indivíduos também apresentaram histórico de relação sexual com profissional do sexo ($p = 0,002$).

No entanto, outras práticas de risco não apresentaram relação com exposição ao HIV (Tabela 2).

Tabela 1: Análise de dados sociodemográficos entre os grupos Exposto e Não Exposto.

	Expostos Sexuais	Pouco Expostos Sexuais	Estatística do teste	Valor de p
Idade[#]	51,1 ± 7,4	51,5 ± 8,7	-0,26	0,793
Cor da pele (brancos)[*]	28 (66,7)	48 (57,1)	0,70	0,403
Escolaridade[*]				
Até ensino fundamental completo	22 (53,7)	49 (59,8)		
Até ensino médio completo	9 (22,0)	23 (28,0)	3,07	0,216
Até ensino superior completo	10 (24,4)	10 (12,2)		
Situação emprego[*]				
Com ocupação	11 (27,5)	40 (47,6)		
Sem ocupação	19 (47,5) ^{2,5}	21 (25)	6,98 ^{2,1}	0,031
Aposentado	10 (25,0)	23 (27,4)		
Status civil[*]				
Casado	8 (19)	34 (40,5)	4,86	0,027
Solteiro	34 (81)	50 (59,5)		
Frequentou abrigo para moradores alguma vez na vida[*]	16 (47,1)	18 (24,7)	4,39	0,036
Histórico policial/legal[*]	12 (30,0)	22 (26,8)	0,02	0,879
Anos de uso de álcool (regular ou > 5 doses)[#]	25,7 ± 12,6	23,7 ± 13,2	0,77	0,443

[#] Média ± desvio padrão, teste t de Student; ^{*} Frequência absoluta (%), teste de Qui-quadrado com correção de Yates ou teste Exato de Fisher. Os valores sobrescritos (^{2,1} e ^{2,5} em situação emprego) indicam resíduos ajustados padronizados com frequência maior do esperado.

Tabela 2: Fatores de risco associados à exposição ao HIV.

	Expostos Sexuais	Pouco Expostos Sexuais	Estatística do teste	Valor de p
Preocupação com contaminação[*]	20 (47,6)	14 (16,9%)	11,81	0,001
Preocupação com transmissão[*]	25 (59,5)	21 (25,0%)	12,95	< 0,001
Primeira relação sexual (antes dos 16 anos)[*]	30 (71,4)	60 (73,2%)	0,01	0,999
Histórico de abuso sexual[*]	5 (14,7%)	10 (13,2%)	0,01	0,999
Práticas de risco a partir de 1980[*]				
Transfusão de sangue	6 (14,3)	15 (17,9)	0,06	0,800
Relação sexual c/ parceiro masculino sem preservativo	4 (9,5)	9 (10,7)	0,01	0,999
Relação sexual c/ parceiro feminino sem preservativo	39 (92,9)	71 (84,5)	1,08	0,298
Relação sexual c/ profissional de sexo	30 (71,4)	34 (40,5)	9,53	0,002
Uso de droga injetável	3 (7,1)	4 (4,8)	-	0,685
Parceiro sexual c/ uso de droga injetável	7 (16,7)	5 (6)	-	0,103
Sexo c/ mais de um parceiro ao mesmo tempo	16 (38,1)	24 (26,8)	0,77	0,379
Impulsividade (escores totais)[#]	69,8 ± 10,4	69,3 ± 10,8	0,26	0,797

[#] Média ± desvio padrão, teste t de Student; ^{*} Frequência absoluta (%), teste de Qui-quadrado com correção de Yates ou teste Exato de Fisher. Valores sobrescritos indicam resíduos ajustados padronizados com frequência maior do esperado. Os escores totais de impulsividade foram calculados incluindo todas as respostas nas 30 questões do questionário BIS-11.

DISCUSSÃO

O abuso de álcool e seu papel na transmissão do HIV está relacionado aos efeitos da substância na tomada de decisões, que levam a comportamentos sexuais com maior risco de contaminação¹⁸. O presente estudo demonstrou que algumas características e comportamentos estão associados a maior exposição ao HIV em alcoolistas, como estado civil, situação laboral, situação de moradia, relação com profissional do sexo e preocupação com contaminação e transmissão.

A maior parte dos homens do grupo Exposto Sexual estão solteiros. O abuso de álcool pode interferir na habilidade de manter um relacionamento estável²¹, aumentando o número de parceiros sexuais. Além disso, observa-se uma maior prevalência de relações com profissionais do sexo neste grupo. Resultado semelhante foi visto por Chen et al.²², que observou associação entre prática de sexo anal após ingestão de álcool e maior risco para infecção por HIV nessa população.

Ainda, homens do grupo Exposto Sexual encontram-se sem ocupação laboral e frequentaram abrigos para moradores de rua pelo menos uma vez na vida. Hipotetiza-se que indivíduos com emprego e moradia estável têm maior acesso à saúde básica, informações de prevenção e frequentemente fazem testagem para HIV^{23,24}. Ademais, indivíduos com passagem por abrigos para moradores de rua apresentam maior prevalência de infecção pelo vírus em comparação a população brasileira masculina²⁵. Estes indivíduos denotam dificuldade de acesso a serviços básicos devido à discriminação, e abusam de substâncias como forma de suportar as adversidades nas ruas²⁶.

O grupo Exposto Sexual apresentou maior preocupação com contaminação e transmissão do vírus, contudo, os comportamentos de risco permanecem, perpetuando-se pela dificuldade no controle de impulsos sob efeito de psicoativos. Segundo o modelo de miopia do álcool²⁷, o uso

da substância restringe a capacidade cognitiva na tomada de decisão. Assim, indivíduos alcoolizados tendem a não perceber indícios de risco sexual^{18,28}. Além disso, não ter preservativo à mão ou não lembrar de utilizá-lo podem elucidar este achado²⁹.

Nosso estudo possui limitações. A amostra é composta apenas por homens, internados com quadro grave de dependência do álcool, todos da mesma unidade de internação. As associações encontradas podem não representar populações como usuários de outras substâncias, ou mulheres dependentes químicas. Além disso, embora o estudo tenha como foco principal o status atual ou mais recente de exposição ao HIV, mudanças relacionadas a comportamentos de risco podem modificar o grau de exposição dos usuários de álcool ao longo do tempo. O tamanho amostral reduzido em algumas análises pode subestimar possíveis associações.

Iniciativas como distribuição de preservativos, profilaxia e testagem gratuita foram implementadas a fim de conter o avanço do vírus. Entretanto, tem pouco impacto devido à tomada de decisão prejudicada em alcoolistas. Políticas públicas relacionadas a minimizar o consumo abusivo de álcool devem avançar, destacando as graves consequências associadas, inclusive em outros aspectos como acidentes e violências.

Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – [código de financiamento 001], e do Fundo de Apoio à Pesquisa e Eventos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA) [nº 2014-0249].

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. *Boletim Epidemiológico HIV/Aids 2020*. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2020.
2. Knauth DR, Hentges B, Macedo JL, Pilecco FB, Teixeira LB, Leal AF. O diagnóstico do HIV/aids em homens heterossexuais: a surpresa permanece mesmo após mais de 30 anos de epidemia. *Cad Saude Publica*. 2020;36(6):e00170118.
3. Centers for Disease Control and Prevention. *HIV and substance use* [Internet]. Atlanta: CDC; 2021 [citado em 14 abr 2023]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/hiv/basics/hiv-transmission/substance-use.html>
4. Liu Y, Vermund SH. Non-injecting drug users, epidemiology of HIV/AIDS. In: Hope TJ, Richman DD, Stevenson M, editores. *Encyclopedia of AIDS*. New York: Springer; 2017. p. 15309.
5. Kipp AM, Desruisseau AJ, Qian HZ. Non-injection drug use and HIV disease progression in the era of combination antiretroviral therapy. *J Subst Abuse Treat*. 2011;40(4):386-96.
6. Kozak K, Lucatch AM, Lowe DJE, Balodis IM, MacKillop J, George TP. The neurobiology of impulsivity and substance use disorders: implications for treatment. *Ann N Y Acad Sci*. 2019;1451(1):71-91.
7. Duko B, Ayalew M, Ayano G. The prevalence of alcohol use disorders among people living with HIV/AIDS: a systematic review and meta-analysis. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2019;14(1):52.
8. Berry MS, Johnson MW. Does being drunk or high cause HIV sexual risk behavior? A systematic review of drug

- administration studies. *Pharmacol Biochem Behav.* 2018;164:125-38.
9. Rehm J, Shield KD, Jonarchi N, Shuper PA. Alcohol consumption and the intention to engage in unprotected sex: systematic review and meta-analysis of experimental studies. *Addiction.* 2012;107(1):51-9.
 10. Rehm J, Probst C, Shield KD, Shuper PA. Does alcohol use have a causal effect on HIV incidence and disease progression? A review of the literature and a modeling strategy for quantifying the effect. *Popul Heal Metr.* 2017;15:4.
 11. Silva CM, Mendoza-Sassi RA, Mota LD, Nader MM, Martinez AMB. Alcohol use disorders among people living with HIV/AIDS in Southern Brazil: prevalence, risk factors and biological markers outcomes. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):263.
 12. Nkosi S, Rich EP, Morojele NK. Alcohol use, sexual relationship power, and unprotected sex among patrons in bars and taverns in rural areas of North West province, South Africa. *AIDS Behav.* 2014;18(11):2230-9.
 13. Wolle CC, Sanches M, Zilberman ML, Caetano R, Zaleski M, Laranjeira RR, et al. Differences in drinking patterns between men and women in Brazil. *Braz J Psychiatry.* 2011;33(4):367-73.
 14. Davis KC, Hendershot CS, George WH, Norris J, Heiman JR. Alcohol's effects on sexual decision making: an integration of alcohol myopia and individual differences. *J Stud Alcohol Drugs.* 2007;68(6):843-51.
 15. Prause N, Staley C, Finn P. The effects of acute ethanol consumption on sexual response and sexual risk-taking intent. *Arch Sex Behav.* 2011;40(2):373-84.
 16. Scott-Sheldon LAJ, Carey KB, Cunningham K, Johnson BT, Carey MP. Alcohol use predicts sexual decision-making: a systematic review and meta-analysis of the experimental literature. *AIDS Behav.* 2016;20(Suppl 1):S19-39.
 17. Carlos S, Lopez-Del Burgo C, Burgueño E, Martinez-Gonzalez MA, Osorio A, Ndarabu A, et al. Male condom use, multiple sexual partners and HIV: a prospective case-control study in Kinshasa (DRC). *AIDS Care.* 2017;29(6):772-81.
 18. Semple SJ, Pitpitan EV, Pines HA, Harvey-Vera A, Martinez G, Rangel MG, et al. Hazardous alcohol consumption moderates the relationship between safer sex maintenance strategies and condomless sex with clients among female sex workers in Mexico. *Health Educ Behav.* 2020;47(1):14-23.
 19. Goar SG, Audu MD, Agbir MT, Docholson E. Prevalence and socio-demographic correlates of alcohol use disorders among HIV patients. *Afr J Drug Alcohol Stud.* 2011;10(1):41-7.
 20. Martins SS, Tavares H, Lobo DSS, Galetti AM, Gentil V. Pathological gambling, gender, and risk-taking behaviors. *Addict Behav.* 2004;29(6):1231-5.
 21. Reczek C, Pudrovskaya T, Carr D, Thomeer MB, Umberson D. Marital histories and heavy alcohol use among older adults. *J Health Soc Behav.* 2016;57(1):77-96.
 22. Chen EP, Yin HL, Gu J, Wang XW, Zou HC, Meng XJ. [HIV infection and associated factors of male sex workers among men who have sex with men]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2020;41(10):1697-702.
 23. Collins SE. Associations between socioeconomic factors and alcohol outcomes. *Alcohol Res.* 2016;38(1):83-94.
 24. Maulsby CH, Ratnayake A, Hesson D, Mugavero MJ, Latkin CA. A scoping review of employment and HIV. *AIDS Behav.* 2020;24(10):2942-55.
 25. Brunini SM, Barros CVL, Guimarães RA, Galdino H Jr, Rezza G, Santos JR, et al. HIV infection, high-risk behaviors and substance use in homeless men sheltered in therapeutic communities in Central Brazil. *Int J STD AIDS.* 2018;29(11):1084-8.
 26. Hino P, Santos JO, Rosa AS. People living on the street from the health point of view. *Rev Bras Enferm.* 2018;71(Suppl 1):684-92.
 27. Steele CM, Josephs RA. Alcohol myopia. Its prized and dangerous effects. *Am Psychol.* 1990;45(8):921-33.
 28. Cunha CB, Boni RB, Guimarães MR, Yanavich C, Veloso VG, Moreira RI, et al. Unprotected sex among men who have sex with men living with HIV in Brazil: a cross-sectional study in Rio de Janeiro. *BMC Public Health.* 2014;14:379.
 29. Nogueira FJS, Saraiva AKM, Ribeiro MS, Freitas NM, Callou Filho CR, Mesquita CAM. Prevenção, risco e desejo: estudo acerca do não uso de preservativos. *Rev Bras Promoç Saude.* 2018;31(1):1-8.

Recebido: 9 maio, 2022

Aceito: 14 nov, 2022