

ANÁLISE DAS SOLICITAÇÕES DE MEDICAMENTOS NÃO PADRONIZADOS DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO TERCIÁRIO

ANALYSIS OF REQUESTS FOR NON-STANDARD MEDICINES FROM A TERTIARY UNIVERSITY HOSPITAL

Tiago Arantes¹ , Dayane Tavares Rodrigues dos Santos¹ ,
Leonardo Jun Otuyama² , Andrea Cassia Pereira Sforsin¹ ,
Maria Alice Pimentel Falcão¹ , Fabíola Amargos Defácio¹ ,
Vanusa Barbosa Pinto¹ 

RESUMO

Introdução: O uso extensivo de medicamentos não padronizados causa aumento de custos em saúde, além de potencial redução de segurança e uso racional de medicamentos. A Comissão de Farmácia e Terapêutica orienta a prescrição de medicamentos, por meio da avaliação e seleção de medicamentos a serem incluídos no formulário de medicamentos padronizados, com base nas melhores evidências científicas disponíveis e no perfil dos pacientes locais, promovendo o uso racional de medicamentos. O objetivo deste trabalho foi analisar as solicitações de fornecimento de medicamentos não padronizados na instituição.

Métodos: Trata-se de um estudo observacional e descritivo onde foram analisadas as solicitações de medicamentos não padronizados realizadas entre fevereiro de 2016 e dezembro de 2021, identificando os medicamentos envolvidos e seus respectivos custos.

Resultados: Foram realizadas 203 solicitações no período, sendo 174 incluídas no estudo. Os medicamentos que tiveram mais solicitações foram o rituximabe (41), a imunoglobulina humana (31), o sucralfato (23), a nitazoxanida (12) e o eltrombopague (7). As solicitações com maior custo foram as de imunoglobulina humana (US\$ 799,702.38), rituximabe (US\$ 717,320.26), eltrombopague (US\$ 281,062.50), ruxolitinibe (US\$ 167,867.46) e bortezomibe (US\$ 149,033.52). As principais clínicas que solicitaram medicamentos não padronizado foram a neurologia (47), a hematologia (30), as moléstias infecciosas e parasitárias (17), e a anestesiologia (12). As solicitações de maior custo foram realizadas pela neurologia (US\$ 145,519.08), hematologia (US\$ 120,980.25), transplante de medula óssea (US\$ 51,635.11) e dermatologia (US\$ 44,813.40).

Conclusão: O estudo demonstrou que há um fluxo estruturado de solicitação de medicamentos não padronizados na instituição, sendo uma importante ferramenta de gerenciamento dessas solicitações, evitando a aquisição desnecessária de itens que não compõem o elenco terapêutico do hospital.

Palavras-chave: *Prescrição de medicamentos; Serviço de farmácia hospitalar; Assistência farmacêutica; Farmacoeconomia; Acesso a medicamentos e tecnologia em saúde; Comitê de farmácia e terapêutica*

ABSTRACT

Introduction: Widespread use of non-formulary drugs (NFD) increases cost and may reduce safety and rational use of medicines. The Pharmacy and Therapeutics Committee provides guidance on drug prescription by evaluating and selecting medications to be included in a hospital's formulary based on best scientific evidence available and local patients' profile, promoting rational use of medicines. The objective of this study was to assess non-formulary drugs prescriptions at a tertiary hospital.

Clin Biomed Res. 2023;43(2):100-108

1 Divisão de Farmácia, Instituto Central, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

2 Departamento de Hematologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

Autor correspondente:

Tiago Arantes
drtiagoarantes@hotmail.com
Divisão de Farmácia, Instituto Central, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo
Av. Doutor Enéas Carvalho de Aguiar, 155, 8º andar
05403-000, São Paulo, SP, Brasil.

Methods: This was a retrospective study. NFD prescribed and its associated costs were assessed through NFD request forms received from February 2016 to December 2021.

Results: A total of 203 NFD request forms were received, from which 174 were included in this study. The most frequently prescribed NFD included rituximab (n = 41), immunoglobulin (31), sucralfate (23), nitazoxanide (12), and eltrombopag (7), with the highest costs being with immunoglobulin (US\$ 799,702.38), rituximab (US\$ 717,320.26), eltrombopag (US\$ 281,062.50), ruxolitinib (US\$ 167,867.46), and bortezomib (US\$ 149,033.52). The most frequent requesting specialties were neurology (n = 47), hematology (30), infectious disease (17) and anesthesiology (12), and highest costs requests were from neurology (US\$ 145,519.08), hematology (US\$ 120,980.25), bone marrow transplant unit (US\$ 51,635.11), and dermatology (US\$ 44,813.40).

Conclusion: This study showed that a structured request flow for NFD prescription is a critical procedure in order to better manage drug prescription within the hospital, promoting rational use of medicines and preventing unnecessary spending with drugs for which the clinical indication may be covered by a drug already in the hospital's formulary.

Keywords: *Drug prescriptions; Hospital pharmacy service; Pharmaceutical services; Pharmaceutical economics; Access to medical products and health technologies; Pharmacy and therapeutics committee*

INTRODUÇÃO

Os custos relacionados à aquisição de medicamentos representam uma significativa parcela dos gastos orçamentários em serviços e instituições de saúde, para países em desenvolvimento, esses gastos correspondem entre 20% e 40% do orçamento da saúde¹.

O processo de aquisição de medicamentos constitui uma das atividades primordiais do ciclo da assistência farmacêutica e consiste nos procedimentos relativos à compra e fornecimento regular destes itens². Considerando a relevância do medicamento, foco de intensa incorporação de tecnologia, a sistematização do processo de seleção e padronização torna-se uma importante estratégia a ser adotada, para que o uso desse insumo seja utilizado de forma benéfica à saúde³. A padronização dos medicamentos no ambiente hospitalar também visa disciplinar o processo de prescrição nos serviços de saúde, uniformizar a terapêutica e racionalizar o número de itens disponíveis no elenco terapêutico⁴.

A incorporação de medicamentos ao elenco de um hospital deve considerar aspectos como: epidemiologia da instituição, o nível de assistência, a segurança e eficácia do medicamento, o nível de evidência da tecnologia e o impacto econômico. Para que a seleção ocorra de forma adequada alguns requisitos são necessários, como a implementação de uma Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), cuja responsabilidade é conduzir este processo⁵⁻⁷.

A CFT é definida como uma instância colegiada, de caráter consultivo e deliberativo, que tem por objetivo selecionar medicamentos a serem utilizados no sistema da saúde, assessorar a diretoria clínica na formulação de diretrizes para seleção, padronização, prescrição, aquisição, distribuição e uso de medicamentos nas instituições da saúde⁸. Também é responsável por selecionar medicamentos segundo critérios técnicos,

de acordo com a epidemiologia do serviço de saúde, proporcionando cobertura às necessidades terapêuticas dos pacientes acompanhados⁹.

Entretanto, mesmo nas instituições que possuem uma CFT estruturadas, pode ser necessária a utilização de medicamentos não padronizados (MNP) ou utilizar itens padronizados em indicações *off-label*, principalmente em hospitais universitários, devido à complexidade e raridade dos casos atendidos. Outros motivos de solicitação é que determinado medicamento pode ser a única opção terapêutica disponível para o tratamento de determinada doença, ou devido a refratariedade das alternativas terapêuticas padronizadas¹⁰.

Na prescrição de itens não padronizados, frequentemente constam medicamentos de uso *off-label*. O uso *off-label* é definido como a prescrição de um medicamento ou produto correto para indicações, doenças ou pacientes fora das indicações aprovadas em bula pela autoridade reguladora competente ou utilizadas em populações não estudadas ou, ainda, utilizando vias de administração e dosagem não aprovadas¹⁰⁻¹².

A prescrição *off-label* faz parte da prática médica e pode ser essencial para atender casos especiais, de responsabilidade integral do prescritor, porém muitas vezes constitui a única opção terapêutica, entretanto deve ser apoiada por evidências científicas¹³. Estas prescrições são baseadas no conceito de que as agências oficiais não regulam a prática da medicina e os médicos têm a liberdade de decidir as terapias que consideram mais benéficas aos pacientes¹⁴.

Para atender as solicitações de MNPs os hospitais devem estabelecer procedimentos norteando este processo, considerando as evidências científicas sobre o medicamento, opções disponíveis com melhor custo-benefício ou medicamentos padronizados cuja indicação contemple a solicitada¹⁵. Neste contexto, os Centros de Informação sobre Medicamentos (CIMs) são fundamentais, pois auxiliam a tomada de decisão

fornecendo informações objetivas, imparciais e imunes a pressões políticas e econômicas, utilizando fontes de informações reconhecidas internacionalmente¹⁶.

Além disso, a reserva econômica para a aquisição de medicamentos deve ser bem administrada, visto que a compra de MNP pode onerar as instituições. O uso desses medicamentos muitas vezes torna-se necessário, porém, nota-se um grande aumento na requisição desses itens, comprometendo cada vez mais uma parcela do orçamento¹⁵.

Considerando o impacto financeiro dos medicamentos nas instituições de saúde e a necessidade de racionalização de uso desse importante insumo, foi elaborado este trabalho, com o objetivo de analisar o perfil das solicitações realizadas de medicamentos não padronizados no hospital.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional descritivo onde foram analisadas todas as solicitações de fornecimento de medicamentos não padronizados, ou com indicação em desacordo com a padronização, realizadas no Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICHC-FMUSP), no período entre fevereiro de 2016 e dezembro de 2021. O ICHC-FMUSP é um hospital geral, público, universitário e terciário, com 918 leitos instalados, sendo 104 de terapia intensiva, conta com 33 especialidades médicas e atende a pacientes de alta complexidade e com doenças raras provenientes de todas as regiões do Brasil.

O fluxo de solicitação de MNPs foi sistematizado em fevereiro de 2016. Na etapa inicial o médico realiza o preenchimento do impresso específico de MNP, e encaminha ao setor de Farmácia Clínica. Nesta segunda etapa, o farmacêutico clínico realiza a triagem da solicitação, observando a identificação do paciente, unidade clínica e médico solicitante, medicamento, posologia e tratamentos prévios realizados. Caso o impresso esteja preenchido corretamente, é encaminhado ao CIM da Divisão de Farmácia, onde é realizada a busca de evidências científicas que embasem a indicação, elaborado o parecer técnico científico (PTC) pautado na metodologia PICO (*population, intervention, controls e outcomes*), e a solicitação junto com o PTC retorna ao setor de Farmácia Clínica.

Por sua vez, o farmacêutico clínico emite um parecer técnico considerando as evidências científicas da terapia requisitada, a condição clínica do paciente e o custo do tratamento, podendo ser favorável ou contrário à aquisição. Após elaboração do parecer, a documentação é encaminhada à Diretoria Executiva e Diretoria de Corpo Clínico do ICHC-FMUSP, que irá se manifestar ao parecer elaborado pela Farmácia Clínica. Após a finalização desta etapa, é encaminhada

a resposta ao médico solicitante. Caso seja aprovada a solicitação, a Divisão de Farmácia providencia a aquisição e o fornecimento do medicamento.

Após a finalização da tramitação do processo, a documentação que é composta pelo impresso de solicitação de MNP e pelo PTC fica arquivada no setor de Farmácia Clínica, que também registra em uma planilha de Excel as informações mais relevantes para facilitar a rastreabilidade da requisição, que contém o nome do paciente, número de registro no HCFMUSP, clínica solicitante, data do recebimento da solicitação, nome do medicamento, indicação de uso e o desfecho da solicitação que pode ser a sua aprovação ou reprovação.

Para calcular os valores dos tratamentos solicitados, que integra o PTC, o CIM utiliza como base o preço estabelecido pela Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos (CMED) vigente na data da solicitação. Como os valores dos tratamentos no estudo foram expressos em dólares americanos, foi considerada a taxa de câmbio de 01/12/2021, onde cada US\$ 1.00 dólar americano correspondeu a R\$ 5,6162 reais brasileiros.

Foram incluídas no estudo as solicitações de MNP realizadas entre 2016 e 2021 e excluídas as solicitações de pacientes que foram transferidos antes da finalização da análise, as solicitações cujos médicos requereram a interrupção da tramitação da solicitação por não considerar mais pertinente e as solicitações que tiveram seu recebimento protocoladas no setor de Farmácia Clínica e registradas na planilha de Excel, porém os impressos de solicitação de MNP não foram localizados. Os resultados foram tabulados e estão apresentados em porcentagens.

O projeto de pesquisa CAAE nº 54102321.5.0000.0068 foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesq – HCFMUSP).

RESULTADOS

Durante o período analisado foram protocoladas no setor de Farmácia Clínica 203 solicitações de MNP, sendo incluídas no estudo 174 e excluídas 29 solicitações, das quais 15 requisições não tiveram o impresso de solicitação localizado no arquivo da Farmácia Clínica e 14 solicitações foram excluídas, pois os processos foram interrompidos a pedido da clínica requisitante.

Referente a submissão das requisições, em 2016 foram recebidas 10 solicitações (5,75%), em 2017 foram 13 (7,47%), em 2018 foram 32 (18,39%), em 2019 foram 59 (33,91%), em 2020 foram 28 (16,09%) e em 2021 foram recebidas 32 solicitações (18,39%). Quanto a origem do paciente, 87 estavam em internados em enfermarias, 43 em leitos de

terapia intensiva, 40 em seguimento ambulatorial e 4 internados em leitos de pronto atendimento (Tabela 1). As solicitações analisadas de MNPs (174) foram preenchidas por vinte e duas especialidades e envolveram 41 medicamentos diferentes.

Os itens com maior número de solicitações foram: rituximabe (41), imunoglobulina humana (31), sucralfato (23), nitazoxanida (12), eltrombopague (7), sirolimo (6) e levetiracetam (6), conforme consta na Tabela 2.

Os tratamentos solicitados com maior custo envolveram imunoglobulina humana (US\$ 142,392.08), rituximabe (US\$ 127,723.42), eltrombopague (US\$ 50,044.96), ruxolitinibe (US\$ 29,889.87), bortezomibe (US\$ 26,536.36), sirolimo (US\$ 21,065.35) e plerixafor (US\$ 11,632.29).

Dentre as unidades clínicas que solicitaram MNP, a neurologia foi responsável por 47 solicitações, a hematologia 30, as moléstias infecciosas e parasitárias 17, a anestesiologia 12, o transplante de células-tronco hematopoiéticas 11, a dermatologia 8, a gastroenterologia 8, a clínica médica 7, o transplante de fígado 6 e demais unidades totalizaram 28 solicitações (Tabela 3).

Das 174 solicitações avaliadas, 166 (95,40%) foram autorizadas, 7 (4,02%) não foram autorizadas

e 1 (0,58%) solicitação foi autorizada desde que o custo de aquisição do medicamento fosse integralmente assumido pela clínica solicitante (Tabela 4). Considerando os valores das solicitações, as requisições aprovadas apresentaram um valor estimado de US\$ 375,011.10 (84,29%), as não autorizadas US\$ 53,785.70 (12,09%) e a solicitação autorizada parcialmente de US\$ 16,129.68 (3,62%). Considerando o ano da implementação do fluxo de MNP e o último período avaliado, houve um aumento médio de gasto nas aquisições de 638%, aumentando de US\$ 20,708.03 (2016) para US\$ 132,287.66 (2021). Analisando a representatividade do total gasto com medicamento no ICHC, nesse mesmo período, verificou-se o aumento de 38,5%, sendo que em 2016 foram gastos US\$ 10,554,745.08 e em 2021 foram US\$ 14,628,600.68. Durante o período do estudo, o ICHC teve um gasto total de US\$ 73,653,991.56 em medicamentos, sendo que as solicitações de MNP totalizaram US\$ 444,926.48, representando 0,60% do total de gastos com medicamentos.

As principais indicações de uso dos medicamentos registrados no impresso de MNP pela equipe médica para justificar a solicitação de fornecimento do medicamento estão descritos na Tabela 5.

Tabela 1: Caracterização dos pacientes, ano e origem das solicitações e desfechos das requisições de fornecimento de medicamentos não padronizados.

Sexo	N	%
Feminino	100	57,47
Masculino	74	42,53
Faixa etária	N	%
0 a 12	23	13,22
13 a 19	10	5,75
20 a 29	37	21,26
30 a 39	33	18,97
40 a 49	21	12,07
50 a 59	28	16,09
60 a 69	11	6,32
70 a 79	6	3,45
80 a 99	5	2,87
Ano da solicitação	N	%
2016	10	5,75
2017	13	7,47
2018	32	18,39
2019	59	33,91
2020	28	16,09
2021	32	18,39
Origem da solicitação	N	%
Enfermaria	87	50,00
Unidade de terapia intensiva	43	24,71
Ambulatório	40	22,99
Pronto socorro	4	2,30

Tabela 2: Distribuição da frequência dos principais medicamentos não padronizados solicitados do ICHC-FMUSP, São Paulo, 2016-2021.

Medicamento	US\$	R\$	N	%
Rituximabe	127,723.42	717.320,26	41	23,55
Imunoglobulina humana	142,392.08	799.702,38	31	17,81
Sucralfato	466.98	2.622,68	23	13,21
Nitazoxanida	639.59	3.592,09	12	6,89
Eltrombopague	50,044.96	281.062,50	7	4,02
Sirolimo	21,065.35	118.307,22	6	3,44
Levetiracetam	355.38	1.995,90	6	3,44
Lacosamida	2,814.21	15.805,19	4	2,30
Bortezomibe	26,536.36	149.033,52	3	1,72
Budesonida	1,440.80	8.091,84	3	1,72
Plerixafor	11,632.29	65.329,24	2	1,14
Infliximabe	4,740.43	26.623,20	2	1,14
Etanercepte	2,927.68	16.442,46	2	1,14
Milrinona	1,397.54	7.848,86	2	1,14
Bupremorfina	320.45	1.799,70	2	1,14
Sotalol	144.15	809,55	2	1,14
Racecadotril	59.88	336,29	2	1,14
Ruxolitinibe	29,889.87	167.867,46	1	0,58
Natalizumabe	9,485.52	53.272,56	1	0,58
Romiplostin	5,924.75	33.274,56	1	0,58
Tacrolimus	1,621.74	9.108,04	1	0,58
Somatropina	579.00	3.251,80	1	0,58
Dexmedetomidina	462.40	2.596,95	1	0,58
Letrozol	457.02	2.566,74	1	0,58
Canabidiol	418.52	2.350,50	1	0,58
Toxina botulínica	298.33	1.675,48	1	0,58
Clonidina	277.60	1.559,04	1	0,58
Tamoxifeno	236.17	1.326,36	1	0,58
Rivaroxabana	181.74	1.020,70	1	0,58

Tabela 3: Relação das unidades clínicas, número de solicitações realizadas e valores dos tratamentos solicitados + e real do ICHC-FMUSP, São Paulo, 2016-2021.

Unidade clínica	N	%	US\$	R\$
Neurologia	47	27,01	145,519.08	817.264,22
Hematologia	30	17,24	120,980.25	679.449,23
Transplante de medula óssea	11	6,32	51,635.11	289.993,10
Dermatologia	8	4,59	44,813.40	251.681,04
Moléstias infecciosas e parasitárias	17	9,77	32,755.85	183.963,43
Reumatologia	3	1,72	17,234.68	96.793,40
Clínica médica	7	4,02	8,250.51	46.336,49
Anestesiologia	12	6,90	6,697.05	37.611,95
Obstetrícia	4	2,30	4,917.74	27.619,02
Transplante de fígado	6	3,45	4,498.47	25.264,30
Gastroenterologia	8	4,59	3,371.41	18.934,53
Imunologia	2	1,15	1,903.03	10.687,79
Geriatría	2	1,15	600.41	3.372,04
Cuidados paliativos	3	1,72	482.38	2.709,15
Endocrinologia e metabologia	1	0,58	457.02	2.566,74
Coloproctologia	2	1,15	288.70	1.621,38

Continua...

Tabela 3: Continuação.

Unidade clínica	N	%	US\$	R\$
Nefrologia	2	1,15	216.95	1.218,42
Clínica médica de emergência	4	2,30	180.63	1.014,48
Transplante renal	2	1,15	63.58	357,09
Cirurgia bariátrica e metabólica	1	0,58	42.82	240,48
Cardiologia	1	0,58	6.27	35,22
Pneumologia	1	0,58	11.14	62,59
Total	174	100,00	444,926.48	2.498.796,09

Tabela 4: Custo das solicitações de medicamentos não padronizados do Instituto Central – HCFMUSP, São Paulo, 2016-2021.

Desfecho das requisições	N	%	US\$	R\$
Solicitações autorizadas	166	95,40	375,011.10	2.106.137,37
Solicitações não autorizadas	7	4,02	53,785.70	302.071,20
Parcialmente autorizada	1	0,58	16,129.68	90.587,52
Solicitações não autorizadas	N	%	US\$	R\$
Sirolimo	3	42,84	14,320.79	80.428,41
Sucralfato	1	14,29	33.43	187,77
Ruxolitinibe	1	14,29	29,889.86	167.867,46
Pentoxifilina	1	14,29	56.09	315,00
Natalizumabe	1	14,29	9,485.52	53.272,56

Tabela 5: Principais indicações de uso agrupadas das solicitações de medicamentos não padronizados realizadas no Instituto Central – HCFMUSP, São Paulo, 2016-2021.

Indicação de uso	N	%
Encefalite autoimune	14	8,05
Encefalite de Rasmussen	13	7,47
Trombocitopenia imune	13	7,47
Úlcera duodenal, esofágica ou gástrica	12	6,89
Estado de mal epilético	10	5,75
Anemia hemolítica autoimune	8	4,59
Criptosporidíase	8	4,59
Hemorragia digestiva alta	8	4,59
Neuromielite optica	6	3,45
Pênfigo vulgar	5	2,87
Doença do enxerto contra o hospedeiro	4	2,30
Anemia aplástica	3	1,72
Miastenia gravis	3	1,72
Epidermolise bolhosa adquirida	2	1,14
Esclerose múltipla	2	1,14
Meningite crônica secundária a neurocisticercose	2	1,14
Miopatia mitocondrial	2	1,14
Ralidomioma intracardíaco fetal	2	1,14
Rejeição de transplante de intestino	2	1,14
Síndrome de Blue Rubber Bleb Nevus	2	1,14
Surto psicótico	2	1,14
Telangiectasia hemorrágica hereditária	2	1,14
Tumor de células germinativas	2	1,14

DISCUSSÃO

A implementação de um fluxo estruturado e sistematizado de solicitação de medicamentos não padronizados é uma importante estratégia para evitar a aquisição sem critério destes itens, permitindo a avaliação individualizada de cada solicitação considerando a indicação de uso, as evidências da terapia, a condição clínica do paciente e os custos estimados para disponibilização do tratamento, que pode ser para paciente internado ou em seguimento ambulatorial.

Para garantir uma análise adequada destas solicitações as instituições devem possuir CFT estruturada e atuante, para que o arsenal terapêutico esteja alinhado as especificidades do serviço, contribuindo com a redução do número de solicitações de MNP.

No ICHC-FMUSP as aquisições de medicamentos são realizadas com recursos disponibilizados pelo governo do estado de São Paulo, sendo que as solicitações de MNPs aprovadas são adquiridas por meio deste recurso.

Um estudo realizado em um hospital universitário e terciário de Ribeirão Preto, com duração de 6 meses, resultou em 222 solicitações de MNPs avaliadas, correspondendo a uma média de 31 solicitações/mês, a um custo médio de US\$ 55.75 envolvendo 71 itens diferentes¹⁷. Outro estudo realizado em um hospital universitário de Rio Grande com duração de 5 meses e contabilizou 153 solicitações de MNPs, uma média de 30 solicitações/mês envolvendo 72 medicamentos diferentes, porém este estudo não quantificou os custos das solicitações¹⁸. Ambos os estudos apresentaram proporcionalmente um número muito de solicitações de MNP e de especialidades farmacêuticas, quando comparado aos resultados obtidos em nosso estudo.

Referente ao processo de análise das requisições, a similaridade entre os estudos é o envio do impresso de MNP preenchido pela equipe médica ao serviço de farmácia, porém somente no estudo que realizamos foi evidenciado a elaboração de um PTC utilizando a metodologia PICO, seguido da avaliação e emissão de parecer técnico pelo farmacêutico clínico, com posterior encaminhamento para manifestação da diretoria de corpo clínico e diretoria executiva, que podem endossar ou discordar do parecer elaborado pelo farmacêutico. Essa estrutura de avaliação das solicitações favorece uma decisão compartilhada com a alta administração da instituição e inibe a prescrição desregrada de medicamentos que não compõe o elenco de medicamento padronizados aprovados pela CFT.

Considerando a origem da solicitação, 134 (77,01%) destinaram-se a pacientes internados, sendo 87 (50%) em enfermaria, 43 (24,71%) em

unidade de terapia intensiva e 4 (2,30%) na unidade de pronto atendimento. Para atendimento de pacientes ambulatoriais foram realizados 43 (22,09%) solicitações, sendo 24 (55,81%) do serviço de hematologia e 11 (25,58%) do transplante de medula, totalizando 35 (81,39%) requisições.

O processo de solicitação e avaliação de medicamentos não padronizados foi concebido inicialmente para atendimento de demandas relacionadas a pacientes internados, que é coerente ao atendimento hospitalar de condições agudas em um serviço de alta complexidade e, que correspondem ao maior número de solicitações realizadas no período do estudo (77,01%). Entretanto, como HCFMUSP fornece ambulatorialmente medicamentos aos pacientes que são acompanhados na instituição, evitando manter o paciente internado exclusivamente para realizar o tratamento com o medicamento não padronizado, desde que seja possível a autoadministração ou a administração em regime de hospital dia, é possível atender esse perfil de solicitação, contudo sempre é avaliado o período de tratamento, que não é extensivo a condições de uso contínuo. Dentro dessas premissas o serviço de hematologia e de transplante de medula óssea, foram as principais unidades que solicitaram medicamentos não padronizados dentro do contexto ambulatorial, onde 24 (55,81%) foram da hematologia e 11 (25,58%) do transplante de medula óssea, totalizando 35 (81,39%) solicitações.

Vinte e duas unidades clínicas foram responsáveis pelas 174 solicitações de MNPs, contudo as submetidas pela neurologia, hematologia, transplante de medula óssea e dermatologia totalizaram 96 (55,17%) solicitações a um custo estimado de US\$ 362,947.84 (81,57%).

Neste estudo os itens mais solicitados foram o rituximabe e a imunoglobulina humana, medicamentos imunobiológicos que corresponderam por 72 (41,36%) solicitações com custo estimado de US\$ 270,115.50 (60,71%). As unidades que mais solicitaram rituximabe foram a neurologia (17), a hematologia (14) e o transplante de medula óssea (5) e as com mais requisições de imunoglobulina humana foram a neurologia (21) e dermatologia (6). Estas especialidades são responsáveis pelo tratamento de pacientes com doenças autoimunes e imunossuprimidos, o que resulta na utilização mais frequente de medicamentos imunobiológicos, que apresentam um grande impacto financeiro para a instituição. As principais doenças autoimunes informadas nas solicitações destes itens foram a encefalite autoimune (8,05%), a encefalite de Rasmussen (7,47%), a trombocitopenia imune (7,47%), anemia hemolítica autoimune (4,59%), neuromielite óptica (3,45%) e pênfigo vulgar (2,87%).

Dentro do sistema de saúde, a aquisição e fornecimento de medicamentos representam uma significativa parcela

dos gastos das instituições. No orçamento da saúde, os gastos são categorizados por grupos e elementos de despesas. Os medicamentos pertencem ao grupo de despesas “material de consumo” e “material, bem ou serviço para distribuição gratuita”¹⁹. Em 2019, o Ministério da Saúde investiu 19,8 bilhões de reais na aquisição de medicamentos²⁰. Nossos achados demonstram um aumento de despesas na aquisição de medicamentos não-padronizados, onde em 2016 representava o total de 0,20% das despesas com medicamentos no ICHC e em 2021 subiu para 0,90%. Esse aumento segue a tendência mundial de gastos farmacêuticos^{21,22}. Também pode estar relacionado com o avanço das evidências científicas na identificação de uso *off label* para doenças raras bem como o alto custo do tratamento^{23,24}, além do surgimento de novos tratamentos de maneira acelerada, não permitindo a incorporação imediata ao elenco da instituição.

Devido ao fato do ICHC-FMUSP ser um hospital universitário e terciário, diversas solicitações de tratamentos são consideradas *off-label*, indicadas para doenças raras e que, conseqüentemente, possuem poucos estudos clínicos que suportem a indicação, portanto devem ser avaliados de forma técnica e, nos casos de novas solicitações de MNPs para uma mesma indicação clínica é importante avaliar a efetividade dos tratamentos anteriores para embasar as novas solicitações e analisar a pertinência de encaminhar à CFT um processo de padronização do medicamento, para que seja analisado pelo colegiado.

De todos os itens solicitados como não padronizados, foram aprovados posteriormente pela CFT o rituximabe para neuromielite óptica, o eltrombopague para tratamento de trombocitopenia imune, a budesonida para tratamento de doença do enxerto contra o hospedeiro, natalizumabe para esclerose múltipla e o levetiracetam para tratamento de epilepsia. Este resultado demonstra a importância em identificar os medicamentos que deixam de ser solicitados de forma esporádica e passam a ser frequente, o que descaracteriza o processo de MNP, que tem por finalidade atender casos pontuais onde as terapias padronizadas não são suficientes para manejo da condição clínica do paciente ou há refratariedade ou intolerância a todas as opções terapêuticas padronizadas.

Neste momento deve-se orientar a equipe médica a submeter um pedido de padronização à CFT, que analisará a solicitação, permitindo identificar as evidências científicas, o custo-efetividade, o perfil de segurança e o impacto orçamentário relacionado a incorporação da tecnologia.

Dentre as sete solicitações não autorizadas, o sirolimo (3) referiu-se ao fato do farmacêutico clínico ter informado previamente a equipe médica que seria necessário a submissão de um pedido de padronização à CFT para avaliação das evidências da terapia, pois já havia três solicitações prévias do item para a mesma

indicação, o ruxolitinibe e o natalizumabe por se tratarem terapias de com indicação de uso contínuo, descaracterizando o objetivo da solicitação de MNP, o sucralfato devido aos tratamentos prévios não terem contemplado todas as alternativas terapêuticas padronizadas e a pentoxifilina devido à baixa evidência na literatura da terapia solicitada, associado ao pedido de uso contínuo ambulatorial.

Apesar da aquisição de medicamentos não padronizados possuir poucas referências na literatura, trata-se de um processo comum dentro dos serviços de saúde, normalmente realizada por farmacêuticos hospitalares, que são responsáveis pela gestão da assistência farmacêutica dentro desses estabelecimentos. Outro ponto importante é a representatividade do medicamento não padronizado dentro destes serviços, que apresenta grande variação quando comparamos serviços públicos, destinados ao atendimento de pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS) com instituições da iniciativa privada, que atende pacientes da saúde suplementar.

No serviço público, principalmente devido à legislação que rege o processo de licitatório, a aquisição de MNP tende a ser menos frequente dado a dificuldade em adquirir produtos de marcas específicas que impossibilitem a ampla concorrência, contudo no serviço privado é um processo rotineiro, pois a equipe médica tem maior autonomia em prescrever medicamentos de qualquer marca, independente da instituição possuir opções com o mesmo princípio ativo.

De qualquer forma, tanto no serviço público quanto no privado, a estruturação dos serviços de farmácia tende a regular o processo de aquisição de MNPs, pois os farmacêuticos clínicos tem um papel fundamental na avaliação da pertinência dessas solicitações, considerando as terapias disponíveis na instituição, os benefícios, os custos e a segurança do medicamento solicitado.

Este estudo apresentou como limitação a ausência de desfechos clínicos dos tratamentos disponibilizados, que é algo que deve ser avaliado para justificar novas autorizações às solicitações de MNPs ou para justificar a não aprovação devido à ausência de benefícios relacionados aos tratamentos ofertados ou a desfechos negativos, que resultaram em piora clínica ou iatrogenia relacionada a terapia.

O estudo demonstrou que a existência de um fluxo sistematizado de avaliação de medicamentos não padronizados torna-se uma importante ferramenta de minimização de aquisições desnecessárias e sem critérios de medicamentos que não compõem o elenco terapêutico da instituição. Durante o período analisado foram avaliadas 174 solicitações de medicamentos não padronizados, envolvendo 41 medicamentos diferentes a um custo estimado de US\$ 444,926.48.

REFERÊNCIAS

- Holloway K, Green T. *Drug and therapeutics committees: a practical guide*. Geneva: WHO; 2003.
- Arantes T, Sforsin ACP, Pinto VB, Martins MC. Avaliação dos desfechos em processos licitatórios na modalidade pregão eletrônico de um hospital universitário. *Rev Adm Saude*. 2019;19(76):e174.
- Marques DC, Zucchi P. Comissões farmacoterapêuticas no Brasil: quem das diretrizes internacionais. *Rev Panam Salud Publica*. 2006;19(1):58-63.
- Duarte GBM, Morais YJ. Padronização de medicamentos e seu impacto na assistência farmacêutica hospitalar e nos custos dos medicamentos. *Res Soc Dev*. 2021;10(14):e112101421201.
- Marin N, Luiza VL, Osorio-de-castro CGS, Machado-dos-Santos S, organizadores. *Assistência farmacêutica para gerentes municipais*. Rio de Janeiro: Opas; 2003.
- Santana RS, Jesus EMS, Santos DG, Lyra DP Jr, Leite SN, Silva WB. Indicadores da seleção de medicamentos em sistemas de saúde: uma revisão integrativa. *Rev Panam Salud Publica*. 2014;35(3):228-34.
- World Health Organization. *WHO medicines strategy 2004-2007: countries at the core*. Geneva: WHO; 2004.
- Cipriano SL, Moreira RPP, Cunha GWB, Sforsin ACP, Pinto VB. Comissão de Farmácia e Terapêutica. *Farmácia Hospitalar*. 2011;15:1-20.
- Barbosa KSS. Gerenciamento de farmácia hospitalar: otimização da qualidade, produtividade e recursos financeiros. *Revista Saude e Desenvolvimento*. 2015;7(4):6-25.
- Dresser R. At law: the curious case of off-label use. *Hastings Cent Rep*. 2007;37(3):9-11.
- Gazarian M, Kelly M, McPhee JR, Graudins LV, Ward RL, Campbell TJ. Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness. *Med J Aust*. 2006;185(10):544-8.
- Nobre PFS. Prescrição off-label no Brasil e nos EUA: aspectos legais e paradoxos. *Cienc Saude Colet*. 2013;18(3):847-54.
- Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. *Arch Intern Med*. 2006;166(9):1021-6.
- Carneiro AV, Costa J. A prescrição fora das indicações aprovadas (off-label): prática e problemas. *Rev Port Cardiol*. 2013;32(9):681-6.
- Stafford RS. Off-label use of drugs and medical devices: a review of policy implications. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91(5):920-5.
- Paula CS, Rapkiewicz JC, Souza MN, Miguel MD, Miguel OG. Centro de informações sobre medicamentos e o uso off label. *Rev Bras Farm*. 2010;91(1):3-8.
- Moura AA, Caparroti AB, Santos FN, Menezes JC, Luca R, Clemente SF, et al. Gestão das solicitações de medicamentos não padronizados como ferramenta de qualidade da assistência ao paciente. *Revista Qualidade HC*. 2011;(2):79-82.
- Lino ACB, Nascimento FG, Vieira DCR, Senhorin GZ. Gestão das solicitações de medicamentos não padronizados em um hospital universitário. *Vitalle*. 2020;32(1):70-5.
- Izidoro JB, Piazza T, Andrade EIG, Alvares-Teodoro J. Impacto orçamentário da incorporação de medicamentos para tratamento em segunda linha do edema macular diabético no SUS sob a perspectiva da Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais, Brasil. *Cad Saude Publica*. 2019;35(8):e00145518.
- Silva LPA. *Orçamento temático de acesso a medicamentos 2019*. Brasília (DF): Instituto de Estudos Socioeconômicos; 2020.
- Blavin F, Waidmann T, Blumberg LJ, Roth J. Trends in prescription drug spending leading up to health reform. *Med Care Res Rev*. 2014;71(4):416-38.
- Shi L, Yang HY, Cheng G, Meng Q. Time trends and determinants of pharmaceutical expenditure in China (1990–2009). *Pharmacoeconomics*. 2014;32(3):257-64.
- Ferreira CR. The burden of rare diseases. *Am J Med Genet A*. 2019;179(6):885-92.
- Luzzatto L, Hyry HI, Schieppati A, Costa E, Simoens S, Schaefer F, et al. Outrageous prices of orphan drugs: a call for collaboration. *Lancet*. 2018;392(10149):791-4.

Recebido: 6 jan, 2023

Aceito: 24 maio, 2023

EFETIVIDADE DE UM PLANO DE METAS FISIOTERAPÊUTICAS EM PACIENTES INTERNADOS EM UMA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA: UMA ANÁLISE RETROSPECTIVA VS. PROSPECTIVA

EFFECTIVENESS OF A PLAN OF PHYSIOTHERAPY GOALS IN PATIENTS HOSPITALIZED IN AN INTENSIVE CARE UNIT: A RETROSPECTIVE ANALYSIS VS. PROSPECTIVE

Rodrigo Borges Nogueira¹ , Tauana Bandeira Gonçalves² ,
Rafael Bueno Orcy² , Luiz Alberto Forgiarini Junior³ 

RESUMO

Introdução: A fisioterapia na unidade de terapia intensiva (UTI) apresenta como objetivo utilizar estratégias de mobilização precoce a fim de reduzir o impacto da fraqueza muscular adquirida na UTI. Logo, este estudo apresenta como objetivo avaliar a efetividade de um plano de metas fisioterapêuticas para pacientes internados em uma Unidade de Terapia Intensiva.

Métodos: Estudo de coorte retrospectivo e prospectivo comparativo realizado em uma UTI de um hospital público de Porto Alegre. Foram incluídos pacientes internados entre os meses de janeiro e junho de 2019, maiores de 18 anos e que tiveram alta da UTI. A coleta de dados foi realizada através de informações e relatório que constam no prontuário eletrônico utilizado na Instituição. Foi analisado o desfecho das metas estabelecidas na admissão para sentar fora do leito e deambular.

Resultados: A maioria dos pacientes foi do sexo masculino (57,5%). A média de idade foi de $60,52 \pm 17,64$ anos. A maioria das metas estabelecidas, tanto para sentar fora do leito como para deambular, foram atingidas (89% e 86,9%, respectivamente). Houve correlação significativa entre o alcance de meta para deambulação e ganho de força muscular pelo escore MRC ($p = 0,041$) e ganho de força muscular quando comparada admissão e alta da UTI ($p = 0,004$).

Conclusão: Este estudo observou que estabelecer metas para sentar fora do leito e deambular para pacientes internados em UTI é efetivo.

Palavras-chave: *Fisioterapia; Unidades de terapia intensiva; Terapia precoce guiada por metas; Força muscular; Mobilização precoce; Limitação da mobilidade*

ABSTRACT

Introduction: Physiotherapy in the intensive care unit (ICU) aims to use early mobilization strategies in order to reduce the impact of muscle acquired weakness in the ICU. Therefore, this study aims to evaluate the effectiveness of a physiotherapeutic goal plan for patients admitted to an Intensive Care Unit.

Methods: Retrospective and comparative prospective cohort study carried out in an ICU of a public hospital in Porto Alegre. Patients hospitalized between January and June 2019, over 18 years old and discharged from the ICU were included. Data collection was carried out through information and report contained in the electronic medical record used in the Institution. The outcome of goals established at admission for sitting out of bed and walking was analyzed.

Results: Most patients were male (57.5%). The mean age was 63.2 ± 16.2 years. Most established goals, both for sitting out of bed and walking, were achieved (89% and 86.9%, respectively). There was a significant correlation between reaching the

Clin Biomed Res. 2023;43(2):109-115

1 Centro Universitário Metodista.
Porto Alegre, RS, Brasil.

2 Universidade Federal de Pelotas.
Pelotas, RS, Brasil.

3 Universidade Católica de Pelotas.
Pelotas, RS, Brasil.

Autor correspondente:

Luiz Alberto Forgiarini Júnior
forgiarini.lui@gmail.com
Universidade Católica de Pelotas
Rua Gonçalves Chaves, 373
96015-560, Pelotas, RS, Brasil

ambulation goal and muscle strength gain by the MRC score ($p = 0.041$) and muscle strength gain when comparing admission and discharge from the ICU ($p = 0.004$).

Conclusion: This study observed that establishing goals for sitting out of bed and walking for ICU patients is effective.

Keywords: *Physical therapy specialty; Intensive care units; Early goal-directed therapy; Muscle strength; Early ambulation; Mobility limitation*

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas as Unidades de Terapia Intensiva (UTI) tiveram grandes avanços nos mais diversos âmbitos, dentre eles tecnológicos, no entendimento e fisiopatologia da doença e no processo de cuidado por parte da equipe interdisciplinar¹, possibilitando o aumento da sobrevida dos pacientes internados nestas Unidades^{2,3}. Entretanto, a estadia prolongada dentro de uma UTI está associada à perda de força muscular, especialmente devido a períodos prolongados de imobilidade, repouso no leito, uso de ventilação mecânica invasiva⁴, presença de processos inflamatórios e uso de medicamentos^{5,6}.

A fraqueza muscular adquirida na UTI (FMA-UTI) é uma complicação que atinge cerca de 30% a 60% dos pacientes internados em UTI levando a um maior tempo de permanência na ventilação mecânica⁷ e ainda, disfunções físicas, mentais e cognitivas que se estendem para além da fase hospitalar e tem um grande impacto na qualidade de vida destes indivíduos⁸. Sabe-se que após 2 semanas de imobilização no leito há uma perda em média de 5 a 9% de massa muscular do quadríceps e uma diminuição de 20 a 27% de força muscular do mesmo grupo⁹.

Em contrapartida, a mobilização precoce aparece como uma alternativa para amenizar a incidência e a gravidade da fraqueza muscular adquirida na UTI¹⁰, demonstrando ser uma abordagem segura, viável e que promove a melhora funcional, além de estar associado a melhores desfechos clínicos¹¹. A mobilização precoce está associada ao menor número de complicações pós-operatórias, melhora da capacidade funcional e menor tempo de internação hospitalar¹². Outro estudo, ao avaliar a evolução funcional de pacientes graves da admissão até a alta da UTI, observou que a maioria dos pacientes submetidos a reabilitação precoce apresentou manutenção e/ou melhora do status funcional inicial¹¹.

A adequada avaliação de um paciente permite identificar seus déficits e a partir disso possibilita o Fisioterapeuta de estabelecer objetivos para

o tratamento e elaborar um plano de cuidado que vise reduzir as alterações a um mínimo e proporcionar uma melhor qualidade de vida¹³.

Aplicar uma abordagem por metas é um fenômeno relativamente recente e que vem dominando a área de terapia intensiva nas últimas décadas, sendo utilizada para simplificar processos como redução da sedação, níveis de pressão arterial, glicose e anticoagulação¹⁴. Entretanto, na Fisioterapia, existem algumas iniciativas para avaliar a qualidade da assistência, como por exemplo, a descontinuidade da ventilação mecânica, porém, na área não são comuns estudos falem sobre uma abordagem baseada em metas¹⁵.

Desta forma, o presente estudo tem por objetivo avaliar a efetividade de um plano de metas fisioterapêuticas para pacientes internados em uma Unidade de Terapia Intensiva.

MÉTODOS

Esta pesquisa caracterizou-se como um estudo de coorte retrospectivo e prospectivo comparativo, realizado na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Independência, entre os meses de janeiro a junho de 2017 e janeiro a junho de 2019, sendo incluídos pacientes de ambos os sexos, maiores de 18 anos, que tiveram alta da UTI. Inicialmente, foram incluídos 121 pacientes, sendo 9 pacientes excluídos por evolução a óbito, totalizando uma amostra de 112 pacientes.

Os pacientes do grupo 1 (G1), 39 pacientes, foram pacientes onde foi realizada uma coorte retrospectiva não sendo os mesmo submetidos a utilização de protocolos baseados em metas. Já o grupo 2 (G2), 73 pacientes, foi composto por pacientes que foram submetidos a protocolo de mobilização baseado em metas. Os pacientes do G1 recebiam atendimento fisioterapêutico de acordo com o proposto pela equipe, já o G2 recebiam atendimento fisioterapêutico baseado no plano de metas.

Este estudo, por respeitar a resolução 466/12, foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa

do Centro Universitário Metodista (IPA) sob o parecer número 3.527.223. Para o procedimento de coleta de dados foi realizada a busca de informações no prontuário eletrônico utilizado na Instituição e relatório obtido através do mesmo sistema. No momento da admissão e alta da UTI, o fisioterapeuta do turno avaliou a força muscular através da *Medical Research Council* (MRC) e o nível de mobilidade, conforme protocolo institucional de mobilização precoce. A MRC gradua a força muscular periférica de 0 a 5, sendo 0 a ausência de contração muscular e 5 força muscular preservada, onde são avaliados abdutores de ombro, flexores de cotovelo, extensores de punho, flexores de quadril, extensores de joelho e dorsiflexores, bilateralmente, podendo chegar até 60 pontos¹⁶. O protocolo de mobilização precoce da Instituição é composto por 5 níveis e os exercícios são realizados de forma hierarquizada, sendo o nível 1 para pacientes não colaborativos, nível 2 para pacientes que conseguem realizar exercícios ativo-assistidos, nível 3 para pacientes que realizam exercícios ativos, nível 4 para pacientes que realizam ortostase e nível 5 para pacientes que deambulam.

O estabelecimento de metas, realizado para o G2, foi realizado da seguinte forma: no momento da admissão, o fisioterapeuta do turno, através dos achados da avaliação fisioterapêutica realizada e considerando o motivo de internação, estabelecia metas (em dias) para sentar fora do leito e deambular para a internação. No momento da alta da UTI, o fisioterapeuta indicava na ferramenta de avaliação se a meta havia sido alcançada ou não. A meta foi considerada atingida quando o paciente sentou fora do leito dentro do período estabelecido (em dias) e não atingida, quando sentou fora do leito fora do período estabelecido como meta. O mesmo critério foi adotado para a meta de deambulação.

O presente estudo apresenta amostra não probabilístico intencional. As variáveis quantitativas foram descritas através de média e desvio-padrão e as qualitativas através de frequências absolutas e relativas. O teste t de Student foi utilizado para comparar os escores da MRC na admissão e na alta da UTI; o teste Mann-Whitney foi realizado para avaliar a correlação entre o MRC e o cumprimento de meta para a deambulação; a correlação de Spearman foi utilizada para analisar o MRC com o tempo de internação. O nível de significância adotado foi 5%. Os dados foram analisados no Programa SPSS versão 20.0.

RESULTADOS

Entre os meses de janeiro e junho de 2017 e janeiro e junho de 2019 foram incluídos 112 indivíduos que foram submetidos ao protocolo de mobilização precoce. Destes, 39 indivíduos foram alocados no grupo 1 (G1), quando não foram estabelecidas metas para sentar fora do leito e deambular e 73 indivíduos foram alocados no grupo 2 (G2), quando foram estabelecidas metas para sentar fora do leito e deambular.

Houve predomínio de pacientes do sexo masculino, e a média de idade foi $60,52 \pm 17,64$ anos. Quando comparado os grupos, o G1 apresentou menor idade quando comparado ao G2 ($p = 0,03$). O motivo de internação mais prevalente foi doença pulmonar (41,9%). A média do tempo em VM foi de $7,77 \pm 5,34$ dias, não sendo verificada diferença estatisticamente significativa em relação ao tempo de ventilação mecânica quando comparado os grupos. A mediana do tempo de internação na UTI foi de 3 (4-8) dias e tempo de internação hospitalar foi de 14,5 (8-24) dias. Em ambas situações foi observado diferença estatisticamente significativa quando comparado o G2 com o G1 ($p = 0,04$ e $p = 0,02$, respectivamente). Demais características da amostra podem ser observadas na Tabela 1.

Na Tabela 2 podemos observar que as metas estabelecidas para sentar fora do leito e deambular foram atingidas em 89% e 86,9% das vezes em que foram propostas, respectivamente. A instabilidade hemodinâmica foi a maior barreira identificada para o não cumprimento da meta de sentar fora do leito (62,5%) e o Delirium para o não alcance da meta de deambulação (37,5%).

A Figura 1 demonstra a correlação entre o ganho de força muscular através da escala MRC com o alcance da meta de deambulação, onde é possível observar que os pacientes que tiveram maior ganho de força muscular alcançaram a meta de deambulação, sendo esta correlação estatisticamente significativa ($r = 0,81$; $p = 0,041$).

Na Tabela 3, quando avaliada a mobilidade dos pacientes, não foi observado aumento na média do nível de mobilidade quando comparado os dois grupos ($p = 0,11$). Entretanto, dentro dos grupos, houve diferença significativa quando comparado admissão e alta da UTI ($p = 0,01$ no G1 e $p = 0,02$ no G2). Os mesmos resultados foram encontrados em relação a força muscular, avaliada através da escala MRC ($p = 0,02$ no G1 e $p = 0,01$ no G2).

Tabela 1: Característica da amostra.

Variáveis	G1 n = 39	G2 n = 73	Total n = 112	Valor de p
Idade (anos)	55,41 ± 19,20	63,26 ± 16,24	60,52 ± 17,64	0,03*
Sexo				
Masculino	20 (51,3%)	42 (57,5%)	62 (55,4%)	0,31
Motivo de internação				
Sepse	6 (15,3%)	16 (21,9%)	22 (19,6%)	
Doença pulmonar	15 (38,5%)	32 (45,3%)	47 (41,9%)	
Cardiopatía	8 (20,5%)	7 (9,7%)	15 (13,3%)	
Diabetes Mellitus	8 (20,5%)	7 (9,7%)	15 (13,3%)	
Outros	2 (5,1%)	11 (15%)	13 (11,6%)	
Comorbidades associadas				
HAS	13 (33,3%)	35 (47,9%)	48 (42,9%)	
DPOC	8 (20,5%)	15 (20,5%)	23 (20,5%)	
ICC	7 (17,9%)	9 (12,3%)	16 (14,3%)	
DM	8 (20,5%)	25 (34,2%)	33 (29,5%)	
Outros	6 (15,3%)	0 (0%)	6 (5,35%)	
Submetidos a VM	13 (33,3%)	21 (28,8)	34 (30,4%)	
Tempo de VM	8,93 ± 6,47	7 ± 4,43	7,77 ± 5,34	0,34
Tempo de internação na UTI	5 (3-12)	4 (3-6)	3 (4-8)	0,04*
Tempo de internação hospitalar	17 (10-33)	12 (7,5-20)	14,5 (8-24)	0,02*

UTI: Unidade de terapia intensiva; HAS: Hipertensão arterial sistêmica; DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica; ICC: Insuficiência cardíaca congestiva; DM: Diabetes mellitus; VM: Ventilação mecânica. Resultados expressos por média ± desvio-padrão, n (%) ou mediana.

Tabela 2: Desfecho das metas estabelecidas.

Metas estabelecidas (n = 73)	Metas atingidas
Sentar fora do leito	65 (89%)
Motivos para não atingir a meta de sair do leito	
Instabilidade hemodinâmica	5 (62,5%)
Risco ventilatório	1 (12,5%)
Cuidado paliativo exclusivo	2 (25%)
Deambular	53 (86,9)
Motivos para não atingir a meta de deambular	
Fraqueza muscular	2 (25%)
Delirium	3 (37,5%)
Cuidado paliativo exclusivo	2 (25%)
Pré-operatório	1 (12,5%)

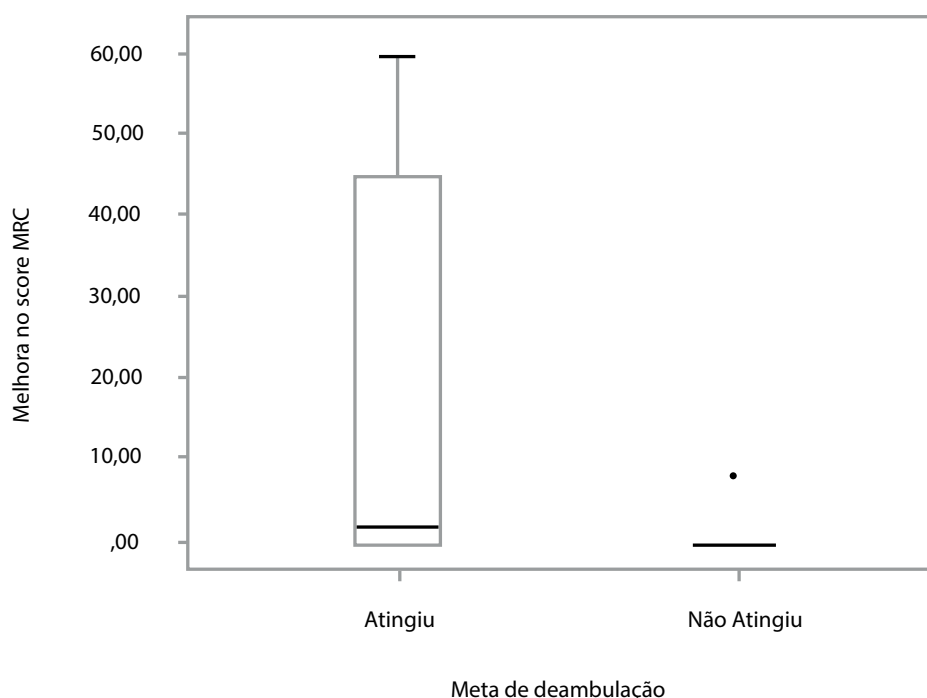


Figura 1: Correlação entre a melhora no escore MRC e o cumprimento da meta para deambulação ($r = 0,81$; $p = 0,041$).

Tabela 3: Avaliação do nível de mobilidade e força muscular através da escala MRC.

Variáveis	G1	G2	Total	Valor de p
Nível de mobilidade				
Admissão na UTI	3 ± 1,50	2,66 ± 1,69	2,77 ± 1,63	0,26
Alta da UTI	3,97 ± 1,06	4,10 ± 2,13	4,05 ± 1,40	
Valor de p	0,01*	0,02*	0,01*	
Força muscular (MRC)				
Admissão na UTI	37,64 ± 22,60	30,36 ± 25,26	41 (0-55,5)	0,12
Alta da UTI	46,82 ± 13,16	44,40 ± 17,95	48 (36,5-60)	
Valor de p	0,02*	0,01*	0,01*	

Resultados expressos através de média ± desvio-padrão; UTI: Unidade de terapia intensiva; MRC: *Medical Research Council*.

DISCUSSÃO

Dentre os principais achados deste estudo realizado em uma UTI observamos que as metas estabelecidas no plano de tratamento da Fisioterapia para sentar fora do leito e para deambulação foram alcançadas na maioria das vezes em que foram propostas. Verificou-se que houve aumento significativo da força muscular através da escala MRC dentro dos grupos quando comparado admissão e alta da UTI e na correlação entre o ganho de força muscular e o cumprimento da meta para deambulação. Sendo assim, o estabelecimento de metas

fisioterapêuticas pode impactar positivamente em desfechos clínicos importantes em pacientes hospitalares.

Em relação às características demográficas, houve predominância do sexo masculino. Resultados semelhantes foram encontrados em outros estudos^{11,16-18}. Este dado pode ser explicado pelo fato de que os homens apresentam um baixo interesse pela saúde, não realizando o controle de riscos e estando mais expostos a diversos fatores que podem implicar em uma internação¹⁹. A idade média se assemelha ao descrito na literatura^{12,20}. Tal achado pode confirmar que o envelhecimento da população

aumenta o número de idosos com complicações de saúde que necessitam de tratamento em UTI, uma vez que quanto maior a idade, maior a incidência de doenças¹⁶.

O tempo médio de permanência na UTI foi próximo do resultado encontrado em outros estudos^{12,21,22}. Pacientes sobreviventes de doenças críticas muitas vezes apresentam sequelas de longo prazo, decorrentes da fraqueza muscular adquirida na UTI (FMA-UTI). Esta condição atinge cerca de 25 a 50% dos pacientes críticos e está associada a piora da qualidade de vida e funcionalidade a longo prazo²³. A restrição ao leito pode provocar diminuição de força muscular em até 30% nos primeiros 7 dias e de mais 20% a cada semana subsequente¹².

Estabelecer metas desde o momento da internação direciona o tratamento, garante a singularidade terapêutica, pode demonstrar a competência da equipe além de facilitar a promoção da assistência de forma integral e humanizada²⁴. Ao analisarmos a efetividade das metas estabelecidas para sentar fora do leito e deambular percebemos que estas foram alcançadas na maioria das vezes quando propostas. Outro estudo²⁵ demonstrou que a maioria dos pacientes não são mobilizados fora do leito, o que pode ser explicado pela possibilidade dos locais não possuírem protocolo de mobilização precoce baseado em metas.

Neste estudo, instabilidade hemodinâmica, Delirium e evolução para cuidados paliativos exclusivos foram as principais barreiras encontradas para o alcance das metas estabelecidas. Resultado semelhante foi encontrado em uma revisão de literatura que visou identificar barreiras à mobilização precoce e discutir estratégias para superá-las²⁶. Pacientes hemodinamicamente instáveis, que necessitam de doses elevadas de drogas vasoativas não estão aptos a iniciar ou progredir a mobilização²⁷. Na literatura, também são referidas a disponibilidade da equipe, o excesso de sedação, a autolesão musculoesquelética e o excesso de estresse no ambiente de trabalho como barreiras para a mobilização precoce²⁵, além da falta de conhecimento dos benefícios da terapia²⁸.

Quando avaliada a correlação entre o cumprimento das metas estabelecidas para a deambulação e o

ganho de força muscular através da escala MRC, encontramos uma correlação significativa. Segundo estudos²⁹ a deambulação está associada a melhora significativa tanto clínica como funcional em pacientes internados em UTI, como diminuição do tempo de internação na UTI, VM e menores taxas de mortalidade.

Neste estudo também observamos um aumento significativo da força muscular através da escala MRC quando comparada a admissão e a alta da UTI dentro dos grupos. Isto pode ser explicado devido à utilização de um protocolo de mobilização precoce utilizado na instituição. Estudos demonstram que pacientes submetidos a um protocolo de mobilização precoce apresentaram um aumento significativo da PIMáx (pressão inspiratória máxima) e MRC em relação ao grupo controle³⁰. Em outro estudo o qual objetivou avaliar as evidências disponíveis sobre o efeito da mobilização precoce de pacientes críticos internados em UTI, observou-se que pacientes mobilizados precocemente tiveram melhora significativa na funcionalidade na alta hospitalar³¹. Outro fator importante a ser destacado é que todos os pacientes deste estudo realizaram fisioterapia motora e respiratória três vezes ao dia e o fisioterapeuta está presente no setor por 18 horas ininterruptas, sendo este o profissional responsável pelo gerenciamento do plano de mobilização do paciente crítico³⁰.

Dentre as limitações deste estudo observou-se a necessidade de mais pesquisas relacionadas ao tema abordado, considerando que houve dificuldade para comparar os resultados encontrados com o que está descrito na literatura até o momento. Outro ponto a ser destacado é que trata-se estudo unicêntrico, em parte retrospectivo, o qual pode apresentar falha nos critérios de alocação. A não realização do cálculo de tamanho amostral pode impactar na generalização dos dados obtidos.

Este estudo observou que estabelecer metas para sentar fora do leito e deambular para pacientes internados em UTI é efetivo. Houve correlação significativa entre a meta estabelecida para deambulação e o ganho de força muscular através da escala MRC. Evidenciou-se ainda a melhora da força muscular quando comparada a admissão e a alta da UTI.

REFERÊNCIAS

1. Vincent JL. Critical care – where have we been and where are we going? *Crit Care*. 2013;17(Suppl 1):S2.
2. França EET, Ferrari F, Fernandes P, Cavalcanti R, Duarte A, Martinez BP, et al. Fisioterapia em pacientes críticos adultos: recomendações do Departamento de Fisioterapia da Associação de Medicina Intensiva Brasileira. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2012;24(1):6-22.
3. Loss SH, Nunes DSL, Franzosi OS, Salazar GS, Teixeira C, Vieira SRR. Doença crítica crônica: estamos salvando ou criando vítimas? *Rev Bras Ter Intensiva*. 2017;29(1):87-95.
4. Mendez-Tellez P, Nusr R, Feldman D, Needham DM. Early physical rehabilitation in the ICU: a review for the neurohospitalist. *Neurohospitalist*. 2012;2(3):96-105.
5. Hermans G, Van den Berghe G. Clinical review: intensive care unit acquired weakness. *Crit Care*. 2015;19(1):274.

6. Jolley SE, Dale CR, Hough CL. Hospital-level factors associated with report of physical activity in patients on mechanical ventilation across Washington state. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(2):209-15.
7. Machado AS, Pires-Neto RC, Carvalho MTX, Soares JC, Cardoso DM, Albuquerque IM. Efeito do exercício passivo em cicloergômetro na força muscular, tempo de ventilação mecânica e internação hospitalar em pacientes críticos: ensaio clínico randomizado. *J Bras Pneumol*. 2017;43(2):134-9.
8. Thomas S, Mehrholz J, Bodechtel U, Elsner B. Effect of physiotherapy on regaining independent walking in patients with intensive-care-unit-acquired muscle weakness: a cohort study. *J Rehabil Med*. 2019;51(10):797-804.
9. Hashem MD, Nelliott A, Needham D. Early mobilization and rehabilitation in the ICU: moving back to the future. *Respir Care*. 2016;61(7):971-9.
10. Silva VS, Pinto JG, Martinez BP, Camelier FWR. Mobilização na unidade de terapia intensiva: revisão sistemática. *Fisioter Pesqui*. 2014;21(4):398-404.
11. Murakami FM, Yamaguti WP, Onoue MA, Mendes JM, Pedrosa RS, Maida ALV, et al. Evolução funcional de pacientes graves submetidos a um protocolo de reabilitação precoce. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2015;27(2):161-9.
12. Santos PMR, Ricci NA, Suster EAB, Paisani DM, Chiavegato LD. Effects of early mobilisation in patients after cardiac surgery: a systematic review. *Physiotherapy*. 2017;103(1):1-12.
13. Gavim AEO, Oliveira IPL, Costa TV, Oliveira VR, Martins AL, Silva AM. A influência da avaliação fisioterapêutica na reabilitação neurológica. *Saude Foco*. 2013;6(6):71-7.
14. Shehabi Y. Objetivo da sedação guiada por metas. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2015;27(1):1-4.
15. Cavalheiro LV, Eid RAC, Talermin C, Prado C, Gobbi FCM, Andreoli PBA. Delineamento de um instrumento para medir a qualidade da assistência da fisioterapia. *Einstein (Sao Paulo)*. 2015;13(2):260-8.
16. Schein LEC, Cesar JA. Perfil de idosos admitidos em unidades de terapia intensiva gerais em Rio Grande, RS: resultados de um estudo de demanda. *Rev Bras Epidemiol*. 2010;13(2):289-301.
17. Nogueira LS, Sousa RMC, Padilha KG, Koike KM. Características clínicas e gravidade de pacientes internados em UTIs públicas e privadas. *Texto Contexto Enferm*. 2012;21(1):59-67.
18. Mendonça JG, Guimarães MJB, Mendonça VG, Portugal JL, Mendonça CG. Perfil das internações em unidades de terapia intensiva pediátrica do Sistema Único de Saúde no estado de Pernambuco, Brasil. *Cienc Saude Colet*. 2019;24(3):907-16.
19. Reis TMG, Nascimento LS, Freire RS, Nunes EA, Reis IRM. Perfil dos pacientes com traumatismo cranioencefálico em uma cidade de porte médio. *Rev Eletr Fainor*. 2016;9(2):203-10.
20. Padilha KG, Sousa RMC, Silva MCM, Rodrigues AS. Disfunções orgânicas de pacientes internados em unidades de terapia intensiva segundo o Logistic Organ Dysfunction System. *Rev Esc Enferm USP*. 2009;43(Spe 2):1250-5.
21. Hernández Rodríguez A, Bub MBC, Perão OF, Zandonadi G, Hernández Rodríguez MJ. Características epidemiológicas e causas de óbitos em pacientes internados em terapia intensiva. *Rev Bras Enferm*. 2016;69(2):229-34.
22. Arruda PL, Xavier RO, Lira GG, Arruda RG, Melo RA, Fernandes FECV. Evolução clínica e sobrevida de pacientes neurocríticos. *Rev Esc Enferm USP*. 2019;53:e03505.
23. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU. *Crit Care Med*. 2018;46(9):e825-73.
24. Moura MMN. *Implementação do plano terapêutico para redução do período de internação em uma unidade de clínica médica de um hospital público do estado de São Paulo*. Anais do 5º Simpósio Internacional de Gestão de Projetos, Inovação e Sustentabilidade; 2016 nov 20-22; São Paulo. São Paulo: Singep; 2016.
25. Fontela PC, Forgiarini LA Jr, Friedman G. Atitudes clínicas e barreiras percebidas para a mobilização precoce de pacientes graves em unidades de terapia intensiva adulto. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2018;30(2):187-94.
26. Dubb R, Nydahl P, Hermes C, Schwabbauer, Toonstra A, Parker AM, et al. Barriers and Strategies for early mobilization of patients in intensive care units. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(5):724-30.
27. Abrams D, Javidfar J, Farrand E, Mongero LB, Agerstrand CL, Ryan P, et al. Early mobilization of patients receiving extracorporeal membrane oxygenation: a retrospective cohort study. *Crit Care*. 2014;18(1):R38.
28. Anekwe DE, Koo KKY, Marchie M, Goldberg P, Jayaraman D, Spahija J. Interprofessional survey of perceived barriers and facilitators to early mobilization of critically ill patients in Montreal, Canada. *J Intensive Care Med*. 2019;34(3):218-26.
29. Fonseca DP, Morgado Filho VJ, Fréz AR, Ruaro JA, Baroni MP, Daniel CR. Impacto da deambulação associada à mobilização precoce em pacientes críticos: revisão sistemática. *ConScientiae Saude*. 2016;15(2):325-35.
30. Dantas CM, Silva PFS, Siqueira FHT, Pinto RMF, Matias S, Maciel C, et al. Influência da mobilização precoce na força muscular periférica e respiratória em pacientes críticos. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2012;24(2):173-8.
31. Zhang L, Hu W, Cai Z, Liu J, Wu J, Deng Y, et al. Early mobilization of critically ill patients in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(10):e0223185.

Recebido: 29 nov, 2022

Aceito: 06 mar, 2023

DRUG-DRUG INTERACTIONS OF IMMUNOSUPPRESSANTS AND OTHER DRUGS IN KIDNEY POST-TRANSPLANT RECIPIENTS

Mariel Umana-Rivas¹ , Evelin Soares de Brito² ,
Leticia da Silva Soares^{1,2} , Geraldo Rubens Ramos de Freitas³ ,
Pamela Alejandra Saavedra⁴ , Gustavo Queiroz Arimatea³ ,
Priscila Dias Gonçalves³, Dayani Galato¹ 

ABSTRACT

Introduction: Immunosuppressants (ISS) are the most crucial tools used in the therapeutic regimens of transplant recipients. Nevertheless, these drugs are not the only ones adopted by patients; therefore, knowing the possible drug-drug interactions (DDIs) between immunosuppressants and other drugs commonly used in kidney transplant recipients is essential to ensure the effectiveness and safety of treatments. In this way, the objective is analyzing the DDIs between the immunosuppressants and other commonly used medications on kidney transplant adult recipients with active medical records undergoing post-transplant follow-up for 4.4 years (mean).

Methods: First, we performed a cross-sectional study based on patients' records, in which the patient's profile and drugs used were examined, and after we analyzed DDIs by the Micromedex Drug Interactions® database.

Results: We analyzed 176 patients with a mean age of 47.6(± 12.5); most were male (67.7%), and the majority received a kidney from a deceased donor (81.4%). Patients were exposed to 15.0 (± 5.4) different medicines after the transplantation, and 7.4 (± 4.0) of these medicines were simultaneous. After analyzing the DDIs according to the severity of interaction, documentation quality interaction effect, clinical management and probable interaction mechanism, the most frequent interaction was with tacrolimus, classified as moderate, and the 3 major causes of interaction occurred with azathioprine according to the Micromedex database. The primary medicines involved with immunosuppressant interactions were proton pump inhibitors, ranitidine, domperidone, amlodipine, enalapril, allopurinol, cyclobenzaprine, amitriptyline, fluoxetine, and ciprofloxacin. These DDIs' effects were related to, mainly, increase their immunosuppressant activity.

Conclusion: Although the immunosuppressants analyzed lacked many clinical DDIs significance with other medicines, the healthcare team needs to monitor their DDIs' effects to prevent and minimize side effects in transplanted recipients.

Keywords: *Kidney transplantation; Drug interactions; Immunosuppressive agents; Renal insufficiency chronic; Nephrology*

INTRODUCTION

Organ transplantation has been rising since the renowned Herrick brothers' transplant in 1954¹. Since the first medicine many new treatments and improvements have led to a better recovery, organ acceptance, fewer rejections, and a better quality of life¹.

Brazil has its own national organ transplantation program, part of the Brazilian Public Unified Health System that offers free universal coverage, responsible for over 95% of the transplantations made in the country. Brazil has the most extensive worldwide public system in kidney transplantation, with 58,293 kidney transplants performed between 2011 and 2021^{2,3}.

Immunosuppressants are the cornerstone drugs for transplant recipients, used not just to prevent acute organ rejection, but also to treat other diseases such as

Clin Biomed Res. 2023;43(2):116-135

1 Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde, Universidade de Brasília. Brasília, DF, Brasil.

2 Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal. Brasília, DF, Brasil.

3 Hospital Universitário de Brasília. Brasília, DF, Brasil.

4 Conselho Federal de Farmácia. Brasília, DF, Brasil.

Corresponding author:

Dayani Galato
dayani.galato@gmail.com
Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde, Universidade de Brasília
Campus Universitário – Centro Metropolitano, Ceilândia Sul 72220-275, Brasília, DF, Brasil.

cancer and autoimmune diseases. Understanding the T cell's three signal model is essential to comprehending immunosuppressor's action mechanisms^{4,5}. Alloimmune response initiates with an antigen-presenting cell (APC) presenting a donor antigen triggering T cell receptors (TCR/CD3) of naïve and memory T cells (signal 1) and a co-stimulated APC's CD80 (B7-1), CD86 (B7-2) or CD80/86 (B7) complexes engaging CD28 on T cells (signal 2). These first two signals' completion activates three transduction pathways (the calcium-calcineurin pathway, the RAS- mitogen-activated protein MAP kinase pathway, and the nuclear factor- κ B pathway), resulting in the expression of different molecules, such as interleukin-2 (IL-2), CD154, and CD25. IL-2 and IL-15 stimulate T cells receptors (signal 3), unchaining the mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway, which triggers cell proliferation, and after nucleotide synthesis, T cells shift into effector phenotype^{4,6,7}.

Among drugs used in graft maintenance, there are calcineurin inhibitors, mTOR inhibitors, antimetabolic agents, nucleotide synthesis inhibitors, and glucocorticoids. Calcineurin inhibitors (tacrolimus and cyclosporine) inhibit calcineurin, not allowing IL-2 transcription, suppressing T cell and T cell-dependent B cell activation. Mycophenolate sodium (enteric-coated mycophenolate) inhibits guanosine monophosphate nucleotides and blocks purine synthesis, preventing the proliferation of T and B cells. Azathioprine is a nucleotide synthesis (DNA, RNA) and protein synthesis inhibitor. Glucocorticoids hinder several cytokine encoding genes, particularly IL-2^{4,5}.

Diabetes, hypertension, and dyslipidemia often co-occurs in chronic kidney disease patients and persist after kidney transplantation. With the multidrug immunosuppression strategy, knowing possible drug-drug interactions (DDIs) between the immunosuppressants and drugs used is crucial to treating comorbidities in the post-transplant follow-up period. The most common chronic diseases that lead to kidney transplantation can also be developed through the continuous use of immunosuppressants, are hypertension, diabetes mellitus, and dyslipidemia. Managing these chronic diseases and the immunosuppression in the clinical environment may become challenging due to the number of medicines used simultaneously. Nonetheless, DDIs analysis is not always a priority of the healthcare team. The long-term effects of immunosuppressants and their interaction with other commonly used drugs must likewise be considered in calculating the ideal immunosuppressant dose to prevent graft rejection while avoiding drug-specific complications and the risk of developing opportunistic infections or neoplasm occurrence⁷⁻¹⁰.

This article reviews the DDIs between the most taken immunosuppressants and other commonly used medicines in the kidney transplant recipients from patients' records at the Brazilian Transplant Center, Brasília-DF, Brazil.

METHODS

This observational and cross-sectional study recruited patients from the outpatient clinic of a Brazilian Transplant Center located in Brasília, the capital of Brazil, connected to Brasília's University Hospital (HUB) and licensed for kidney and corneal transplants. We collected the epidemiological data in 2019 for all patients with active medical records in December of 2018, excluding those who died, were transferred to other care teams, were transplanted by other teams, pediatric patients and patients without physical records.

We performed data extraction from patients' records and analyzed drug-drug interactions (DDIs) from the IBM Micromedex Drug Interaction® database¹¹ and this project was approved by the Ethical Committee (CAEE 02637918.0.0000.8093).

Demographic data evaluated were age, gender, underlying renal disease, comorbidities, the time of follow-up, and type of donor. Data on the medicines used in ambulatorial care was also gathered. We investigated all medicines prescribed in the patients' records and used the Anatomical Therapeutic Chemical classification with Defined Daily Doses (ATC/DDD) index for the anatomic, chemical, and therapeutic drug classification¹².

We also analyzed each patient's medication list in the IBM Micromedex Drug Int® database for harmful interactions. The analyzed DDIs data were collected and organized in the severity of the interaction, documentation quality, interaction effect, clinical management (if the drug needs to be used simultaneously), and probable interaction mechanism.

The IBM Micromedex Drug Int® database classifies the DDI severity into five categories: contraindicated, major, moderate, mild, and unknown. Contraindicated drugs cannot be used concomitantly. Major DDI classification could represent life risk or may require medical intervention to diminish or avoid serious adverse effects, or both. Moderate interaction includes a possible exacerbation of the patient's base disease, a requirement of alteration (dosage)/change in their current medication, or both. Mild DDI classification may result in limited clinical effects that generally do not require changing the actual treatment.

The documentation quality was classified as excellent, good, poor, and unknown. Excellent documentation has controlled studies that clearly established the interaction's existence. Good documentation suggests that the interaction exists but lacks controlled studies to support this interaction. Poor documentation explains that the information available is unsatisfactory, though pharmacologic considerations lead the clinicians to suspect a possible interaction or that the information given is suitable for a similar drug. Finally, unknown means a lack of both the severity and documentation on the nature of the interaction and documents supporting the said interaction¹¹.

We organized the data in an Excel database and used descriptive analysis to present the results. The quantitative variables were presented as mean, median, and standard deviation and the qualitative variables were shown in percentage.

RESULTS

We analyzed 167 from 253 patients who received a renal transplant in the Brazilian Transplant Center at the HUB (Brasília University Hospital) and had active medical records in December of 2018, exclusion criteria can be consulted on methods.

In this health care unit, most patients were men (67.7%) and received the organ from deceased donors (81.4%). The total analyzed patients had a mean age of 47.6 ($\pm$ 12.5) and a median age of 48 years.

The most common causes of chronic kidney disease (CKD) were chronic diseases such as hypertension (13.2%) and diabetes (10.2%), though often, the CKD cause is undetermined (34.7%). The patients included in the study were undergoing post-transplant follow-up for 4.4 ($\pm$ 2.7) years (Table 1). The most common health problems identified in our research before and after transplantation were hypertension and diabetes mellitus (Table 1).

The most common classes of pharmaceuticals are presented in Figure 1 and detailed in Table 2. Clinicians prescribed seven different immunosuppressants and 265 other drugs in this healthcare unit, and patients were exposed to 15.0 ($\pm$ 5.4) different medicine at home during this period after the transplantation and had a mean of 7.4 ($\pm$ 4.0) simultaneously taken medicines.

The most used calcineurin inhibitor was tacrolimus (97%). Despite the lower use of cyclosporine in this center, some medical interactions involving this immunosuppressant were also found (Figure 2).

Among these drugs, thirty-four ferent possible drug-drug interactions (DDIs) between immunosuppressants and other drugs were identified, and only one was classified as contraindicated (Table 3). Seventy-five DDIs between non-immunosuppressive drugs were also found but were not included in this study. Among the immunosuppressants, most possible DDIs were related to tacrolimus and azathioprine. These DDIs commonly decrease the drug's effectiveness or safety by reducing their action or potentiating adverse effects, respectively. The other pharmacological classes involved with DDIs were quite diverse, including antimicrobials, anti-ulcers, antihypertensives, and central action drugs. Most described DDIs management was dose reduction or immunosuppressant dose monitoring.

Table 1: Renal Transplant Patient's clinical profile from the Brazilian Transplant Center at the HUB (Brasilia University Hospital), Brazil, 2018.

Demographic data	n (%)
Gender (n = 167)	
- Male	113 (67.7)
- Female	54 (32.3)
Age * (n = 159)	
- Until 48 years	82 (49.1)
- More than 48 years	77 (46.1)
Base disease (n = 167)	
- Chronic Kidney Disease (undetermined)	58 (34.7)
- Diabetes Mellitus	17 (10.2)
- Hypertension	22 (13.2)
- Primary renal diseases**	25 (15.0)
Time post-transplantation* (n = 163)	
- Until seven years	74 (46.6)
- More than seven years	87 (53.4)
Time in dialysis before transplantation (n = 101)	
- Until five years	84 (83.2)
- More than five years	17 (16.8)

Continua...

Table 1: Continuação.

Demographic data	n (%)
Type of donor (n = 167)	
- Deceased donors	136 (81.4)
- Living donors	31 (18.6)

*Calculations made with the median.

** Primary diseases (glomerulopathies, nephrosclerosis, polycystic kidneys, and other non-specified).

Source adapted: Brito¹³.

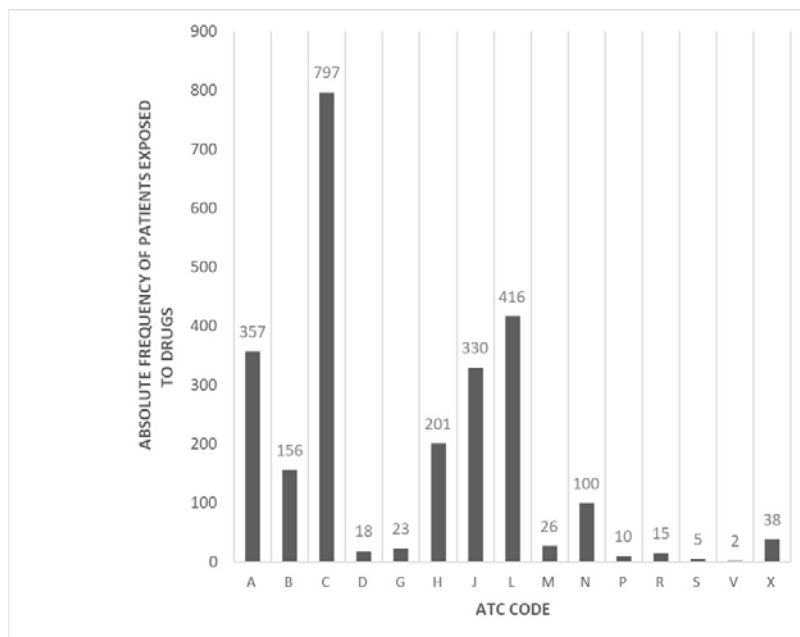


Figure 1: Drugs used* by transplant patients according to the leading anatomical group of the Anatomical, Therapeutic, and Chemical Classification (ATC), 2018 (167 patients).

*At least one prescription.

A: Alimentary tract and metabolism; B: Blood and blood-forming organs; C: Cardiovascular system; D: Dermatological; G: Genito urinary system and sex hormones; H: Systemic hormonal preparations, excl. sex hormones and insulins; J: Anti-infective for systemic use; L: Antineoplastic and immunomodulating agents; M: Musculo-skeletal system; N: Nervous system; P – Antiparasitic products, insecticides, and repellents; R: Respiratory system; S: Sensory organs; V: Various; X: Unclassified, such as phytotherapies.

Source: Brito¹³.

Table 2: Frequency of the main non-immunosuppressive drugs used, by the anatomical, therapeutic chemical (ATC) classification, in renal transplant patients in the university hospital in Brasília (HUB), 2018.

ATC Drug Classification	Frequency n (%)
A: Alimentary tract and metabolism (n = 357)	
Omeprazole	161 (96.4)
Metformin	32 (19.2)
Insulin (NPH)	29 (17.4)
Others*	135
B: Blood and blood-forming organs (n = 156)	
Salicylic Acid	45 (26.9)
Erythropoietin	30 (18.0)
Ferrous sulfate	28 (16.8)
Others*	53

Continua...

Table 2: Continuação.

ATC Drug Classification	Frequency n (%)
C: Cardiovascular system (n = 797)	
Amlodipine	133 (79.6)
Atenolol	99 (59.3)
Furosemide	92 (55.1)
Simvastatin	82 (49.1)
Clonidine	68 (40.7)
Enalapril	61 (36.5)
Losartan	46 (27.5)
Hydrochlorothiazide	40 (24.0)
Others*	176
D: Dermatological (n = 18)	
Nystatin	9 (5.4)
Ketoconazole	4 (2.4)
Others*	5
G: Genito urinary system and sex hormones (n = 23)	
Oxybutynin	6 (3.6)
Sildenafil	2 (1.2)
Tadalafil	2 (1.2)
Progesterone	2 (1.2)
Others*	11
H: Systemic hormonal preparations excluding sex hormones and insulin (n = 201)	
Prednisone	164 (98.2)
Levothyroxine sodium	21 (12.6)
Cinacalcet	11 (6.6)
Others*	5
J: Anti-infectives for systemic use (n = 330)	
Trimethoprim sulfamethoxazole	130 (77.8)
Ciprofloxacin	37 (22.1)
Ganciclovir	22 (13.2)
Others*	141
L: Immunosuppressants	
Tacrolimus	162 (97.0)
Sodium mycophenolate	122 (73.0)
Sirolimus	54 (32.3)
Everolimus	53 (31.7)
Azathioprine	18 (10.8)
Cyclosporine	6 (3.6)
Mycophenolate mofetil	1 (0.6)
M: Musculoskeletal system (n = 26)	
Allopurinol	14 (8.4)
Cyclobenzaprine	3 (1.8)
Others*	9
N: Nervous system (n = 100)	
Amitriptyline	14 (8.4)
Fluoxetine	11 (6.6)
Clonazepam	11 (6.6)
Zolpidem	8 (4.8)
Others*	66

Continua...

Table 2: Continuação.

ATC Drug Classification	Frequency n (%)
P: Antiparasitic products (n = 11)	
Albendazole	4 (2.4)
Others*	7
R: Respiratory system (n = 15)	
Loratadine	4 (2.4)
Budesonide	2 (1.2)
Mupirocin	2 (1.2)
Others*	7
S: Sense organs	
Chloramphenicol ophthalmologic solution	2 (1.2)
Others*	3
V: Various (n = 2)	
Sevelamer**	1 (0.6)
Pancreozymin	1 (0.6)

* It is not possible to calculate the percentage; ** Used only on immediate renal transplantation.

Source: adapted Brito¹³.

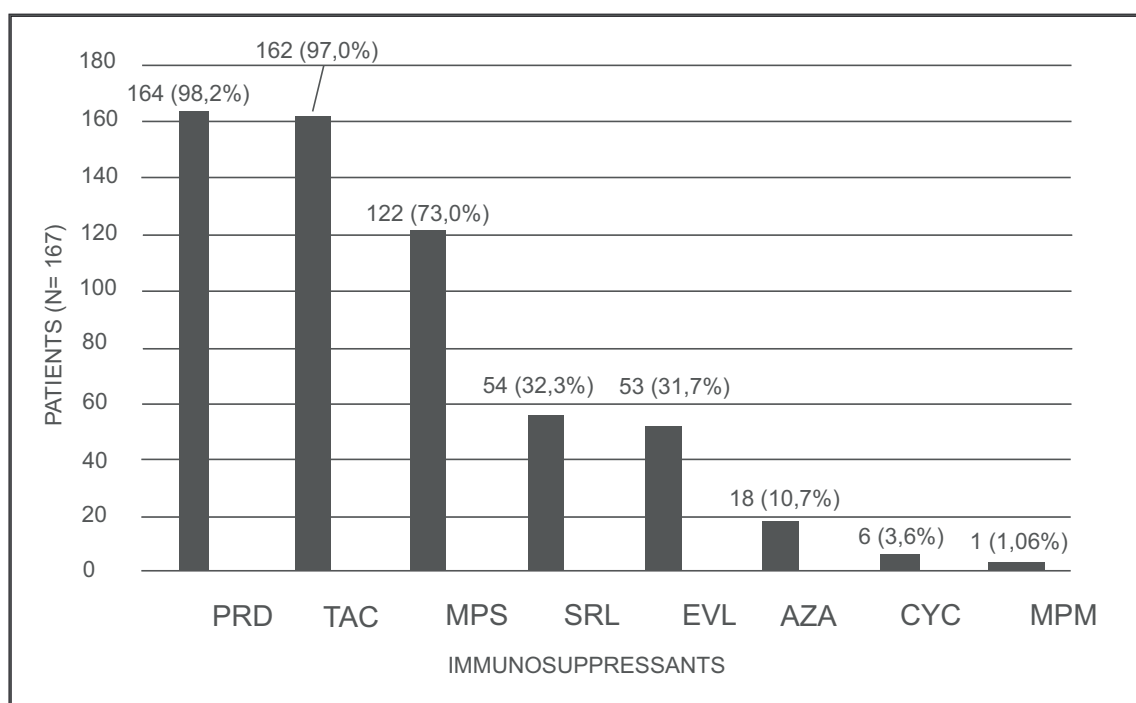


Figure 2: Frequency of patients in ambulatory service exposed to immunosuppressants* in a Brazilian University Hospital, 2018 (n = 167 patients).

*Register at least one prescription. PRD: Prednisone; TAC: Tacrolimus; MPS: Sodium mycophenolate; SRL: Sirolimus; AZA: Azathioprine; CYC: Cyclosporine; MPM: Mycophenolate mofetil. Source: Brito¹³.

Table 3: Immunosuppressants and their drug-drug interactions (DDIs) with the commonly used non-immunosuppressive drugs in post-kidney transplant patients based on IBM Micromedex® database.

IMMUNOSUPPRESSANT	CYC	AZT	EVR	MIC	PRD	SRL	TAC
Alimentary Tract and Metabolism							
Omeprazole	▲			▲			▲
Esomeprazole	▲			▲			▲
Pantoprazole	▲			▲			▲
Ranitidine hydrochloride							▲
Cimetidine	■					■	
Domperidone	▲						▲
Blood and Blood-forming organs							
Salicylic acid	▲						▲
Cardiovascular System							
Amlodipine	▲						▲
Enalapril	■	▲	▲			▲	
Hydrochlorothiazide					■		
Simvastatin	x						
Dermatological							
Ketoconazole	■				■		▲
Musculoskeletal System							
Allopurinol	■	▲					
Cyclobenzaprine							▲
Nervous System							
Amitriptyline hydrochloride							▲
Fluoxetine							▲
Anti-infectives for systemic use							
Ciprofloxacin	■			▲	▲		
TMP SMX		▲					
Ganciclovir				■			■

▲: Major DDIs; ■: Moderate DDIs; x: Contraindicated DDIs.

AZT: Azathioprine; EVR: Everolimus; MIC: Sodium mycophenolate; PRD: Prednisolone; SRL: Sirolimus; TAC: Tacrolimus; TMP SMX: Trimethoprim-sulfamethoxazole.

The three major DDIs occurred with azathioprine. The first DDI with allopurinol causes toxicity and requires reducing the dose to $\frac{1}{4}$ of azathioprine. The second DDI with enalapril maleate induces myelosuppression and requires close monitoring if coadministration is needed. Finally, the last DDI with sulfamethoxazole/trimethoprim augments the risk of bone marrow suppression, especially in renal transplants (Supplement 1).

Tacrolimus had twelve DDIs with other drugs found (Table 3), eleven major and one moderate. It interacted with proton-pump inhibitors, such as amlodipine, ranitidine hydrochloride, and ketoconazole, resulting in increased tacrolimus exposure (Supplement 1).

Both cyclobenzaprine and domperidone showed a high risk of QT-interval prolongation when combined with tacrolimus. Prednisone may decrease tacrolimus levels if used together and, thus, increase the risk of organ rejection. As for the documentation quality, it was considered regular in most situations (61.5%).

DISCUSSION

Tacrolimus is the most prescribed immunosuppressive drug in combination with sirolimus in the transplant service where this study was conducted. In Vitko et al.'s¹⁴ multicenter study, the tacrolimus-sirolimus combination regimen showed a significantly lower incidence of biopsy-proven acute rejection compared with other therapeutic regimens, such as tacrolimus-mycophenolate or cyclosporin-sirolimus. Nonetheless, the tacrolimus-sirolimus regimen also showed elevated total serum cholesterol levels; this elevation can be attributable solely to sirolimus, and if statins treatment does not normalize serum cholesterol levels, reducing sirolimus dose without compromising the immunosuppressive efficacy might be a possible solution¹⁴.

Patients who undergo kidney transplantation surgery have at least a previously developed chronic kidney disease (CKD), generally accompanied by other comorbidities such as hypertension or diabetes, or sometimes both. These underlining conditions result in a considerable quantity of drugs per patient, which, in most cases, is the only way to maintain their comorbidities stabilized. Noticeably, when analyzing immunosuppressants' interactions with the most common drugs used in kidney transplanted patients, the immunosuppressants from the antimetabolite agents and the calcineurin inhibitors families showed the most drug-drug interactions (DDIs)¹⁵⁻¹⁷.

The immunosuppressants are used in higher doses at the beginning of the post-transplant until the highest risk of graft rejection surpasses. Once this period passes, the dosage of these drugs will drop until reaching a maintenance level that would probably last their entire life. In most cases, monitoring of

pharmacological interactions is essential as DDIs are not always dose-dependent and have the possibility of occurring when a lower dose is administered¹⁸.

Our patients' profiles included gender, age, base disease, the time within the renal service, and type of donor. Similar to Ribeiro et al.¹⁹ study in which 66.7% of the recipients were male, the majority of patients were male (67%). This prevalence toward male recipients is expected as one of the most important causes of renal transplant is CKD, which is more common in males than females. Luvisotto, Carvalho, and Galdeano²⁰ considered that all transplant recipients' base disease was CKD and that 49% of the patients were diagnosed with hypertension and 20% with diabetes was due to this base disease.

Polypharmacy in transplanted kidney recipients is not just correlated to immunosuppressive therapy but also with other drugs used for health problems such as diabetes mellitus, hypertension, and primary kidney diseases and for the prophylaxis protocols such as the use of sulfamethoxazole-trimethoprim and omeprazole. Importantly, drugs such as nystatin, albendazole, and ivermectin are in the list of medicines used for prophylaxis in the immediate post-transplant process, which is why they were not included in the most used drugs' list in the ambulatory service²¹.

One of the most adverse DDIs with azathioprine is with xanthine oxidase activity inhibitors (e.g., allopurinol), as xanthine oxidase takes part in azathioprine metabolism. This combination might cause severe leukopenia; hence it should be avoided. If the combination must be used, careful monitoring of the white blood cell count becomes necessary²².

Studies revealed that some drugs could increase blood levels when combined with immunosuppressants, such as calcineurin inhibitors, tacrolimus, and cyclosporine. We found in the Micromedex database that the recommendation for calcium channel blockers was to monitor doses carefully for higher concentrations or toxicity of the immunosuppressant. A single-dose study from China evaluated the CYP3A45*3 allele's effects on the tacrolimus and amlodipine pharmacokinetics and established significant DDIs involving the CYP3A45*3 between these two drugs²³.

According to our database research, the interaction between allopurinol and azathioprine could be monitored by reducing the immunosuppressant dose. Even though research evidence recommends that this combination be avoided as the outcomes from this interaction are not secure²⁴.

Another important interaction unidentified by our database is between ganciclovir and mycophenolate, used for treating Cytomegalovirus. Although the concentration in which these two drugs are used together has not shown significance, it is essential to evaluate other potential adverse effects, especially their gastrointestinal effects²⁵.

Another unidentified drug-drug interaction in our Micromedex database study was the interaction between isoniazid and immunosuppressants used for tuberculosis treatment, one of the most important opportunistic infections in transplant recipients. Explained in several studies as possible hepatotoxicity, this case type of interaction is moderate and causes elevated levels of immunosuppressants, needing laboratory monitoring for dose adjustment. The absence of this interaction in our sample study could be explained by a low prevalence of tuberculosis in the local healthcare service and the triage treatment protocol for all patients on the transplants list²⁶.

In renal transplanted patients, the number of medications and their dose is high in the first months after surgery to prevent graft rejection. Immunosuppressants are the main drugs part of the transplanted patients' primary treatment schedule that interact with many drugs also used in these patients' treatment, such as antihypertensives, anti-acids, anti-inflammatory, and other drugs.

Immunosuppressive therapy maintenance is the most critical step in the transplant puzzle for successful organ transplantation. Consequently, knowing the possible interactions of immunosuppressive drugs with other drugs used by the recipient aids in providing the most suitable drug combination to keep the patients' new organ functioning while decreasing the drugs' side-effects, thus providing them a better life quality. The immunosuppression in organ transplantation prevents graft rejection and helps minimize undesired side effects such as infection, malignancy, and drug toxicity. It is not uncommon for kidney recipients to take two immunosuppressants concurrently in their daily routine for extended periods; some must keep taking at least two immunosuppressants for their entire lifetime. When prescribing two immunosuppressants, knowing the best combinations and avoiding the least compatible ones is vital for clinicians. For this, it is essential to combine two different classes of immunosuppressants and a glucocorticoid, most frequently prednisone.

DDIs' clinical impact involves both pharmacokinetics and pharmacodynamic effects reflected in the clinical observation and changes in the medications' serum concentrations. In this context, DDIs can favor clinical treatment, and by knowing and learning their effects, the healthcare team can properly establish appropriate drug management²⁷.

Our study has some limitations. As an observational study, it might be missing clinical experience data from the transplant service and their most common DDIs involving immunosuppressants, as well as missing DDIs that went undetected in the IBM Micromedex® Drug Int database. Furthermore, it is a single institution study with a small sample size that involved only drugs that outpatients use.

It is worth mentioning that this is preliminary work and must be updated in short periods to ensure that it is updated with the current drug combinations protocol used in the different care units.

It is fundamental for all health providers to understand the drug-drug interaction (DDIs) of the drugs they prescribe their patients. This understanding and access to different tools (e.g., IBM Micromedex® Drug Int) enable health providers to determine the most suitable for their patient's specific profile from the possible drug combinations available, thus helping prevent or minimize adverse effects.

Our work analyzed the Brazilian Transplant Center at the HUB (Brasília University Hospital) ambulatory drug use list determining the most critical medical interactions between immunosuppressants and other drugs used by the renal transplanted outpatients.

Acknowledgments

Transplant Service of the University Hospital of Brasília (HUB) and the financial support by Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES).

REFERENCES

1. Doyle AM, Lechler RI, Turka LA. Organ transplantation: halfway through the first century. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(12):2965-71.
2. Medina-Pestana JO, Galante NZ, Tedesco-Silva H Jr, Harada KM, Garcia VD, Abbud-Filho M, et al. Kidney transplantation in Brazil and its geographic disparity. *J Bras Nefrol*. 2011;33(4):472-84.
3. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. *Registro brasileiro de transplantes*. Dados numéricos da doação de órgãos e transplantes realizados por estado e instituição no período: janeiro/junho – 2021. São Paulo: ABTO; 2021.
4. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2004;351(26):2715-29.
5. Belmont HM. *Pharmacology and side effects of azathioprine when used in rheumatic diseases* [Internet]. Waltham: UpToDate; 2014 [cited 2023 July 13]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-and-side-effects-of-azathioprine-when-used-in-rheumatic-diseases#H6>
6. Goldfarb DA. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *J Urol*. 2005;173(6):2105.
7. Gaston RS. Maintenance immunosuppression in the renal transplant recipient: an overview. *Am J Kidney Dis*. 2001;38(6 Suppl 6):S25-35.
8. Glicklich D, Lamba R, Pawar R. Hypertension in the kidney transplant recipient: overview of pathogenesis, clinical assessment, and treatment. *Cardiol Rev*. 2017;25(3):102-9.

9. Vanhove T, Remijsen Q, Kuypers D, Gillard P. Drug–drug interactions between immunosuppressants and antidiabetic drugs in the treatment of post-transplant diabetes mellitus. *Transplant Rev (Orlando)*. 2017;31(2):69-77.
10. Warden BA, Duell PB. Management of dyslipidemia in adult solid organ transplant recipients. *J Clin Lipidol*. 2019;13(2):231-45.
11. *Merative Micromedex*®: web applications access [Internet]. New York: IBM; [cited 2021 July 27]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch/ssl/true>
12. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. *ATC/DDD Index* [Internet]. Geneva: WHO; [cited 2021 July 27]. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
13. Brito ES. *Perfil do uso de medicamentos em pacientes transplantados renais de um hospital universitário* [master's thesis]. Brasília (DF): Universidade de Brasília; 2020.
14. Vitko S, Włodarczyk Z, Kyllönen L, Czajkowski Z, Margreiter R, Backman L, et al. Tacrolimus combined with two different dosages of sirolimus in kidney transplantation: results of a multicenter study. *Am J Transplantation*. 2006;6(3):531-8.
15. Allison TL. Immunosuppressive therapy in transplantation. *Nurs Clin North Am*. 2016;51(1):107-20.
16. Garcia GG, Harden P, Chapman J. O papel global do transplante renal. *J Bras Nefrol*. 2012;34(1):1-7.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde. Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. *Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da imunossupressão em transplante renal*. Brasília (DF): Conitec; 2020.
18. Bressan AL, Silva RS, Fontenelle E, Gripp AC. Imunossupressores na dermatologia. *An Bras Dermatol*. 2010;85(1):9-22.
19. Ribeiro MVG, Zanesco C, Berlezi GF, Silva DTR. Perfil e desfecho clínico de pacientes transplantados renais em um serviço especializado: desfechos de um projeto de extensão. *Cid Ação*. 2018;2(2):20-31.
20. Luvisotto MM, Carvalho R, Galdeano LE. Transplante renal: diagnósticos e intervenções de enfermagem de pacientes no pós-operatório imediato. *Einstein (Sao Paulo)*. 2007;5(2):117-22.
21. Papotti B, Marchi C, Adorni MP, Poti F. Drug-drug interactions in polypharmacy patients: the impact of renal impairment. *Curr Res Pharmacol Drug Discov*. 2021;2:100020.
22. Vella J, Brennan DC. *Kidney transplantation in adults: induction immunosuppressive therapy* [Internet]. Waltham: UpToDate; 2020 [cited 2023 July 13]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/kidney-transplantation-in-adults-induction-immunosuppressive-therapy>
23. Zuo XC, Zhou YN, Zhang BK, Yang GP, Cheng ZN, Yuan H, et al. Effect of CYP3A5*3 polymorphism on pharmacokinetic drug interaction between tacrolimus and amlodipine. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2013;28(5):398-405.
24. Cummins D, Sekar M, Halil O, Banner N. Myelosuppression associated with azathioprine-allopurinol interaction after heart and lung transplantation. *Transplantation*. 1996;61(11):1661-2.
25. Meesing A, Razonable RR. New developments in the management of cytomegalovirus infection after transplantation. *Drugs*. 2018;78(11):1085-103.
26. *Lexicomp® Drug Interactions* [Internet]. Waltham: UpToDate; [cited 2022 Mar 4]. Available from: https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive_home#di-druglist
27. Caterina P, Di Paolo A, Giofrè C, Caglioti C, Leuzi G, Siniscalchi A, et al. Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management. *J Res Med Sci*. 2013;18(7):601-10.

Received: Oct 26, 2022

Accepted: Apr 24, 2023

SUPPLEMENT 1

Immunosuppressants and their drug interactions with the most common drugs used in the transplant center at the HUB (Brasilia University Hospital).

MEDICAL INTERACTIONS					
<i>Contraindicated</i>					
ISS	OTHER DRUG	INTERACTION EFFECT	CLINICAL MANAGEMENT	PROBABLE MECHANISM	DOCUMENTATION
Cyclosporine	Simvastatin	Concurrent use may result in an increased risk of myopathy or rhabdomyolysis.	Concomitant use may increase the risk of developing myopathy/ rhabdomyolysis and is contraindicated. Consider switching to a statin (Fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin).	Inhibition of CYP3A4-mediated metabolism of simvastatin by cyclosporine; inhibition of OATP1B1-mediated simvastatin transport by cyclosporine.	

<i>Major</i>					
DRUG 1	DRUG 2	INTERACTION EFFECT	CLINICAL MANAGEMENT	PROBABLE MECHANISM	DOCUMENTATION
Azathioprine	Allopurinol	Concurrent use may result in azathioprine toxicity (nausea, vomiting, leukopenia, anemia).	If coadministration is required: reduce the dose of azathioprine to 1/3 to 1/4 of the usual dose. Monitor closely and adjust subsequent doses based on response to therapy and presence of toxicities.	Inhibition of xantine oxidase.	Excellent
Azathioprine	Enalapril maleate	Concurrent use may result in myelosuppression.	Avoid this combination. If these two drugs are administered concomitantly, monitor patients for myelosuppression (anemia, leukemia).	Unknown	Good

Continua...

SUPPLEMENT 1: Continuação.

DRUG 1	DRUG 2	INTERACTION EFFECT	CLINICAL MANAGEMENT	PROBABLE MECHANISM	DOCUMENTATION
Azathioprine	Sulfamethoxazole/ Trimethoprim	Concurrent use may result in increased risk of bone marrow suppression.	May enhance bone marrow suppressing activity of one or both drugs and increased risk of leucopenia, especially in renal transplant patients.	Additive myelosuppressive effects.	Fair
Cyclosporine	Domperidone	Concurrent use may result in increased domperidone exposure and an increased risk of QT prolongation.	Use caution as this may result in increased plasma concentrations of domperidone and may increase risk of serious cardiac effects, including ventricular arrhythmias and sudden cardiac death.	Inhibition of CYP3A4-mediated domperidone metabolism.	Fair
Cyclosporine	Salicylic Acid	Concurrent use with nonsteroidal antiinflammatory agents may result in increased risk of cyclosporine nephrotoxicity.	Use caution when coadministering and closely monitor renal function.	Decreased synthesis of renal prostacyclin.	Excellent
Everolimus	Enalapril	Concurrent use of ACE inhibitors and mTOR inhibitors may result in increased risk of angioedema.	Consider avoiding this combination by using an angiotensin receptor blocker instead of an ACE inhibitor.	Unknown	Excellent

Continua...

SUPPLEMENT 1 :Continuação.

DRUG 1	DRUG 2	INTERACTION EFFECT	CLINICAL MANAGEMENT	PROBABLE MECHANISM	DOCUMENTATION
Everolimus	Ketoconazole	Concurrent use of Everolimus and Dual Strong CYP3A4 and P-glycoprotein inhibitors may result in increased everolimus.	Avoid coadministration in: patients with breast cancer, progressive neuroendocrine tumors of pancreatic origin, renal cell carcinoma, renal angiomyolipoma with tuberous sclerosis complex, or subependymal giant cell astrocytoma with TSC due to the potential for elevated everolimus plasma concentrations.	Inhibition of CYP3A4-mediated metabolism and P-glycoprotein efflux transport of everolimus.	Fair
Mycophenolate Sodium	Ciprofloxacin	May result in decreased mycophenolic acid plasma exposure.	May lead to decreased exposure to the active metabolite mycophenolic acid and decreased efficacy of mycophenolate mofetil. When coadministration is required, monitor patients for alterations in efficacy or mycophenolate mofetil-related adverse reactions. Obtaining MPA plasma levels before and after the initiation of discontinuation of concomitant medications may be necessary to ensure MPA levels remain stable.	Inhibition of enterohepatic recirculation of mycophenolic acid by ciprofloxacin	Excellent

Continua...

SUPPLEMENT 1: Continuação.

DRUG 1	DRUG 2	INTERACTION EFFECT	CLINICAL MANAGEMENT	PROBABLE MECHANISM	DOCUMENTATION
Mycophenolate Mofetil	Omeprazole, Esomeprazole, Pantoprazole	Concurrent use of MMS and proton pump inhibitors may result in reduced exposure to mycophenolic acid.	Monitor patients for alterations in efficacy when coadministration with a PPI is required. Obtaining MPA plasma levels before and after the initiation or discontinuation of concomitant medications may be necessary to ensure MPA levels remain stable.	Incomplete dissolution and decreased absorption of mycophenolate mofetil when the gastric pH is increased.	Excellent
Prednisolone	Ciprofloxacin	Concurrent use of selected corticosteroids and selected fluoroquinolones may result in an increased risk of tendon rupture.	Discontinue immediately if the patient experiences pain, swelling, inflammation, or rupture of a tendon.	Additive effect of risk for tendon rupture.	Excellent
Prednisolone	Salicylic Acid	Concurrent use of Corticosteroids and NSAIDs may result in increased risk of gastrointestinal ulcer or bleeding.	If coadministration is necessary, monitor for signs of bleeding.	Additive effects.	Fair
Sirolimus	Enalapril Maleate	Concurrent use of ACE inhibitors and mTOR inhibitors may result in increased risk of angioedema.	Consider avoiding this combination by using an angiotensin receptor blocker instead of an ACE inhibitor.	Unknown	Excellent
Sirolimus	Ketoconazole	Concurrent use may result in increased risk of sirolimus toxicity (anemia, leukopenia, thrombocytopenia, hypokalemia, diarrhea).	Coadministration of CYP3A4 and p-glycoprotein inhibitor is not recommended, consider alternative antifungal therapy.	Inhibition of cytochrome P4503A4 and p-glycoprotein-mediated sirolimus metabolism.	Excellent

Continua...

SUPPLEMENT 1: Continuação.

DRUG 1	DRUG 2	INTERACTION EFFECT	CLINICAL MANAGEMENT	PROBABLE MECHANISM	DOCUMENTATION
Tacrolimus	Amlodipine	Concurrent use of amlodipine and tacrolimus may result in increased tacrolimus exposure.	Monitor trough tacrolimus concentrations frequently after starting amlodipine therapy and adjust the tacrolimus dosage if appropriate. Also monitor the patient for signs of tacrolimus toxicity, including renal dysfunction, cholestasis and paresthesia.	Unknown	Fair
Tacrolimus	Amitriptiline hydrochloride	Concurrent use of tacrolimus and QT interval prolonging drugs may result in increased risk of QT-interval prolongation.	Concomitant use may increase the risk of serious cardiac toxicity, including torsade de pointes. If coadministered, monitor tacrolimus whole blood concentrations and for QT interval prolongation, and consider monitoring magnesium, potassium, and calcium blood levels.	Additive effects on QT interval.	Fair
Tacrolimus	Ciclobenzaprine Hydrochloride	Concurrent use tacrolimus and mild or moderate CYP3A inhibitors that prolong QT interval may result in increased tacrolimus trough concentrations and increased risk of QT-interval prolongation.	If coadministred, reduce tacrolimus dose, monitor tacrolimus blood levels and for QT prolongation, and consider monitoring magnesium, potassium, and calcium blood levels.	Inhibition of CYP3A-mediated tacrolimus metabolism and additive effects on QT interval.	Fair

Continua...

SUPPLEMENT 1: Continuação.

DRUG 1	DRUG 2	INTERACTION EFFECT	CLINICAL MANAGEMENT	PROBABLE MECHANISM	DOCUMENTATION
Tacrolimus	Domperidone	Concurrent use of Domperidone and Tacrolimus may result in increased risk of QT interval prolongation.	Use caution when coadministering domperidone and tacrolimus as it may increase the risk of serious cardiac effects, including ventricular arrhythmias and sudden cardiac death, particularly at domperidone doses greater than 30 mg/day and in patients older than 60 years. If coadministration is necessary, initiate domperidone at the lowest possible dose and titrate with caution.	Additive effects on the QT interval.	Fair
Tacrolimus	Fluoxetine Hydrochloride	Concurrent use of Fluoxetine and QT interval prolonging drugs may result in increased risk of QT-interval prolongation.	Avoid the concomitant use of fluoxetine with other drugs known to prolong the QT interval. If coadministration is necessary, consider a baseline ECG and on-treatment monitoring.	Additive QT-interval prolonging effects.	Fair

Continua...

SUPPLEMENT 1: Continuação.

DRUG 1	DRUG 2	INTERACTION EFFECT	CLINICAL MANAGEMENT	PROBABLE MECHANISM	DOCUMENTATION
Tacrolimus	Ketoconazole	Concurrent use of may result in increased tacrolimus concentrations and increased risk of QT-interval prolongation.	Coadministration of oral or IV tacrolimus with a strong CYP3A4 inhibitor, is not recommended without dose adjustments of tacrolimus and subsequent monitoring of tacrolimus blood levels and tacrolimus-associated adverse reactions. Coadministration may result additive effects on QT-interval prolongation and an increased risk of serious cardiovascular effects. If concomitant used is required, initiate oral or IV tacrolimus at lower dosage, closely monitor tacrolimus whole blood concentrations, observe for signs and symptoms of QT interval prolongation, and consider obtaining an ECG and monitoring magnesium, potassium, and calcium levels.	Inhibition of CYP3A4-mediated tacrolimus metabolism and additive effects on QT interval.	Good

Continua...

SUPPLEMENT 1: Continuação.

DRUG 1	DRUG 2	INTERACTION EFFECT	CLINICAL MANAGEMENT	PROBABLE MECHANISM	DOCUMENTATION
Tacrolimus	Esomeprazole Omeprazole	Concurrent use of Omeprazole and Tacrolimus may result in increased tacrolimus exposure.	It may be prudent to avoid coadministration. If omeprazole and tacrolimus are used together, monitor tacrolimus levels and make dosage adjustments as necessary, and monitor for tacrolimus toxicity.	Inhibition of CYP3A4-mediated tacrolimus metabolism.	Good
Tacrolimus	Ranitidine Hydrochloride	Concurrent use of Tacrolimus and mild/moderate CYP3A4 inhibitors may result in increased tacrolimus trough concentrations and increased risk of toxicity.	If coadministered, monitor tacrolimus whole blood trough concentrations and the risk of serious toxicity.	Inhibition of CYP3A4-mediated tacrolimus metabolism.	Fair
Tacrolimus	Salicylic Acid	Concurrent use may result in renal acute failure.	Concomitant administration should be avoided, particularly in patients with liver dysfunction. If use concurrently monitor serum creatinine and urine output.		Good

Moderate

ISS	OTHER DRUG	INTERACTION EFFECT	CLINICAL MANAGEMENT	PROBABLE MECHANISM	DOCUMENTATION
Cyclosporine	Allopurinol	Concurrent use may result in increased cyclosporine levels.	Consider monitoring cyclosporine levels and adjusting the dosage if coadministration is required.	Unknown	Good
Cyclosporine	Cimetidine	Concurrent use may result in increased risk of cyclosporine toxicity.	Monitor patients for increased cyclosporine toxicity (renal dysfunction, neurotoxicity).	Unknown; competition between cimetidine and creatinine for renal tubular secretion.	Good

Continua...

SUPPLEMENT 1: Continuação.

<i>Moderate</i>					
ISS	OTHER DRUG	INTERACTION EFFECT	CLINICAL MANAGEMENT	PROBABLE MECHANISM	DOCUMENTATION
Cyclosporine	Ciprofloxacin	Concurrent use may result in increased cyclosporine blood levels, loss of cyclosporine therapeutic effect or transient elevations in serum creatinine.	When using in transplant patients for immunosuppression, monitor cyclosporine blood levels and monitor for signs of rejection.	Decreased cyclosporine metabolism; pharmacodynamic antagonism.	Excellent
Cyclosporine	Enalapril Maleate	Concurrent use may result in renal dysfunction.	Monitor renal function closely in patients taking enalapril and cyclosporine.	Not specified.	Fair
Cyclosporine	Ketoconazole	Concurrent use may result in an increased risk of cyclosporine toxicity.	This drug interaction may be used intentionally as a cost saving measure to reduce the effective dose of cyclosporine. If this interaction is not desired, consider use of an alternate antimicrobial.	Altered cyclosporine absorption/metabolism; inhibition of cyclosporine hydroxylase in human liver microsomes	Excellent
Cyclosporine	Omeprazole	Concurrent use may result in altered cyclosporine concentrations.	Monitor circulating cyclosporine levels and adjust cyclosporine dosage as necessary.	Altered cyclosporine metabolism.	Fair
Sirolimus	Cimetidine	Concurrent use of Cimetidine and Sirolimus may result in an increased risk of sirolimus toxicity (anemia, leukopenia, thrombocytopenia, hypokalemia, fever, diarrhea).	Monitor sirolimus levels and adjust sirolimus dosage accordingly. Monitor the patient for sirolimus toxicity.	Inhibition of CYP-450 mediated sirolimus metabolism.	Fair
Prednisolone	Hidroclorotiazide	Concurrent use may result in Hypokalemia,	Potassium balance should be carefully monitored when corticosteroid therapy is initiated, discontinued, or altered in patients who receive chronic thiazide diuretics.	Additive kaluresis.	Fair

Continua...

SUPPLEMENT 1: Continuação.

<i>Moderate</i>					
ISS	OTHER DRUG	INTERACTION EFFECT	CLINICAL MANAGEMENT	PROBABLE MECHANISM	DOCUMENTATION
Prednisolone	Ketoconazole	Concurrent use may result in increased risk of corticosteroid side effects.	May require adjustment when ketoconazole is added or deleted from their drug regimens. Also monitor for adverse effects of prednisolone, including neuropsychiatric reactions, fluid and electrolyte disturbances, hypertension, and hyperglycemia.	Decreased prednisolone metabolism.	Fair
Tacrolimus	Ganciclovir	Concurrent use of ganciclovir and tacrolimus may result in an increased risk of nephrotoxicity.	Renal function tests should be given prior to and during concomitant ganciclovir/valganciclovir and tacrolimus therapy. Avoiding high doses of tacrolimus may protect renal function.	Additive nephrotoxicity.	Fair

Source: IBM Micromedex – Drug Interactions®.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E SOCIODEMOGRÁFICAS DOS USUÁRIOS DE UM CENTRO DE ATENÇÃO PSICOSSOCIAL INFANTOJUVENIL EM PORTO ALEGRE A PARTIR DO SISTEMA DE GERENCIAMENTO DE CONSULTAS (GERCON)

CLINICAL AND SOCIODEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF USERS OF CENTRO DE ATENÇÃO PSICOSSOCIAL INFANTOJUVENIL IN PORTO ALEGRE SINCE THE IMPLEMENTATION OF SISTEMA DE GERENCIAMENTO DE CONSULTAS (GERCON)

Antonella Cabrini de Lima¹ , Juliana Unis Castan² ,
Flávia Moreira Lima² 

RESUMO

Introdução: Desde maio de 2019, o acesso aos serviços especializados de saúde mental infantojuvenil do município de Porto Alegre ocorre através da regulação assistencial por intermédio do sistema Gerenciamento de Consultas (GERCON). O objetivo deste estudo foi caracterizar o perfil clínico e sociodemográfico dos usuários encaminhados para um Centro de Atenção Psicossocial Infantojuvenil (CAPSi) nos dois primeiros anos do GERCON.

Métodos: Estudo transversal em que foram resgatados dados dos prontuários eletrônicos de crianças e adolescentes encaminhados para primeira consulta em um CAPSi de Porto Alegre, capital do estado do Rio Grande do Sul, no período de maio de 2019 a abril de 2021.

Resultados: A maioria dos 134 usuários era do sexo masculino (59,8%), autodeclarados brancos (69,7%), naturais de Porto Alegre (87,9%) e com hipótese diagnóstica inicial de Retardo mental (28,9%), Transtornos emocionais e de comportamento com início usualmente ocorrendo na infância e adolescência (24,2%) e Transtornos do humor (20,3%). A média de idade foi 13,4 anos e a mediana 15 anos. A taxa de absenteísmo na primeira consulta foi de 24,7%.

Conclusão: A maioria dos usuários encaminhados para o CAPSi HCPA era do sexo masculino, adolescente, natural de Porto Alegre e com a hipótese diagnóstica inicial de transtornos do neurodesenvolvimento. Há uma elevada taxa de absenteísmo. Ao planejar intervenções para crianças e adolescentes que necessitam de atendimento em CAPSi é importante considerar o perfil nosológico e as características sociodemográficas dos usuários, assim como pensar em estratégias para diminuir o absenteísmo.

Palavras-chave: *Serviços de saúde mental; Criança; Adolescente; Agendamento de consultas*

ABSTRACT

Introduction: Since May 2019, access to child and adolescent mental health services in the city of Porto Alegre has been managed through a regulatory system called sistema de regulação assistencial (GERCON). The aim of this study is to describe the clinical and sociodemographic characteristics of users referred to a Child and Adolescent Psychosocial Care Center (Centro de Atenção Psicossocial Infantojuvenil [CAPSi]) in the first two years of GERCON.

Clin Biomed Res. 2023;43(2):136-141

1 Secretaria Municipal da Família, Cidadania e Assistência Social de Gravataí. Gravataí, RS, Brasil.

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

Autor correspondente:

Antonella Cabrini de Lima
atcabrini@gmail.com
Secretaria Municipal da Família, Cidadania e Assistência Social de Gravataí
Av. Ely Corrêa, 675
94185-000, Gravataí, RS, Brasil.

Methods: This is a cross-sectional study. Data were retrieved from electronic medical records of children and adolescents referred for their first consultation at a CAPSi in Porto Alegre, capital of the state of Rio Grande do Sul, from May 2019 to April 2021.

Results: Most of the 134 users were male (59.8%), self declared white (69.7%), from Porto Alegre (87.9%) and with an initial diagnostic hypothesis of Mental retardation (28.9%), Behavioral and emotional disorders with onset usually occurring in childhood and adolescence (24.2%) e Mood disorders (20.3%). The mean age was 13.4 years and the median was 15 years. The rate of absenteeism in the first appointment was 24.7%.

Conclusion: Most users referred to the CAPSi HCPA were male, teenagers, born in Porto Alegre and with the initial diagnostic hypothesis of neurodevelopmental disorders. There is a high rate of absenteeism. When planning interventions for children and adolescents who need CAPSi care, it is important to consider the nosological profile and sociodemographic characteristics, as well as thinking about strategies to reduce absenteeism.

Keywords: *Mental health services; Child; Adolescent; Appointments and schedules*

INTRODUÇÃO

Estima-se que 13,4% da população infantojuvenil mundial apresente algum transtorno mental, com destaque para transtornos ansiosos, disruptivos e de déficit de atenção e hiperatividade¹. No Brasil, estima-se que entre 12,7 a 19,9% da população infantojuvenil apresente algum transtorno mental², mas apenas cerca de 20% recebe o tratamento adequado em função da escassez de serviços de saúde mental especializados^{3,4}.

No âmbito da saúde mental infantojuvenil, o CAPSi (Centro de Atenção Psicossocial Infantojuvenil) é destinado ao cuidado em saúde mental de crianças e adolescentes em municípios com mais de 70 mil habitantes. Os CAPSi são constituídos por equipe multiprofissional que atua de forma interdisciplinar em sua área territorial e em articulação com outros pontos de atenção das redes intersetoriais⁵.

No Brasil, poucos estudos abordam a utilização de serviços de saúde mental por crianças e adolescentes. Um estudo, que apresentou características diagnósticas e demográficas de sete CAPSi no Brasil em 2003, indicou maioria dos usuários do sexo masculino (62,8%), com média de idade de 11,1 anos e transtornos do comportamento e transtornos emocionais (44,5%) como os diagnósticos mais frequente⁶. Em outro estudo, que apresentou dados sobre o perfil nosológico e a distribuição nacional dos CAPSi, os diagnósticos predominantes foram transtornos de comportamento (29,7%), transtornos de desenvolvimento (23,6%) e retardo mental (12,5%)⁷. No CAPSi do município de Campos dos Goytacazes/RJ, em que foram analisados 248 prontuários, 66,1% eram pacientes do sexo masculino, e os diagnósticos mais prevalentes foram os transtornos do comportamento e transtornos emocionais (40,70%), seguidos por retardo mental (13,06%) e transtornos globais do desenvolvimento (11,55%)⁸.

No município de Porto Alegre, o acesso aos CAPSi dá-se através de encaminhamento da Atenção Básica ou de outros serviços da Rede de Atenção Psicossocial (RAPS) como pronto atendimento em

saúde mental, internação psiquiátrica, ambulatório especializado, etc. Um dos pontos da rede de atenção à saúde identifica as demandas em saúde mental de crianças e adolescentes domiciliados em Porto Alegre e solicita o acompanhamento especializado via GERCON. Este sistema foi desenvolvido com o objetivo de oferecer um atendimento mais equitativo e resolutivo à população, baseado em critérios de risco. Para isso, foi criada a Matriz de Agravos para Infância e Adolescência⁹, documento que especifica critérios de encaminhamento para os níveis de atenção da RAPS. Profissionais reguladores avaliam os casos de acordo com a matriz de agravos e a regionalização do município, direcionando o usuário para o serviço que atenda sua complexidade¹⁰.

A partir de maio de 2019, com o intuito de otimizar a gestão das consultas especializadas em saúde mental infantojuvenil, o acesso de novos usuários aos três CAPSi de Porto Alegre passou a ser regulado pelo GERCON. Assim, considerando as mudanças a partir da implantação do novo sistema de acesso às consultas especializadas em saúde mental infantojuvenil, este artigo objetiva caracterizar o perfil clínico e sociodemográfico dos usuários referenciados para um CAPSi de Porto Alegre nos dois primeiros anos do GERCON. Ressalta-se a importância de conhecer as características clínicas e demográficas da população atendida pelos CAPSi de Porto Alegre para um planejamento consistente e efetivo de ações em saúde considerando as necessidades e interesse da clientela assistida por esses serviços.

MÉTODOS

Estudo descritivo transversal, no qual foram analisados dados dos prontuários eletrônicos de crianças e adolescentes referenciados para o CAPSi do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

A cidade de Porto Alegre possui uma população de 1.409.351 habitantes¹¹, distribuída em oito regiões de saúde que formam as Gerências Distritais (GD). Cada GD atende uma população entre 95 e 200 mil

peçoas, ofertando, de forma descentralizada, serviços de planejamento, atenção e vigilância em saúde, com dispositivos da Atenção Primária e Especializada¹².

O CAPSi HCPA atende três das oito gerências distritais do município (Leste/Nordeste, Partenon/Lomba do Pinheiro e Glória/Cruzeiro/Cristal), mas está localizado na GD Centro, ou seja, fora do território atendido. Este serviço acompanha cerca de 130 usuários e oferece atendimentos individuais, acompanhamento psiquiátrico, oficinas e grupos terapêuticos para os usuários e seus responsáveis. O tratamento é realizado por uma equipe de profissionais de diferentes áreas, incluindo psiquiatria, psicologia, educação física, terapia ocupacional, assistência social e enfermagem, além de residentes e acadêmicos da graduação de diversas áreas da saúde.

Os participantes da pesquisa foram crianças e adolescentes encaminhados através do GERCON para primeira consulta no CAPSi HCPA no período de 01/05/2019 a 31/04/2021.

A partir de uma solicitação ao Serviço de Tecnologia da Informação do HCPA, os dados clínicos e sociodemográficos foram extraídos dos prontuários eletrônicos (AGHUse) dos usuários agendados para primeira consulta através do GERCON. Os campos recuperados dos prontuários eletrônicos foram: data da primeira consulta no CAPSi HCPA, data de nascimento, sexo, cor, naturalidade, hipótese diagnóstica inicial (F00-F99 – capítulo V da CID-10). A hipótese diagnóstica inicial foi estabelecida por médicos psiquiatras, supervisionados por psiquiatras da infância e adolescência.

Os dados foram analisados no software SPSS versão 18, considerando frequência e percentual, além das médias e desvio padrão, de acordo com a natureza da variável.

O projeto, registrado na Plataforma Brasil sob o número CAEE 45872621.0.0000.5327, foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição na qual foi desenvolvido.

RESULTADOS

Durante o período analisado foram agendadas 178 primeiras consultas no CAPSi em estudo, entretanto 44 (24,7%) faltaram à consulta. A Tabela 1 apresenta as características dos usuários que compareceram na primeira consulta (n = 134). A maioria era do sexo masculino, autodeclarados brancos e naturais de Porto Alegre. Os usuários tinham entre 5 e 18 anos e a mediana de idade era de 15 anos. A hipótese diagnóstica inicial mais comum foi Retardo mental (28,9%), seguida por Transtornos emocionais e de comportamento com início usualmente ocorrendo na infância e adolescência (24,2%) e Transtornos do humor (20,3%).

Tabela 1: Características sociodemográficas e clínicas dos usuários referenciados para primeira consulta no CAPSi HCPA.

	Total n = 134
Idade média (DP)	13,4 (DP 3,25)
Faixa etária (%)	
até 9 anos	20 (14,9)
10-13 anos	33 (24,6)
14-18 anos	81 (60,4)
Sexo (%)	
Masculino	79 (59,8)
Etnia (%)	
Branca	92 (69,7)
Naturalidade (%)	
Porto Alegre	116 (87,9)
Hipótese diagnóstica (%)	
F70-F79	37 (28,9)
F90-F98	31 (24,2)
F30-F39	26 (20,3)
F80-F89	16 (12,5)
F40-F48	5 (3,9)
F20-F29	6 (4,7)
Outros	7 (5,5)

F70-F79: Retardo mental; F90-98: Transtorno emocionais e de comportamento com início usualmente ocorrendo na infância e adolescência; F30-F39: Transtornos do humor; F80-F89: Transtornos do desenvolvimento psicológico; F40-F48: Transtornos neuróticos; F20-F29: Esquizofrenia, transtornos esquizotípicos e delirantes.

DISCUSSÃO

As características clínicas e sociodemográficas evidenciadas no presente trabalho, assim como os de estudos anteriores sobre o perfil dos usuários de CAPSi no Brasil^{13,14}, indicam maioria de usuários adolescentes, do sexo masculino, autodeclarados brancos, e com transtornos do neurodesenvolvimento e/ou problemas de comportamento externalizantes.

Os transtornos do neurodesenvolvimento se manifestam na fase inicial da vida e se caracterizam por déficits no desenvolvimento que causam prejuízos nas áreas pessoal, social, acadêmica e/ou profissional¹⁵. Compreendem uma gama de transtornos persistentes, incluindo Deficiência Intelectual, Transtorno do Espectro Autista e Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade, que demandam detecção e intervenções especializadas precoces, de forma a fomentar o desenvolvimento das habilidades e da autonomia¹⁶. Sendo a adolescência uma fase do desenvolvimento repleta de mudanças corporais, sociais e emocionais, é neste período que os comportamentos disfuncionais costumam causar maiores prejuízos, incluindo déficits no desempenho escolar e na sociabilidade¹⁷.

Os problemas de comportamento externalizantes se caracterizam por conduta opositora, desobediência e agressividade que prejudicam a interação social. Diferentemente do que costuma ocorrer em relação aos problemas de comportamento internalizantes, como depressão e ansiedade, os externalizantes tendem a causar conflitos interpessoais nos ambientes frequentados pela criança e/ou adolescente, sendo, por isso, mais facilmente identificados por pais e professores e encaminhados para serviços de saúde mental¹⁸. Nesse sentido, os dados não traduzem necessariamente uma maior prevalência desse tipo de transtorno mental na população, mas sim que este tipo de comportamento e sofrimento tende a ser mais facilmente detectado.

Estudos apontam que a taxa elevada de usuários do sexo masculino pode ser pensada como reflexo das experiências distintas de socialização entre meninos e meninas no contexto sociocultural atual¹⁹, levando a diferentes formas de vivenciar e expressar sentimentos de raiva e frustração. Assim, enquanto meninos tendem a externar a agressividade, as meninas tendem a internalizá-la e/ou expressá-la contra si mesmas¹³.

Nossos resultados também mostram que a maioria dos usuários se identificam como brancos. A taxa, que reflete a prevalência de autodeclarados brancos no município de Porto Alegre²⁰, também pode apontar uma possível dificuldade de acesso de indivíduos pardos e negros, incluindo o acesso à saúde mental especializada¹⁴. Pessoas em situações sociais desfavoráveis, incluindo populações mais pobres e grupos étnicos marginalizados, estão sujeitas a condições precárias de moradia, trabalho e educação, que se refletem negativamente nas condições de saúde²¹. Assim, destaca-se o impacto dos determinantes sociais em saúde no sofrimento emocional e no acesso à saúde mental especializada. Nesse sentido, a falta de acesso a direitos básicos causa repercussões físicas e psíquicas, que, por sua vez, também pode prejudicar o acesso a serviços de saúde e socioassistenciais^{22,23}.

A taxa de absenteísmo na primeira consulta encontrada neste estudo, cerca de 25%, está em consonância com o descrito na literatura²⁴, que se configura como um problema recorrente em todo o país. Este dado nos faz refletir sobre o paradoxo do absenteísmo e da lacuna entre necessidade de tratamento e acesso aos serviços de saúde mental, que é mundialmente reconhecida. Uma hipótese aventada para esta ocorrência pode ser a distância entre o CAPSi HCPA e os territórios atendidos, demandando que muitos usuários e seus responsáveis utilizem mais de um ônibus e precisem arcar com custos de tempo e dinheiro para o deslocamento. O fato do atendimento de crianças e adolescentes demandar a presença

de um responsável também é atravessado por aspectos como jornada de trabalho e cuidado de outros familiares, que podem dificultar o acesso das famílias ao serviço.

A diretriz territorial implica que os CAPS estejam integrados com suas áreas de abrangência, entendidas como territórios existenciais e dinâmicos, resgatando as potencialidades dos recursos da comunidade e trabalhando de modo conjunto com os demais equipamentos da rede²⁵. Assim, estar fora do território implica em maiores barreiras não apenas para o acesso da população, mas também para a construção de vínculos e estratégias de corresponsabilização entre os serviços que favoreçam um cuidado compartilhado.

Outra hipótese para a taxa de absenteísmo seria o estigma social da doença mental, principalmente em relação à infância e adolescência. A falta de conhecimento e a discriminação social de usuários com transtornos mentais e suas famílias podem levar à não identificação de sinais precoces e à evitação pela busca de tratamento¹⁵.

A literatura também traz que o amplo intervalo de tempo entre a solicitação da consulta e a data da sua marcação pode contribuir para que a demanda de atendimento inicial já tenha sido resolvida ou amenizada²⁶ ou ainda para que os responsáveis e/ou seus familiares não considerem mais a consulta como necessária. Assim, casos menos graves podem não chegar aos serviços especializados em função do tempo de espera e/ou da habituação das famílias ao quadro de saúde mental apresentado, impossibilitando uma intervenção precoce e contribuindo para a cronificação de transtornos mentais e utilização de recursos mais dispendiosos no futuro.

Desta forma, salienta-se a importância de uma boa comunicação por parte da equipe de saúde sobre o que é o CAPSi e de um conhecimento sobre regulação acerca do correto agendamento²⁴. A matriz de agravos da infância e adolescência de Porto Alegre⁹ é uma ferramenta útil nesse sentido, estabelecendo critérios objetivos para cada nível de atenção e visando a corresponsabilização entre os serviços de saúde acerca da detecção precoce de sinais de risco e encaminhamento para o nível de atenção mais adequado.

Sistemas informatizados de dados de pacientes, como GERCON e AGHUse, permitem a organização e padronização de dados, além de facilitar o acesso à informação, possibilitando a realização de estudos como este. Por outro lado, o acesso restrito aos dados de prontuários foi uma das limitações encontradas nesta pesquisa, considerando que informações como território, unidade de saúde de referência, motivo do encaminhamento para o CAPSi e demais serviços da Rede de Atenção Psicossocial e Rede Intersetorial que o usuário acessa, não puderam ser coletados e

analisados. Salienta-se a escassez de publicações a partir de dados obtidos pelo GERCON, evidenciando a importância de outros estudos acerca da população atendida e das repercussões da implantação do sistema de regulação nos serviços de saúde do município.

Este estudo visou investigar como se dá o acesso à saúde mental especializada, demanda cada vez mais emergente frente às necessidades da população infantojuvenil. A caracterização do perfil dos usuários é relevante para orientar a gestão e a oferta de atendimentos. Esta pesquisa apontou que a maioria dos usuários encaminhados para o CAPSi HCPA nos dois primeiros anos da implementação do GERCON era do sexo masculino, adolescente, natural de Porto Alegre e com a hipótese diagnóstica inicial de transtornos do neurodesenvolvimento. A taxa de absenteísmo na primeira consulta foi elevada:

um em cada quatro usuários não compareceu na consulta agendada.

Os dados clínicos e sociodemográficos dão subsídios para reflexões e planejamento de intervenções que diminuam a taxa de absenteísmo, possibilitando que a população tenha acesso de fato ao atendimento especializado em saúde mental. Nesse sentido, destaca-se a importância de um sistema de regulação que promova equidade e integralidade, proporcionando melhores condições de vida para a população, com serviços de saúde mental para crianças e adolescentes suficientes para atender às suas demandas e que possam ser acessados de fato.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não ter conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- Polanczyk GV, Salum GA, Sugaya LS, Caye A, Rohde LA. Annual research review: a meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*. 2015;56(3):345-65.
- Fatori D, Graeff-Martins AS. Epidemiologia dos transtornos mentais de crianças e adolescentes. In: Lauridsen-Ribeiro E, Lykouropoulos CB, organizadoras. *O Capsi e o desafio da gestão em rede*. São Paulo: Hucitec; 2016. p. 39-53.
- Ceballos GYC, Santos DN, Machado DB. Centros de atenção psicossocial infantojuvenil no Brasil: distribuição geográfica e perfil dos usuários. *Cad Saude Publica*. 2015;31(12):2649-54.
- Paula CS, Bordin IAS, Mari JJ, Velasque L, Rohde LA, Coutinho ESF. The mental health care gap among children and adolescents: data from an epidemiological survey from four Brazilian regions. *PLoS One*. 2014;9(2):e88241.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. *Centros de Atenção Psicossocial e Unidades de Acolhimento como lugares da atenção psicossocial nos territórios: orientações para elaboração de projetos de construção, reforma e ampliação de CAPS e de UA*. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2015.
- Hoffmann MCCL, Santos DN, Mota ELA. Caracterização dos usuários e dos serviços prestados por Centros de Atenção Psicossocial Infanto-Juvenil. *Cad Saude Publica*. 2008;24(3):633-42.
- Garcia GYC, Santos DN, Machado DB. Centros de Atenção Psicossocial Infantojuvenil no Brasil: distribuição geográfica e perfil dos usuários. *Cad Saude Publica*. 2015;31(12):2649-54.
- Rangel CC, Teixeira CLS, Silva VLM. Perfil clínico-epidemiológico dos usuários do CAPSi Dr. João Castelo Branco do município de Campos dos Goytacazes, RJ. *Rev Cient Fac Med Campos*. 2015;10(2):25-8.
- Porto Alegre. Secretaria Municipal de Saúde. *Matriz de agravos vs. nível atenção – crianças e adolescentes* [Internet]. Porto Alegre: PMPA; [citado em 17 jul 2023]. Disponível em: <https://drive.google.com/file/d/13CK7puHoyFCKGkNTU1FGk315vqY2zKt0/view>
- Sistema de gerenciamento de consultas é apresentado às Procuradorias Regionais. *Secretaria da Saúde do Rio Grande do Sul* [Internet]. 30 out 2017 [citado em 17 jul 2023]. Disponível em: <https://saude.rs.gov.br/sistema-de-gerenciamento-de-consultas-e-apresentado-as-procuradorias-regionais>
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Brasil / Rio Grande do Sul / Porto Alegre* [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2010 [citado em 17 jul 2023]. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/rs/porto-alegre/panorama>
- Porto Alegre. Secretaria Municipal de Saúde. *Plano municipal de saúde 2018-2021* [Internet]. Porto Alegre: PMPA; 2017 [citado em 17 jul 2023]. Disponível em: http://proweb.procempa.com.br/pmpa/prefpoa/sms/usu_doc/plano_municipal_de_saude_-_pms_2018-2021_-_revisado_em_16_01_18.pdf
- Leitão IB, Dias AB, Tristão KG, Rochi JP, Avellar LZ. Dez anos de um CAPSi: comparação da caracterização de usuários atendidos. *Psicol USP*. 2020;31:e190011.
- Machado CM, Luiz AMAG, Marques Filho AB, Miyazaki MCOS, Domingos NAM, Cabrera EMS. Ambulatório de psiquiatria infantil: prevalência de transtornos mentais em crianças e adolescentes. *Psicol Teor Prat*. 2014;16(2):53-62.
- American Psychiatric Association. *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais*. 5a ed. Porto Alegre: Artmed; 2013.
- Tomazelli J, Fernandes C. Centros de Atenção Psicossocial e o perfil dos casos com transtorno global do desenvolvimento no Brasil, 2014-2017. *Physis (Rio J)*. 2021;31(2):e310221.

17. Caobianco JDR, Freire HBG, Jesus LP, Oña CMM. Efeitos da equoterapia na qualidade de vida de adolescente com TDAH. *Multitemas*. 2019;24(57):195-216.
18. Bolsoni-Silva AT, Levatti GE, Guidugli PM, Marim VCM. Problemas de comportamento, em ambiente familiar em escolares e pré-escolares diferenciados pelo sexo. *Interam J Psychol*. 2015;49(3):354-64.
19. Martin J, Hadwin JA. The roles of sex and gender in child and adolescent mental health. *JCPP Advances*. 2022;2(1):e12059.
20. IBGE divulga os números de raça/cor de Porto Alegre. *Observa POA* [Internet]. 22 dez 2011 [citado em 17 jul 2023]. Disponível em: http://www.observapoa.com.br/default.php?reg=203&p_secao=17
21. Barreto ML. Desigualdades em saúde: uma perspectiva global. *Cienc Saude Colet*. 2017;22(7):2097-108.
22. Souza LB, Panúncio-Pinto MP, Fiorati RG. Crianças e adolescentes em vulnerabilidade social: bem-estar, saúde mental e participação em educação. *Cad Bras Ter Ocup*. 2019;27(2):251-69.
23. Castelaneli IKM, Vilela MFG, Bedrikow R, Santos DS, Figueira MCS. Na ausência de endereço, onde mora a saúde? Determinantes sociais e populações de ocupações. *Saude Debate*. 2019;43(Spe 8):11-24.
24. Silva IAD, Stermer PRR, Barros LN, Rocha SL, Domingues RJS. Fatores determinantes do absenteísmo de pacientes às consultas agendadas na Unidade Básica de Saúde Laranjeiras, Marabá, Pará. *Res Soc Dev*. 2021;10(7):e30610716623.
25. Merhy EE, Feuerwerker LCM, Santos MLM, Bertussi DC, Baduy RS. Rede Básica, campo de forças e micropolítica: implicações para a gestão e cuidado em saúde. *Saude Debate*. 2019;43(Spe 6):70-83.
26. Farias CML, Giovanella L, Oliveira AE, Santos Neto ET. Tempo de espera e absenteísmo na atenção especializada: um desafio para os sistemas universais de saúde. *Saude Debate*. 2019;43(Spe 5):190-204.

Recebido: 08 set, 2022

Aceito: 04 jan, 2023

COVID-19: COMO INFORMAÇÕES BASEADAS EM EVIDÊNCIAS AUXILIARAM UM HOSPITAL TERCIÁRIO DURANTE O PRIMEIRO ANO PANDEMICO

COVID-19: HOW EVIDENCE-BASED INFORMATION SUPPORTED A TERTIARY HOSPITAL DURING THE FIRST PANDEMIC YEAR

Tázia Lopes de Castro¹ , Andrea Cássia Pereira Sforsin¹ , Vanusa Barbosa Pinto¹ , Tiago Arantes¹ , Maria Alice Pimentel Falcão¹ 

RESUMO

Introdução: Durante a pandemia de COVID-19, a necessidade por uma informação confiável, rápida e precisa desafiou os profissionais de saúde de todo o mundo. O objetivo deste trabalho foi avaliar e comparar as solicitações dos profissionais da saúde realizadas a um Centro de Informação Sobre Medicamentos (CIM) em um ano pré-pandêmico e durante o primeiro ano pandêmico.

Métodos: Trata-se de um estudo quantitativo e retrospectivo, que analisou as perguntas realizadas ao CIM do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICHCFMUSP) quanto ao seu assunto, classificação ATC dos medicamentos envolvidos e profissionais solicitantes.

Resultados: Os resultados demonstram que, de maneira geral, durante o primeiro ano pandêmico houve um aumento de 454 perguntas (66,13%; $p < 0,01$). As dúvidas se referiam principalmente a questões de administração, estabilidade/compatibilidade e padronização do medicamento na instituição, sendo o farmacêutico o profissional que realizou maior número de questionamentos. Ao seccionar as perguntas, verificou-se que a maioria das informações solicitadas se referiram a agentes infecciosos, agentes que atuam no sangue/órgãos hematopoiéticos e sistema nervoso.

Conclusão: Considerando o cenário pandêmico, com sobrecarga dos serviços de saúde, contratação em massa de novos profissionais e pouca disponibilidade de informações com embasamento científico, as evidências fornecidas pelo CIM, aliadas ao entendimento do quadro clínico de cada paciente, com certeza auxiliaram em um melhor desfecho clínico, bem como foram essenciais no uso racional de medicamentos no combate a pandemia de COVID-19.

Palavras-chaves: *Prática clínica baseada em evidências; Serviços de informação sobre medicamentos; COVID-19*

ABSTRACT

Introduction: During the COVID-19 pandemic the need for reliable, fast and accurate information challenged healthcare professionals around the world. The aim of this study was to evaluate and compare the requests made by health professionals to a Drug Information Center (DIC) in a pre-pandemic year and during the first year of the pandemic.

Methods: This is a quantitative and retrospective study that analyzed the solicitations made to the DIC of the Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICHCFMUSP) regarding its subject, ATC classification of drugs involved and requesting professionals.

Clin Biomed Res. 2023;43(2):142-149

¹ Divisão de Farmácia, Instituto Central do Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

Autor correspondente:

Tázia Lopes de Castro
tazia.castro@gmail.com
Hospital das Clínicas,
Faculdade de Medicina,
Universidade de São Paulo
Av. Dr. Enéas de Carvalho
de Aguiar, 255
05403-000, São Paulo, SP, Brasil.

Results: The results show that, in general, during the first pandemic year there was an increase of 454 questions (66.13%; $p < 0.01$). The questions referred mainly to issues of administration, stability/compatibility and standardization of the medicines in the institution, being the pharmacist the professional who asked the most number of questions. When sectioning the questions, it was found that most of the information requested referred to infectious agents, agents that act on the blood/hematopoietic organs and the nervous system.

Conclusion: Considering the pandemic scenario, with an overload of health services, large number of hires of new professionals and lack of availability of scientifically based information, the evidence provided by the DIC, combined with the understanding of clinical condition of each patient, certainly helped in a better outcome for each patient, as well as being essential in the rational use of medicines in the fight against the COVID-19 pandemic.

Keywords: Evidence-based practice; Drug information services; COVID-19

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan – China, foram observados casos de uma pneumonia viral, inicialmente sem agente etiológico identificado¹. O agente causador foi nomeado como síndrome respiratória aguda grave (SARS)-CoV-2 e doença coronavírus 2019 (COVID-19)². Os principais sintomas observados são falta de ar, tosse seca, febre, dor de cabeça e dispneia, evoluindo para óbito, em sua grande maioria, casos que progrediram para falência respiratória progressiva³.

Decorrente da sua alta transmissibilidade, rapidamente houve aumento no número de infectados e óbitos associados às complicações consequentes da COVID-19 ao redor do mundo⁴. Dessa forma, em 11 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) caracteriza a COVID-19 como pandemia⁵.

De acordo com o Ministério da Saúde do Brasil, o número de óbitos ultrapassou 660.000 no país, alcançando o segundo lugar no ranking mundial com maior número de novos óbitos e apresentou uma incidência de 141.420 casos para cada 1 milhão de habitantes, conforme o boletim epidemiológico de agosto de 2022^{6,7}.

Considerando a falta de evidências significativas em relação a uma terapia específica para a COVID-19, o Ministério da Saúde do Brasil divulgou diretrizes que orientavam o tratamento farmacológico em abril de 2020. Entre os medicamentos citados como alternativas terapêuticas, têm-se antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina), antibioticoterapia (azitromicina, vancomicina, ceftriaxona, cefepima e levofloxacino), antiparasitários (ivermectina), corticoides, anticoagulantes (heparina não fracionada e de baixo peso molecular), imunobiológicos (tocilizumabe) e antivirais (lopinavir/ritonavir, remdesivir e umifenovir), ressaltando o uso do favipiravir e remdesivir, ainda sem registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)^{8,9}.

Os cuidados para a saúde podem ser ineficientes, ineficazes e/ou perigosos quando não são baseados nas evidências de maior rigor científico e atualizadas¹⁰. Com a utilização de medicamentos para o manejo

de pacientes com COVID-19, ainda sem evidências científicas conclusivas e com o aumento na divulgação de terapias sem aprovação dos órgãos de saúde há, consequentemente, um aumento na utilização indevida de medicamentos e reações adversas relacionadas ao seu uso^{11,12}.

Nesse cenário, o Centro de Informações sobre Medicamentos (CIM) se torna uma ferramenta de auxílio à população e aos profissionais da saúde, visto que visa fornecer informações recentes, de forma imparcial e baseadas em evidências científicas sobre os medicamentos, auxiliando na tomada de decisões de cuidados ao paciente¹³.

Dessa forma, o objetivo do estudo é verificar as mudanças no perfil das solicitações de informações realizadas a um CIM durante o primeiro ano da pandemia de COVID-19, evidenciando o papel deste serviço como ferramenta de promoção do uso racional de medicamentos baseado em evidências científicas.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo quantitativo e retrospectivo, que analisou as perguntas realizadas ao Centro de Informações sobre Medicamentos do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CIM-ICHCFMUSP) em dois períodos, um pré-pandemia (fevereiro de 2019 a fevereiro de 2020) e outro pandêmico (março de 2020 a março de 2021).

Descrição do CIM-ICHCFMUSP

O Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), maior complexo público hospitalar da América Latina, iniciou dia 30 de março de 2020, a internação exclusiva de pacientes com suspeita ou confirmação de COVID-19 no Instituto Central (ICHC). Este é o maior instituto do complexo HCFMUSP e contava no período pré-pandêmico com capacidade de 118 leitos de Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e 800 leitos de enfermaria. Durante o período pandêmico,

houve uma alteração em sua estrutura, onde foram ofertados 300 leitos de UTI e 300 leitos de enfermaria para atendimento exclusivo de pacientes com COVID-19.

O CIM-ICHCFMUSP atende e fornece informações técnicas baseadas em evidência sobre medicamentos à equipe de profissionais da saúde (enfermeiro, farmacêuticos, médicos, entre outros) do ICHCFMUSP, um hospital terciário, que realiza atendimentos de alta complexidade. A solicitação pode ser realizada via telefone, e-mail ou pessoalmente. A equipe é composta por profissionais especializados: uma farmacêutica responsável e dois residentes farmacêuticos, que trabalham em parceria com a farmácia clínica para alinhar as evidências relacionadas a terapia medicamentosa, ao cuidado com o paciente.

Coleta de dados

Os dados foram coletados no Banco de Dados Access (BDA), que possui o armazenamento de todas as solicitações realizadas ao CIM-ICHCFMUSP, utilizando-se as seguintes informações:

- Data da solicitação;
- Assunto da pergunta, que estão agrupados nos seguintes temas: indicação; posologia; administração; reações adversas a medicamentos (RAM); farmacocinética e farmacodinâmica; apresentação farmacêutica; estabilidade e compatibilidade; legislação e registro na ANVISA; padronização na instituição e cadastro no sistema; logística e fornecimento; interação medicamentosa; manipulação; e outros;
- Medicamento relacionado (de acordo com classificação ATC – considerando o primeiro nível de classificação, que possui 14 grupos anatômicos/farmacológicos principais. São eles: A – Aparelho digestório e metabolismo; B – sangue e órgãos hematopoiéticos; C – sistema cardiovascular; D – dermatológicos; G – sistema geniturinário e hormônios sexuais; H – preparações hormonais sistêmicas, exceto hormônios sexuais e insulinas; J – anti-infecciosos para uso sistêmico; L – agentes antineoplásicos e imunomoduladores; M – sistema musculoesquelético; N – sistema nervoso; P – produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes; R – sistema respiratório; S – órgãos sensoriais; V – vários)^{14,15}.
- Profissional solicitante, que está agrupado da seguinte forma: enfermeiro, farmacêutico, médico e outros profissionais.

Análise dos dados

Os dados foram extraídos do Banco de Dados Access (BDA), exportados para uma planilha informatizada e analisados por meio de técnica de estatística simples e aplicado o teste t de Student. Os resultados que apresentaram probabilidade de ocorrência da hipótese de nulidade menor que 5% ($p < 0,05$) foram consideradas estatisticamente significantes. A análise estatística foi realizada utilizando o Microsoft Excel para Windows.

RESULTADOS

Durante o período pré-pandemia (fevereiro de 2019 a fevereiro de 2020), o CIM-HCFMUSP recebeu um total de 697 solicitações, enquanto durante a pandemia (março de 2020 a março de 2021), recebeu um total de 1.151, representando um aumento de 65,13% no número de solicitações, sendo esse aumento estatisticamente significativo ($p < 0,01$).

Quando analisado o assunto das solicitações, verifica-se que houve um aumento na maior parte das classificações, exceto na categoria farmacocinética e farmacodinâmica; e interação medicamentosa. Ressalta-se o aumento maior que 100% nos assuntos: indicação; estabilidade e compatibilidade; padronização na instituição e cadastro no sistema; logística e fornecimento; manipulação; e outros (Figura 1). Sendo que o assunto “outros”, é caracterizado por aquele que não se enquadra nos demais assuntos.

Já em relação a classificação ATC dos medicamentos inseridos nas solicitações realizadas ao CIM-ICHCFMUSP, foi identificado que exceto pelas classificações G – sistema geniturinário e hormônios sexuais; P – produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes; e S – órgãos sensoriais, houve um aumento estatisticamente significativo ($p < 0,05$) nas categorias de classificação ATC, quando comparado os dois períodos em análise (Figura 2).

Referente aos profissionais solicitantes, durante o período pré-pandemia, o enfermeiro foi o que realizou maior número de perguntas ao CIM-ICHCFMUSP, seguido pelo farmacêutico, médico e outros profissionais. Durante a pandemia, essa ordem foi alterada e o farmacêutico ultrapassou o enfermeiro no número de solicitações realizadas ao setor. O aumento de solicitações realizadas por farmacêutico, enfermeiro e médico foi estatisticamente significativo maior no período pandêmico ($p < 0,001$; $p < 0,01$; $p < 0,01$ respectivamente) (Figura 3).

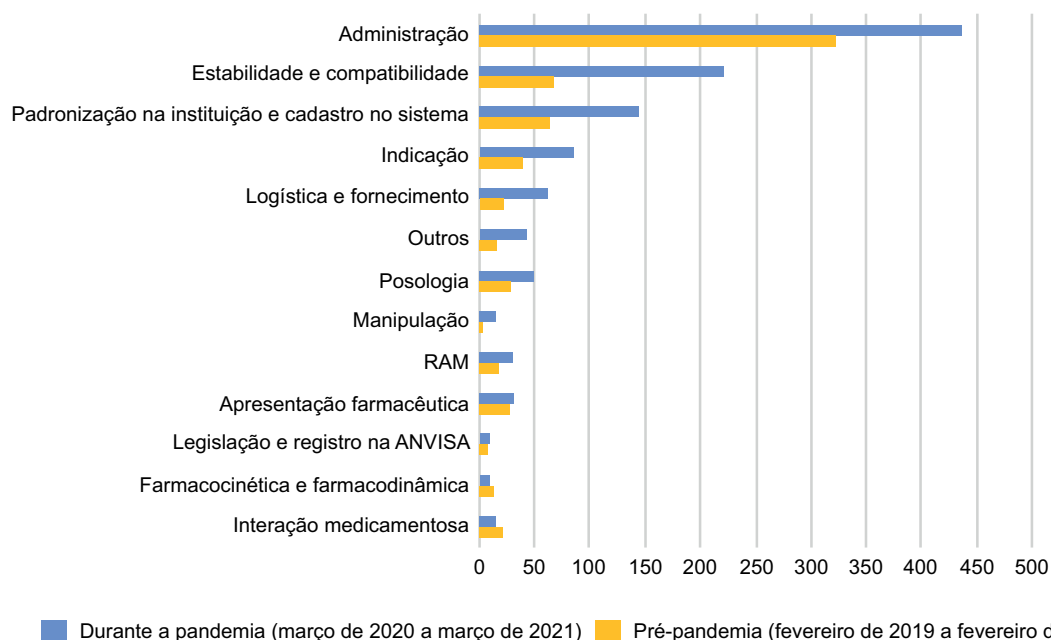


Figura 1: Assunto das solicitações realizadas ao CIM-ICHCFMUSP em dois períodos, um pré-pandemia (fevereiro de 2019 a fevereiro de 2020) e um durante a pandemia por COVID-19 (março de 2020 a março de 2021).

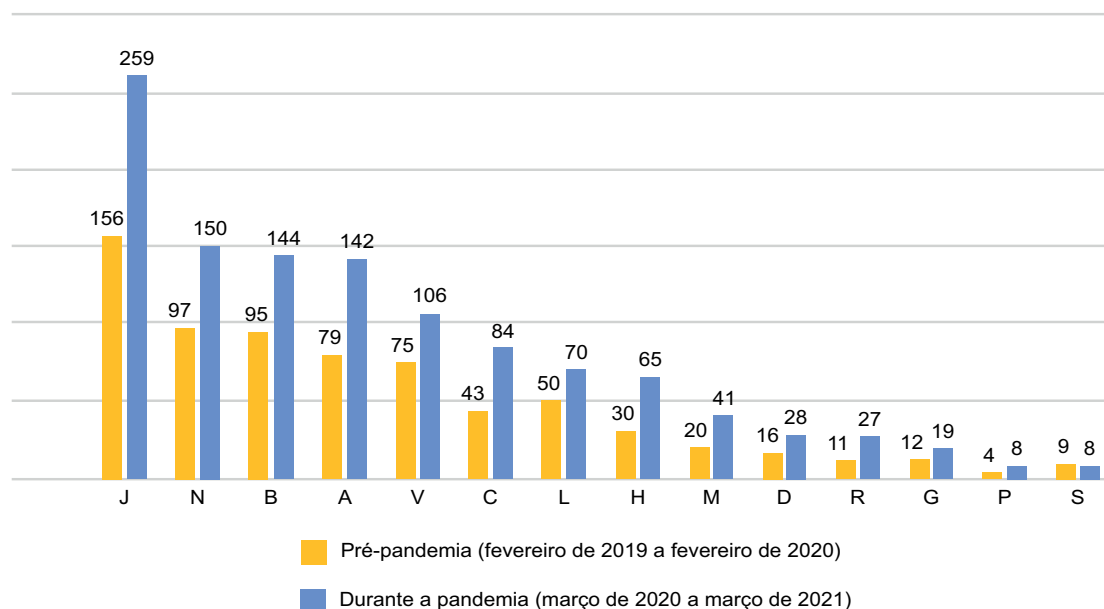


Figura 2: Classificação ATC dos medicamentos inseridos nas solicitações realizadas ao CIM-ICHCFMUSP em dois períodos, um pré-pandemia (fevereiro de 2019 a fevereiro de 2020) e um durante a pandemia por COVID-19 (março de 2020 a março de 2021).

A: Aparelho digestório e metabolismo; B: Sangue e órgãos hematopoiéticos; C: Sistema cardiovascular; D: Medicamentos dermatológicos; G: Sistema geniturinário e hormônios sexuais; H: Preparações hormonais sistêmicas, exceto hormônios sexuais e insulinas; J: Anti-infecciosos gerais para uso sistêmico; L: Agentes antineoplásicos e imunomoduladores; M: Sistema musculoesquelético; N: Sistema nervoso; P: Produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes; R: Sistema respiratório; S: Órgãos sensoriais; V: Vários.

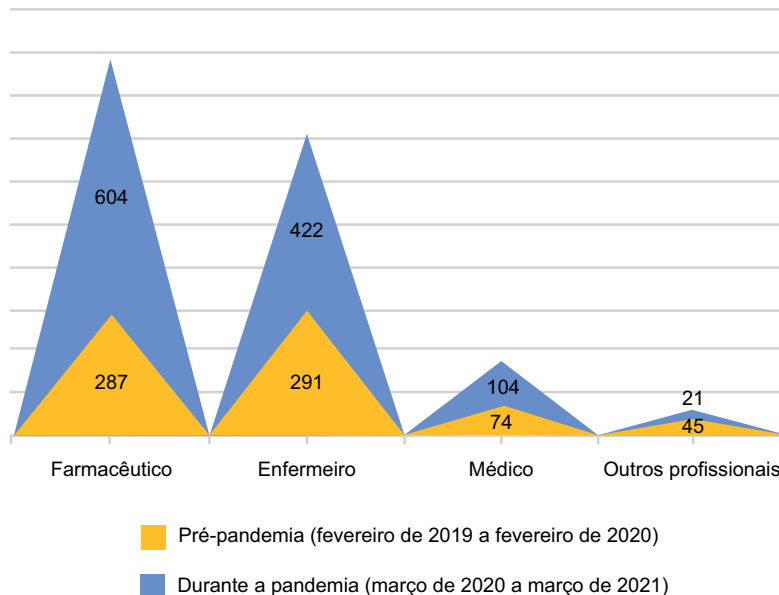


Figura 3: Profissionais que realizaram solicitações ao CIM-ICHCFMUSP em dois períodos, um pré-pandemia (fevereiro de 2019 a fevereiro de 2020) e um durante a pandemia por COVID-19 (março de 2020 a março de 2021).

DISCUSSÃO

A medicina baseada em evidências preconiza o uso consciente, explícito e judicioso das melhores evidências atuais nas tomadas de decisões sobre o cuidado de pacientes. Sendo construída em cima de três pilares: evidências publicadas, julgamento clínico e valores e preferências de pacientes¹⁶. Alcançar os melhores resultados para os pacientes e otimizar o uso dos recursos de saúde, deve ser o objetivo de toda a prática clínica e a importância do uso de evidências para essa orientação é essencial¹⁷. A saúde baseada em evidências é um componente integral dos cuidados de saúde e as estratégias para garantir que os cuidados de saúde sejam sustentados pelas melhores evidências estão bem estabelecidas, principalmente em países desenvolvidos.

No Brasil, mais especificamente em São Paulo, o primeiro caso confirmado de COVID-19 foi em 26 de fevereiro de 2020 e a partir de março do mesmo ano, os estados adotaram medidas de isolamento social. A pandemia avançou de forma não coordenada nos estados brasileiros, sendo a primeira onda de contágios no segundo trimestre de 2020 e a segunda onda no primeiro trimestre de 2021¹⁸.

Em uma tentativa de fornecer cuidados a enorme demanda de pacientes, número este que estava em reta ascendente, o governo brasileiro criou o programa “O Brasil conta comigo – Profissionais de saúde” obtendo mais de 1 milhão de inscrições, de profissionais da saúde de todo o país, incluindo acadêmicos do último ano¹⁹.

Além disso, mais de cinco mil profissionais foram efetivamente contratados para auxiliar no combate à COVID-19²⁰. Devido a urgência e alta demanda, muitos dos profissionais eram recém-formados, sem experiência em UTI's e emergências, fazendo, possivelmente, que a busca por informações técnico-científicas tenha aumentado, como o visto em nosso trabalho, onde o número de questionamentos realizados aumentou 65,13%. Entre as solicitações técnico-científicas, os aumentos mais expressivos ocorreram nos grupos dos anti-infecciosos, sangue e órgãos hematopoiéticos e sistema nervoso representado por 66%, 51% e 54,6%, respectivamente.

A pandemia teve um grande impacto nos serviços de saúde, como o aumento no número de hospitalizações. Consequentemente, também ocorreu uma grande preocupação com o impacto da COVID-19 na prescrição de antibióticos e um possível desenvolvimento de resistência bacteriana^{21,22}. Logo no início da pandemia, houve preocupações a respeito de co-infecções nos pacientes. Langford et al.²³ verificaram, através de um estudo de revisão, que de 30.623 pacientes, 22.814 (74,5%) apresentaram prescrição de antibióticos, porém apenas 2.633 (8,4%) realmente estavam co-infectados.

Nossos resultados mostraram um aumento de 66% nas solicitações referentes aos agentes anti-infecciosos de uso sistêmico (ATC código J), demonstrando uma preocupação dos profissionais sobre o assunto, uma vez que a prescrição inadequada de antibióticos pode potencialmente afetar os sistemas de saúde e

contribuir para o desenvolvimento e disseminação da resistência bacteriana.

A progressão da doença a partir da infecção por COVID-19 mostra manifestações de sintomas em sistemas orgânicos, além do sistema respiratório. As complicações envolvendo o sistema cardiovascular (incluindo infarto do miocárdio, arritmias, insuficiência cardíaca), anormalidade de coagulação e miocardite também foram relatadas^{24,25}. A infecção direta por SARS-CoV-2 de células endoteliais vasculares é uma característica exclusiva da COVID-19, explicando a alta taxa de complicações trombóticas. A infecção endotelial acarreta na liberação do fator de von Willebrand (VWF) na circulação, promovendo interações entre plaquetas e parede vascular, e subsequente, agregação plaquetária²⁶. A liberação de VWF sofre estímulos infecciosos como as citocinas inflamatórias, trombina e fibrina, fazendo com que haja o aprisionamento das plaquetas às células endoteliais²⁷. É essencial, principalmente durante uma pandemia, que haja a identificação da terapia que melhor trará uma resposta ao paciente. Por entender o risco de coagulopatias durante os casos mais graves de COVID-19, os profissionais de saúde aumentaram, em média, 51% dos questionamentos para o grupo B do código ATC, que diz respeito ao sangue e órgãos hematopoiéticos.

O SARS-CoV-2 possui a capacidade de entrada na célula usando o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) que é amplamente encontrada nos tecidos humanos, incluindo endotélio vascular e pulmonar. Pacientes com alta carga viral no trato respiratório podem desencadear um dano pulmonar devido ao efeito citopático viral. Já os pacientes com baixa carga também são passíveis de insuficiência respiratória devido à patogênese imunopatológica que leva ao dano pulmonar²⁸. Aproximadamente 16% dos pacientes com COVID-19 apresentam insuficiência respiratória aguda grave e 4 a 12% necessitam de suporte respiratório invasivo²⁹. Dada a característica terciária do ICHCFMUSP somada ao potencial pneumo-invasivo da doença, o aumento de solicitações a respeito de fármacos do sistema nervoso pode estar relacionado a maior demanda de intubação orotraquel de pacientes, que consequentemente necessitam de medicamentos comumente utilizados no processo de sedoanalgesia.

Especialmente durante a primeira fase da pandemia, na falta de ensaios clínicos randomizados e pareceres dos órgãos regulatórios de saúde e de sociedades médicas nacionais e internacionais, as opções terapêuticas inicialmente foram centro-dependentes. O CIM é responsável por promover informações precisas e baseadas em evidências científicas a respeito da prevenção e tratamento de doenças. Dessa forma, a divulgação de informações técnica dos medicamentos é considerada crucial, sendo desempenhada por farmacêuticos que conduzem esses centros de informações¹³.

Com a necessidade mundial de equipamentos e suprimentos hospitalares para a mesma finalidade, tornou-se difícil a obtenção desses itens. Consequentemente, a busca e a necessidade de organizar a logística e fornecimento desses itens se fez necessário e refletiu em um aumento no número de perguntas relacionadas a essa temática, como evidenciado no presente estudo, onde as solicitações a respeito de logística teve um aumento de 181% em relação ao período pré-pandêmico, o que possivelmente foi um motivo para o farmacêutico se tornar o profissional que mais fez solicitações no período da pandemia, por ser responsável pela gestão e logística dos medicamentos³⁰.

Os assuntos mais questionados pelos profissionais nos dois períodos analisados foram administração, estabilidade e compatibilidade, padronização na instituição e cadastro no sistema. Um dos profissionais que mais recorreram ao CIM-ICHCFMUSP foi o enfermeiro, com 291 solicitações no período pré-pandêmico e 422 no pandêmico, o que está alinhando com o perfil de perguntas realizadas, visto que a administração, estabilidade e compatibilidade de medicamentos são atividades relacionadas com a rotina desse profissional. Somado a isso, os medicamentos são padronizados na instituição por diagnóstico e podem ser prescritos apenas para a indicação padronizada, o que favorece com que dúvidas referentes a esse assunto sejam mais frequentes entre os profissionais.

O aumento no número de solicitações ao CIM-ICHCFMUSP pode estar relacionado com um problema que gera grandes riscos para a saúde da população, a infodemia. O termo infodemia é a junção de duas palavras: “informação” e “epidemia” e se refere a informação excessiva, dificultando o acesso a informações verdadeiras para uma tomada de decisão³¹. Em 2021, no Brasil, dentre as informações divulgadas, 82% eram inverídicas³². Com a urgência de informações a respeito da COVID-19, houve um aumento na divulgação de notícias falsas e desinformação, como também a tentativa de utilizar medicamentos já disponíveis no mercado com outras indicações, para o manejo da (SARS)-CoV-2. Com isso, são desencadeadas dúvidas a respeito das decisões que devem ser tomadas para gerar o melhor cuidado ao paciente^{30,33}.

Disseminar uma informação clara, consistente e baseada em evidências científicas é fundamental para o combate da pandemia. E o aumento superior a 100% em diversos assuntos de solicitações realizadas ao CIM-ICHCFMUSP reflete a falta de informações confiáveis, de qualidade, a superestimação dos benefícios e a subestimação dos riscos dos tratamentos. O CIM-ICHCFMUSP utiliza fonte de informação primária, secundária e terciária para extrair a melhor evidência disponível. As consultas as bases de dados como: UpToDate, PubMed, Cochrane, manuais de diluição, literaturas internacionais de medicamentos injetáveis, são constantes na rotina do setor. No presente estudo, não

foi evidenciada diferenças nas bases de dados utilizadas e nas repostas fornecidas no período pré-pandêmico e pandêmico, visto que as orientações disponibilizadas sempre são alinhadas com as informações de maior nível de evidência científica.

Baseado na diretriz elaborada pelo Ministério da Saúde do Brasil, que orienta o tratamento farmacológico para a COVID-19, pode-se observar que o aumento da classificação ATC dos medicamentos inseridos nas solicitações realizadas ao CIM-ICHCFMUSP, englobam as classificações ATC dos medicamentos dispostos na diretriz: **J** – Anti-infecciosos gerais para uso sistêmico; **B** – Sangue e órgãos hematopoiéticos; **H** – preparações hormonais sistêmicas, exceto hormônios sexuais e insulinas; **P** – Produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes⁹.

E mesmo em outros CIM's, com perfil de atendimento diferente do CIM-ICHCFMUSP, que realizam atendimento direto da população, não apenas de profissionais da saúde, foi observado que houve um maior número de perguntas relacionadas ao uso de ivermectina, cloroquina e hidroxocloroquina na COVID-19 e que as notas técnicas divulgadas a respeito desses medicamentos foram as que apresentaram maior alcance de visualização^{11,12}. No presente estudo, houve um aumento em 100% no número de solicitações referente a classificação ATC (P – produtos antiparasitários), que engloba a ivermectina, cloroquina e hidroxocloroquina¹⁵. Porém, mesmo havendo um aumento percentual expressivo, o número absoluto de perguntas referente a esse grupo não foi maior provavelmente porque no ICHCFMUSP as condutas clínicas foram guiadas por guias institucionais baseados em evidências, que contraindicavam a prescrição desses medicamentos. Apesar de o CIM-ICHCFMUSP não participar diretamente da elaboração dos protocolos institucionais, é o setor responsável por fornecer suporte à Comissão de Farmacologia com o levantamento de evidências

científicas no processo de padronização e incorporação de novos medicamentos na instituição.

Com o presente estudo, observa-se que as informações baseadas em evidência são fundamentais para a tomada de decisão do profissional da saúde, promovendo segurança tanto para o paciente, como para o profissional, tornando ainda mais evidente a importância da implementação de Centros de Informação Sobre Medicamentos em hospitais, com a finalidade de promover o uso racional de medicamentos e condutas clínicas embasadas cientificamente, e para os CIMs já estruturados, a necessidade de aperfeiçoar as metodologias de busca de informação e entender o perfil de demanda gerada, a fim de promover uma resposta cada vez mais eficaz, precisa e rápida, mesmo em situações de urgência, como uma pandemia.

Nosso estudo possui algumas limitações, como ter sido conduzido em um único centro. Percebe-se também que o fato de ser um CIM exclusivo para atendimento de profissionais da saúde, não incluindo dúvidas da população, e não funcionar 24 horas, limita o número e perfil de solicitações geradas. Apesar das limitações, os resultados aqui encontrados irão auxiliar na elaboração de informes e atualizações dos profissionais de saúde, a fim de promover uma educação continuada e atualizada.

A pandemia por COVID-19 gerou grandes desafios para a comunidade científica, visto que a urgência de informações e a divulgação de notícias sem confiabilidade científica desencadeou a infodemia. Com a sobrecarga dos serviços de saúde, contratação em massa de novos profissionais e pouca disponibilidade de informações com embasamento científico, as evidências fornecidas pelo CIM, aliadas ao entendimento do quadro clínico de cada paciente, com certeza auxiliaram em um melhor desfecho clínico, bem como foram essenciais no uso racional de medicamentos no combate a pandemia de COVID-19.

REFERÊNCIAS

1. Alsharif W, Qurashi A. Effectiveness of COVID-19 diagnosis and management tools: a review. *Radiography (Lond)*. 2021;27(2):682-7.
2. Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-Machado LF, et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J*. 2020;96(1142):753-8.
3. Moreira RS. Latent class analysis of COVID-19 symptoms in Brazil: results of the PNAD-COVID19 survey. *Cad Saude Publica*. 2021;37(1):e00238420.
4. Atzrodt CL, Maknojia I, McCarthy RDP, Oldfield TM, Po J, Ta KTL, et al. A guide to COVID-19: a global pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2. *FEBS J*. 2020;287(17):3633-50.
5. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. Geneva: WHO; 2020 [citado em 18 jul 2023]. Disponível em: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
6. Ministério da Saúde (BR). *Painel coronavírus Brasil* [Internet]. Brasília (DF): MS; 2022 [citado em 14 jul 2023]. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>.
7. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Doença pelo novo coronavírus – COVID-19. *Boletim epidemiológico especial* [Internet]. 2020 [citado em 14 jul 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/covid-19/2022/boletim-epidemiologico-no-95-boletim-coe-coronavirus.pdf>

8. Nunes LLA, Lima TM. Use of medicines for covid-19 treatment in patients with loss of kidney function: a narrative review. *J Bras Nefrol.* 2021;43(2):254-62.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde. Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. *Diretrizes para diagnóstico e tratamento da COVID-19* [Internet]. Brasília (DF): MS; 2020 [citado em 20 ago 2021]. Disponível em: <https://saude.rs.gov.br/upload/arquivos/202004/14140600-2-ms-diretrizes-covid-v2-9-4.pdf>
10. Dizon JMR, Grimmer-Somers K, Kumar S. Effectiveness of the tailored Evidence Based Practice training program for Filipino physical therapists: a randomized controlled trial. *BMC Med Educ.* 2014;14:147.
11. Brandão MFBO, Matos LEO, Soares LP. Elaboration of technical reports on the use of medicines in the COVID-19: collaborative work by drug information centers from Brazil. *Vigil Sanit Debate.* 2020;8(3):161-70.
12. Pio IDSL, Leire BB, Silva GB, Nunes DM. CIM corona: ações do centro de informação sobre medicamentos na pandemia de COVID-19. *Extramuros.* 2021;9(1):120-35.
13. Khatiwada AP, Shakya S, Shrestha S. Paradigm shift of drug information centers during the COVID-19 pandemic. *Drugs Ther Perspect.* 2020;36(9):389-95.
14. Chen L, Zeng WM, Cai YD, Feng KY, Chou KC. Predicting Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification of drugs by integrating chemical-chemical interactions and similarities. *PLoS One.* 2012;7(4):e35254.
15. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Structure and principles [Internet]. Oslo: WHOCC; 2018 [citado em 20 ago 2021]. Disponível em: https://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/.
16. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ.* 1996;312(7023):71-2.
17. Dagne AH, Beshah MH. Implementation of evidence-based practice: the experience of nurses and midwives. *PLoS One.* 2021;16(8):e0256600.
18. Harb MDPA, Silva LV, Vijaykumar NL, Silva MS, Francês CRL. An analysis of the deleterious impact of the infodemic during the COVID-19 pandemic in Brazil: a case study considering possible correlations with socioeconomic aspects of Brazilian demography. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(6):3208.
19. Mais de 1 milhão de profissionais de saúde cadastrados para atuar no combate à Covid-19. *Ministério da Saúde* [Internet]. 13 ago 2020 [citado em 6 abr 2022]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2020/agosto/mais-de-1-milhao-de-profissionais-de-saude-cadastrados-para-atuar-no-combate-a-covid-19>
20. León LP. Mais de 5 mil profissionais de saúde serão contratados para o enfrentamento à Covid-19. *Agência Brasil* [Internet]. 26 maio 2020 [citado em 6 abr 2022]. Disponível em: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/radioagencia-nacional/politica/audio/2020-05/mais-de-5-mil-profissionais-de-saude-serao-contratados>
21. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA.* 2020;324(8):782-93.
22. PRINCIPLE Trial Collaborative Group. Azithromycin for community treatment of suspected COVID-19 in people at increased risk of an adverse clinical course in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet.* 2021;397(10279):1063-74.
23. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Soucy JR, Westwood D, et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(4):520-31.
24. Kwenandar F, Japar KV, Damay V, Hariyanto TI, Tanaka M, Lugito NPH, et al. Coronavirus disease 2019 and cardiovascular system: a narrative review. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2020;29:100557.
25. Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, Cooper LT Jr. Description and proposed management of the acute COVID-19 cardiovascular syndrome. *Circulation.* 2020;141(23):1903-14.
26. Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, Chang CH, Zhang H, Bahel P, et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol.* 2020;7(8):e575-82.
27. Bernardo A, Ball C, Nolasco L, Moake JF, Dong JF. Effects of inflammatory cytokines on the release and cleavage of the endothelial cell-derived ultralarge von Willebrand factor multimers under flow. *Blood.* 2004;104(1):100-6.
28. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
29. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-9.
30. The Lancet Infectious Diseases. The COVID-19 infodemic. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(8):875.
31. Gallotti R, Valle F, Castaldo N, Sacco P, De Domenico M. Assessing the risks of 'infodemics' in response to COVID-19 epidemics. *Nat Hum Behav.* 2020;4(12):1285-93.
32. Newman N. Executive summary and key findings of the 2021 report. *Reuters Institute* [Internet]. 23 jun 2021 [citado em 14 abr 2022]. Disponível em: <https://reutersinstitute.politics.ox.ac.uk/digital-news-report/2021/dnr-executive-summary>
33. Zarocostas J. How to fight an infodemic. *Lancet.* 2020;395(10225):676.

Recebido: 18 jul, 2022

Aceito: 23 jan., 2023

APLICATIVOS MÓVEIS DESENVOLVIDOS PARA A GESTÃO INTRA-HOSPITALAR DE PACIENTES COM ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

MOBILE APPLICATIONS DEVELOPED FOR THE IN-HOSPITAL MANAGEMENT OF PATIENTS WITH STROKE: A SYSTEMATIC REVIEW

Gerson Pires Dorneles¹ , Lisandra Sanzi Aquino¹ ,
Alexandre Simões Dias^{1,2,3} 

RESUMO

O uso de tecnologias móveis e sem fio para apoiar a realização dos objetivos de saúde é uma tendência dentro da e-saúde. Existem lacunas de conhecimento adicionais no uso emergente de *smartphones* para a gestão e monitoramento de doenças crônicas como o acidente vascular cerebral, principalmente dentro do ambiente hospitalar. O objetivo deste estudo foi o de revisar os estudos que utilizaram aplicativos móveis para a gestão de pacientes hospitalizados com acidente vascular cerebral. Esta revisão sistemática seguiu as recomendações preconizadas pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), sendo realizada nas bases de dados eletrônicas *Medline/PubMed* e *Embase*, além de busca manual às referências de estudos já publicados sobre o assunto. Foram encontrados 207 estudos e após análise dos critérios de inclusão e exclusão, 6 foram incluídos para análise completa. O uso de aplicativos móveis pode acelerar o tempo de atendimento de pacientes internados com acidente vascular cerebral, diminuindo a morte neuronal, melhorando a mortalidade hospitalar, diminuindo a hemorragia intracraniana e contribuindo para um retorno precoce para a casa dos pacientes.

Palavras-chave: *Aplicativos móveis; Gestão hospitalar; Acidente vascular cerebral*

ABSTRACT

The use of mobile and wireless technologies to support the achievement of health goals is a trend within e-health. There are additional knowledge gaps in the emerging use of smartphones for the management and monitoring of chronic diseases such as stroke, particularly within the hospital setting. The objective this study was review studies developed with the interaction of mobile applications for the management of hospitalized patients with stroke. This systematic review followed the recommendations recommended by the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) and was carried out in the Medline/PubMed and Embase electronic databases, in addition to a manual search of references to studies already published on the subject, and 207 studies were found and after analyzing the inclusion and exclusion criteria, 6 were included for complete analysis. The use of mobile applications can accelerate the care times of hospitalized patients with stroke, decreasing neuronal death, improvement in hospital mortality, less intracranial hemorrhage, and contributing to an early return home of patients.

Keywords: *Mobile apps; Hospital management; Stroke*

Clin Biomed Res. 2023;43(2):150-162

1 Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento Humano, Escola de Educação Física, Fisioterapia e Dança (ESEFID), Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

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

3 Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil.

Autor correspondente:

Alexandre Simões Dias
asdias@hcpa.edu.br
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350
90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.

INTRODUÇÃO

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) ocorre devido à falta ou extravasamento de sangue no encéfalo, o qual pode acontecer por interrupção do fluxo sanguíneo através de fenômenos tromboembólicos, chamado de AVC isquêmico, como também por rompimento de um vaso cerebral devido às malformações arteriovenosas ou ruptura de aneurismas, denominado AVC hemorrágico, levando a morte celular na região intracraniana acometida nos dois casos^{1,2}. De acordo com Feigin et al.³, o AVC é reconhecido como a segunda causa de morte no mundo e obtém o terceiro lugar como doença incapacitante. Já no Brasil, a doença compõe a segunda causa de morte e primeira causa de incapacidade. Segundo os dados da *World Stroke Organization*⁴, uma a cada quatro pessoas terão a doença ao longo da vida.

Normalmente, a gestão das principais atividades hospitalares é organizada por diferentes pacotes de *softwares* que funcionam apenas em computadores fixos, o que nem sempre permite agilidade e alinhamento das equipes de saúde e este problema poderia ser superado combinando os *softwares* em unidades móveis⁵.

A saúde móvel, definida como o uso de tecnologias móveis e sem fio para apoiar a realização dos objetivos de saúde, é uma tendência dentro da e-saúde⁵. Os serviços de telemedicina, definidos pelo uso da tecnologia de comunicação da informação para fornecer serviços de saúde à distância, estão crescendo em um ritmo rápido, com isso, uma variedade de serviços de telemedicina estão sendo disponibilizadas nas organizações de saúde contemporâneas. Esses serviços abrangem duas subcategorias: tecnologia usada para processos de diagnóstico e comunicação entre profissionais de saúde e tecnologia usada entre profissionais de saúde e pacientes⁶.

Uma vez que o número de aplicativos médicos tem aumentado de forma exponencial nos últimos anos, assim como a utilização de *smartphones* (mesmo entre populações idosas), um número crescente de médicos e profissionais de saúde tem se acostumado cada vez mais a usá-los, obtendo resultados de sucesso em diferentes áreas^{5,7}.

Revisões recentes da literatura avaliaram os vários usos de *smartphones* e *tablets* em muitos contextos diferentes, como intervenções de promoção da saúde (cessação do tabagismo, perda de peso corporal, redução do consumo de álcool, prevenção de doenças sexualmente transmissíveis e melhoria do estilo de vida); diagnóstico, tratamento, monitoramento e gestão de algumas das condições mais relevantes (como diabetes, asma, transtornos do humor, perda auditiva, enxaqueca e gravidez); e suporte para triagem, educação médica e prática clínica^{5,6}. Em uma pesquisa realizada pelo grupo financeiro *Goldman Sachs*⁸ identificou o valor total do mercado de telereabilitação dos EUA em 2016: US\$ 32,4 bilhões, sendo 45% para sistemas de

monitoramento de pacientes, 37% para telessaúde e 18% para modificação comportamental.

Aplicativos como “*Practice & Hospital Mgmt.*”, “*OPD MANAGEMENT*” e “*Smart Hospital*” cobrem todos os aspectos da assistência ao paciente, como registros, históricos de pacientes, diagnósticos, prescrições e altas, armazenamento de dados de testes de laboratório e clínicas e armazenamento de registros. Portanto, esses aplicativos fornecem às operadoras de saúde uma fonte rápida e de fácil compartilhamento das informações mais essenciais do paciente. Esses recursos podem simplificar a colaboração da equipe clínica, acelerar os intervalos de resposta, reduzir o tempo que os profissionais de saúde gastam após as tarefas administrativas e melhorar os resultados e a satisfação do paciente com os tratamentos recebidos⁵.

Estudo de Christensen⁶ mostrou como a absorção de novas tecnologias e inovações, como o telemonitoramento, requer um alinhamento com as práticas clínicas existentes. Acredita-se que o telemonitoramento conecta os provedores de saúde de novas maneiras e pode reduzir a fragmentação do atendimento entre os diferentes provedores de saúde.

Em uma revisão sistemática, Zhou, Du e Zhou⁷ relatam que muitos estudos atuais não têm utilizado os aplicativos móveis como uma única intervenção, mas sim em conjunto com outras tecnologias e equipamentos para implementar as vantagens do sistema virtual, desempenhando um papel importante ao coletar informações do paciente e fornecer *feedback* oportuno aos pacientes e terapeutas.

Embora se acredite que a onipresença dos telefones celulares tem o potencial de tornar as intervenções de telemonitoramento mais acessíveis e econômicas, existem lacunas de conhecimentos adicionais no uso emergente de *smartphones* para a gestão e monitoramento de doenças crônicas como o AVC, principalmente dentro do ambiente hospitalar, visto que a maioria dos estudos envolvendo utilização de aplicativos móveis acompanham o paciente no momento pós-alta⁹.

O objetivo deste estudo foi revisar sistematicamente os estudos desenvolvidos com a interação de aplicativos móveis para controle de dados de pacientes hospitalizados com AVC, bem como analisar o uso destes aplicativos.

MÉTODOS

O presente estudo é uma revisão sistemática da literatura e foi realizada com um protocolo pré-definido e de acordo com as diretrizes *Preferred Items for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses* – PRISMA¹⁰.

Crêterios de elegibilidade

Os critérios de elegibilidade foram baseados no PICOT: (P) pacientes internados com AVC, (I) aplicativos móveis, (O) gestão intra-hospitalar, (T) estudos de intervenção. Foram incluídos estudos com aplicativos móveis que

foram utilizados para a gestão hospitalar de pacientes com AVC a partir de estudos de intervenção como ensaios clínicos randomizados e não randomizados. Estudos observacionais como de coorte, modelos experimentais, comentários, respostas e editoriais também foram incluídos para ter uma maior cobertura das evidências disponíveis.

Estudos que não utilizaram aplicativos móveis para a gestão de pacientes com AVC, estudos realizados fora do ambiente hospitalar e publicações de estudos já incluídos duplicados foram excluídos.

A pesquisa foi realizada em 28 de dezembro de 2022 nas bases de dados eletrônicas *Medline/PubMed*

e Embase, além de busca manual às referências de estudos já publicados sobre o assunto, incluindo pesquisas publicadas nos últimos 10 anos (janeiro de 2013 a janeiro de 2023), sem limitação de idioma.

Para a estratégia de busca foram utilizados os termos de acordo com a base de dados pesquisada e escolhidos mediante consulta ao *Medical Subject Headings (MeSH)*, assim como seus sinônimos, sendo os termos principais: "Inpatient/Stroke", "Mobile Applications" e "Patient Care Management" para a base de dados *Medline/PubMed*; e "cerebrovascular accident", "mobile application" e "patient care" para a base de dados Embase. A estratégia de pesquisa completa está descrita no Quadro 1.

Quadro 1: Estratégias de busca nas bases de dados.

<i>Medline/ PubMed:</i>	
#1	(Inpatient / Stroke [Mesh] OR Stroke OR Strokes OR "Cerebrovascular Accident" OR "Cerebrovascular Accidents" OR "CVA (Cerebrovascular Accident)" OR "CVAs (Cerebrovascular Accident)" OR "Cerebrovascular Apoplexy" OR "Apoplexy, Cerebrovascular" OR "Vascular Accident, Brain" OR "Brain Vascular Accident" OR "Brain Vascular Accidents" OR "Vascular Accidents, Brain" OR "Cerebrovascular Stroke" OR "Cerebrovascular Strokes" OR "Stroke, Cerebrovascular" OR "Strokes, Cerebrovascular" OR "Apoplexy" OR "Cerebral Stroke" OR "Cerebral Strokes" OR "Stroke, Cerebral" OR "Strokes, Cerebral" OR "Stroke, Acute" OR "Acute Stroke" OR "Acute Strokes" OR "Strokes, Acute" OR "Cerebrovascular Accident, Acute" OR "Acute Cerebrovascular Accident" OR "Acute Cerebrovascular Accidents" OR "Cerebrovascular Accidents, Acute")
#2	"Mobile Applications" [Mesh] OR "Mobile Applications" OR "Application, Mobile" OR "Applications, Mobile" OR "Mobile Application" OR "Mobile Apps" OR "App, Mobile" OR "Apps, Mobile" OR "MobileApp" OR "Portable Electronic Apps" OR "App, Portable Electronic" OR "Apps, Portable Electronic" OR "Electronic App, Portable" OR "Electronic Apps, Portable" OR "Portable Electronic App" OR "Portable Electronic Applications" OR "Application, Portable Electronic" OR "Applications, Portable Electronic" OR "Electronic Application, Portable" OR "Electronic Applications, Portable" OR "Portable Electronic Application" OR "Portable Software Apps" OR "App, Portable Software" OR "Apps, Portable Software" OR "Portable Software App" OR "Software App, Portable" OR "Software Apps, Portable" OR "Portable Software Applications" OR "Application, Portable Software" OR "Applications, Portable Software" OR "Portable Software Application" OR "Software Application, Portable" OR "Software Applications, Portable")
#3	"Patient Care Management" [Mesh] OR "Patient Care Management" OR "Care Management, Patient" OR "Management, Patient Care").
#4	#1 AND #2 AND #3
<i>Embase:</i>	
#1	('cerebrovascular accident'/exp OR 'cva' OR 'accident, cerebrovascular' OR 'acute cerebrovascular lesion' OR 'acute focal cerebral vasculopathy' OR 'acute stroke' OR 'apoplectic stroke' OR 'apoplexia' OR 'apoplexy' OR 'blood flow disturbance, brain' OR 'brain accident' OR 'brain attack' OR 'brain blood flow disturbance' OR 'brain insult' OR 'brain insultus' OR 'brain vascular accident' OR 'cerebral apoplexia' OR 'cerebral insult' OR 'cerebral stroke' OR 'cerebral vascular accident' OR 'cerebral vascular insufficiency' OR 'cerebro vascular accident' OR 'cerebrovascular accident' OR 'cerebrovascular arrest' OR 'cerebrovascular failure' OR 'cerebrovascular injury' OR 'cerebrovascular insufficiency' OR 'cerebrovascular insult' OR 'cerebrum vascular accident' OR 'cryptogenic stroke' OR 'ischaemic seizure' OR 'ischemic seizure' OR 'stroke' OR 'thrombotic stroke')

Continua...

Quadro 1: Continuação.

<i>Medline/ PubMed:</i>	
#2	('mobile application'/exp OR 'mobile app' OR 'mobile application' OR 'mobile applications' OR 'mobile apps' OR 'portable software app' OR 'portable software application' OR 'portable software applications' OR 'portable software apps' OR 'tablet application')
#3	('patient care'/exp OR 'care, continuity of' OR 'continuity of care' OR 'continuity of patient care' OR 'episode of care' OR 'patient care' OR 'patient care management' OR 'patient care team' OR 'patient centered care' OR 'patient helper' OR 'patient management' OR 'patient navigation' OR 'patient-centered care').
#4	#1 AND #2 AND #3

Seleção dos estudos

A seleção dos estudos foi realizada por dois revisores independentes (GPD e LSA), sendo num primeiro momento avaliado o título e resumo dos estudos. Caso os resumos não apresentassem informações suficientes de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, os estudos foram mantidos se selecionados por ao menos um revisor. Em um segundo momento foram avaliados os textos completos pelos mesmos autores. Nessa fase houve a necessidade de concordância para incluir/excluir estudo. Caso ocorresse discordância, um terceiro revisor participava da seleção.

Para a extração dos dados foi criado um formulário que inclui as seguintes informações: identificação do estudo (título e autores), ano de publicação, país de realização da pesquisa, desenho metodológico, objetivos, desfechos, tamanho da amostra, aplicativo móvel utilizado para o estudo, grupo de comparação e outras informações consideradas relevantes para o trabalho. O desfecho principal extraído foi o resultado da utilização de aplicativos móveis para a gestão hospitalar de pacientes com AVC.

Avaliação da qualidade metodológica dos estudos

Foi utilizada a ferramenta ROBINS I¹¹ que avalia o risco de viés de ensaios clínicos não-randomizados.

Para a avaliação da qualidade metodológica dos estudos observacionais, foi utilizado a Escala de *Newcastle-Ottawa*¹² (NOS), que é uma escala usada para avaliar estudos de coorte ou não randomizados. Essa escala considera especificamente a seleção de

casos, comparabilidade entre grupos expostos e não expostos e avaliação de resultados e acompanhamento. O escore de qualidade metodológica dos estudos de coorte e caso-controle foi calculado em três componentes: seleção de grupos (0-4 pontos), qualidade do ajuste para confusão (0-2 pontos) e avaliação da exposição após o resultado (0-3 pontos). Estudos com pontuação NOS $\geq$ cinco foram considerados estudos de alta qualidade¹².

Os dados serão apresentados como os desfechos encontrados nos estudos e as características de cada artigo selecionado.

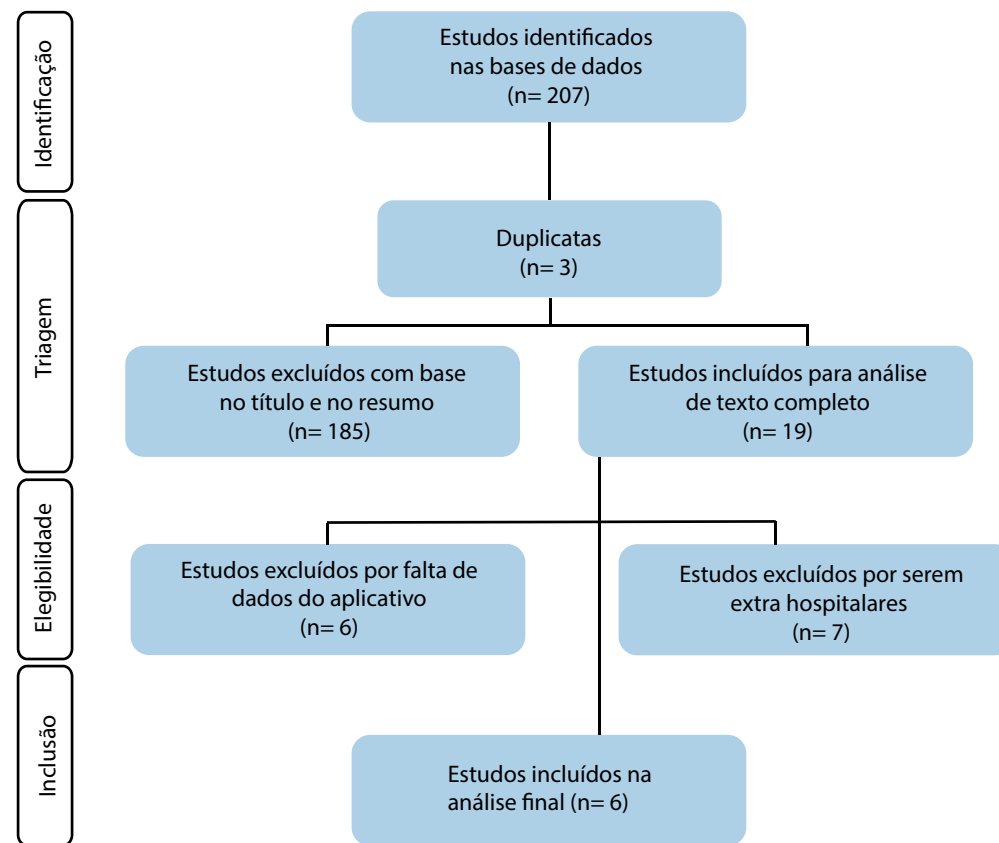
RESULTADOS

Caracterização dos estudos

Foram encontrados 90 artigos publicados na base de dados *PubMed* e 117 artigos na base de dados *Embase*, totalizando 207 artigos. Após passar pelos critérios de inclusão e exclusão, 19 artigos foram selecionados para leitura completa e somente 6 artigos foram usados neste estudo, sendo 2 estudos observacionais retrospectivos e 2 intervencionais prospectivos, um estudo piloto e um editorial, de 2013 até 2022 (Figura 1).

O Quadro 2 apresenta as características dos estudos incluídos. O número de participantes variou de 84 à 2589 e foram encontrados 4 aplicativos móveis diferentes nos estudos. Todos os estudos de intervenção foram avaliados com baixo risco de viés e os dois estudos observacionais tiveram uma pontuação acima de 5 na NOS, conforme demonstrado nos Quadros 3 e 4.

Figura 1: Fluxograma de seleção dos artigos.



Quadro 2: Formulário para extração de dados.

AUTORES, ANO, PAÍS PUBLICAÇÃO, PERÍODO DO ESTUDO	DESENHOS METODOLÓGICOS	OBJETIVOS	DESFECHOS	AMOSTRAS	Nº DE PARTICIPANTES	APP MÓVEL USADO	COMPARAÇÃO
Fricke et al. ¹³ (2022) Alemanha	Estudo piloto	Mostrar a utilização do aplicativo Join para redução de tempo de documentação	Utilização do aplicativo para compartilhar dados dos casos para toda equipe em tempo real atingiu uma melhoria no tempo de acesso aos dados.	AVC	Não demonstra	Join	X
Andrew et al. ¹⁴ (2017) EUA 03/2013 – 05/2016	Coorte retrospectiva	Analisar dados pós-implementação de uma coorte de grandes instituições que utilizaram aplicativo móvel <i>StopStroke</i> ®	O app funcionou para colher dados de internação, assim como dados referentes aos tempos de atendimento e tratamento, porém a disponibilidade limitada de dados descritivos nos centros médicos incluídos torna difícil uma verdadeira avaliação da generalização dos resultados.	AVC	2589	<i>Stop Stroke</i> ®	X

Continua...

Quadro 2: Continuação.

AUTORES, ANO, PAÍS PUBLICAÇÃO, PERÍODO DO ESTUDO	DESENHOS METODOLÓGICOS	OBJETIVOS	DESFECHOS	AMOSTRAS	Nº DE PARTICIPANTES	APP MÓVEL USADO	COMPARAÇÃO
Martins et al. ¹⁵ (2020) Brasil 12/2014 – 12/2015	EC não randomizado	Medir seu impacto na qualidade e velocidade do processo de tomada de decisão no tratamento de AVC agudo. O desfecho primário foi a taxa de concordância entre o JOIN e as decisões de tratamento do grupo de especialistas. Os resultados secundários de eficácia incluíram a diferença nos tempos médios porta-a-agulha entre os 12 meses do período do estudo versus os 12 meses imediatamente anteriores à implementação do sistema JOIN e as taxas de excelente resultado em pacientes tratados por meio de Decisões baseadas em JOIN versus dados da literatura.	Este estudo mostrou uma excelente concordância entre a decisão remota de tratar um paciente com trombolítico feita por meio do aplicativo JOIN versus revisão especializada usando a estação de trabalho PACS do hospital. Houve uma redução de 27 minutos nos tempos porta-a-agulha. Resultados funcionais e perfil de segurança foram comparáveis com a literatura.	AVC	442	Join	Dados de 12 meses anteriores ao uso do app

Continua...

Quadro 2: Continuação.

AUTORES, ANO, PAÍS PUBLICAÇÃO, PERÍODO DO ESTUDO	DESENHOS METODOLÓGICOS	OBJETIVOS	DESFECHOS	AMOSTRAS	Nº DE PARTICIPANTES	APP MÓVEL USADO	COMPARAÇÃO
Dickson et al. ¹⁶ (2016) EUA e Nova Zelândia 02/2014 – 08/2015	Coorte retrospectiva	Analisar o efeito do aplicativo médico Stop Stroke® nos tempos porta-agulha em pacientes que apresentam um AVC no departamento de emergência nível II. O objetivo secundário foi avaliar o desempenho do tempo porta-agulha de neurologistas hospitalares versus neurologistas de consultório particular que cobrem chamadas de AVC de emergência, com e sem o uso do aplicativo Stop Stroke®.	Nos casos em que Stop Stroke® foi utilizado, houve redução no tempo médio porta-agulha de 40 minutos (87-47 minutos), uma redução de 46%. Não houve diferença no tempo porta-agulha observada entre o neurologista hospitalar e do neurologista de consultório independente do uso do aplicativo, com um tempo médio de 47 minutos para ambos os grupos usando o aplicativo e 88 minutos e 85 minutos, respectivamente, sem o uso do aplicativo	AVC	85	StopStrok®©	63 utilizaram StopStroke® vs 22 não usaram

Continua...

Quadro 2: Continuação.

AUTORES, ANO, PAÍS PUBLICAÇÃO, PERÍODO DO ESTUDO	DESENHOS METODOLÓGICOS	OBJETIVOS	DESFECHOS	AMOSTRAS	Nº DE PARTICIPANTES	APP MÓVEL USADO	COMPARAÇÃO
Shkirkova et al. ¹⁷ (2017) EUA 05/2014 – 10/2014	EC não randomizado	Avaliar o desempenho e a utilidade potencial do sistema Synapse ERM em uma população de pacientes com AVC agudo, assim como a frequência de uso, funcionalidade empregada, impacto na velocidade do atendimento e impressão de valor do usuário	Houve diminuição no tempo de atendimento porta-agulha de 39 minutos. Duas funções do aplicativo usadas com mais frequência foram: visualização de imagens de TC/RM (65%) e funcionalidade de tweet no aplicativo (27%). O sistema foi classificado como fácil ou moderadamente fácil de empregar em 91% dos usos. O sistema foi considerado uma ajuda adicional no gerenciamento de pacientes em 50% dos usos.	AVC e Terapeutas	84 (AVC) 22 (Terapeutas)	<i>Synapse Emergency Room mobile (ERM) platform</i>	Dados de 10 meses anteriores ao uso do app
Noone e Moideen ¹⁸ (2019) Índia	Editorial	Demonstrar os achados utilizando um aplicativo móvel no centro de cuidados de AVC.	O uso do app diminuiu tempo para realizar atendimento e aumentou o percentual de pacientes trombolizados.	AVC	Não descreve	<i>Act FAST</i>	X

APP: Aplicativo; AVC: Acidente vascular cerebral; EC: Ensaio clínico.

Quadro 3: Avaliação do Risco de Viés dos ensaios clínicos não randomizados utilizando a ferramenta ROBINS-I.

Estudos	Viés devido à discordância na seleção	Viés na seleção dos participantes para o estudo	Viés na classificação das intervenções	Viés devido a desvios de intervenção pretendida	Viés devido a dados ausentes	Viés na medição de resultados	Viés na seleção do resultado relatado
Shkirkova et al. ¹⁷ (2017)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Sem informação
Martins et al. ¹⁵ (2020)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Sem informação

Quadro 4: Avaliação do risco de viés dos estudos observacionais utilizando a Escala de Newcastle-Ottawa.

Estudos	Representatividade da coorte exposta	Seleção da coorte não exposta	Determinação da exposição	Resultado de interesse ausente na linha de base	Comparabilidade de coortes com base no desenho ou análise	Determinação do resultado	Acompanhamento longo o suficiente para que o resultado ocorra	Adequação do acompanhamento de coorte
Dickson et al. ¹⁶ (2016)	*	*	*		*	*	*	*
Andrew et al. ¹⁴ (2017)	*	*	*		*	*	*	*

Aplicativos móveis encontrados e tipos de informações colhidas

Os estudos de Fricke et al.¹³ e Martins et al.¹⁵ utilizaram o aplicativo Join para controle dos dados de internação. O aplicativo possui diversas utilizações como: função de bate-papo entre os terapeutas; função de registro de data e hora para rastrear, monitorar, coletar tempos de gerenciamento e protocolos-chave de AVC; função de visualização de imagens; troca intra-hospitalar de imagens e informações, permitindo consultas para outros hospitais e um sistema de vídeo bidirecional criptografado que permite teleconsulta quando necessário.

Já os estudos de Andrew et al.¹⁴ e Dickson et al.¹⁶ utilizaram o aplicativo *StopStroke*®. Este aplicativo permite coletar dados demográficos básicos (idade, sexo), pontuação – *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS), *status* do tratamento trombolítico, método de ativação do aplicativo, tempos de eventos principais e parâmetros de tempo decorrido.

Os estudos de Shkirkova et al.¹⁷ e Noone e Moideen¹⁸ utilizaram aplicativos diferentes, *Synapse Emergency Room mobile* (ERm) e o *Act FAST* respectivamente.

O aplicativo ERm tem função de alerta de grupo para informar todos os membros da equipe de atendimento ao AVC sobre a entrada ou chegada de um paciente; visualizador de imagens para exibir tomografia computadorizada (CT), ressonância magnética (MRI), cateter angiograma e outras imagens médicas em plataformas de *smartphone* e *tablet*; entradas de caixa de seleção para capturar escalas de avaliação, como a NIHSS e a Escala de Coma de Glasgow; calculadoras para dosagem de medicação intravenosa, a partir do peso corporal; listas de verificação para indicações e contra-indicações para terapias; *streaming* de vídeo em tempo real de imagens endovasculares e microcirúrgicas de salas de angiografia e salas de cirurgia; *tweets* no aplicativo para todos os membros da equipe para rápida disseminação de informações; visualização da linha de tempo do caso, capturando todas as informações de diagnóstico, tratamento e comunicação em uma única exibição em evolução; e troca inter-hospitalar de imagens e outras informações, permitindo consultas de pacientes em outros hospitais.

O aplicativo *Act Fast* permite o acompanhamento dos pacientes desde a emergência, possui *timer* sincronizado, NIHSS, *checklist* e calculadora para doses, comunicação em tempo real e compartilhamento de imagem.

Apenas o estudo de Andrew et al.¹⁴ não comparou os dados colhidos pelo aplicativo com um grupo controle. Com exceção do estudo de Fricke et al.¹³, que ainda não possui dados para demonstrar a melhora citada nos tempos de atendimento devido ao aplicativo ter começado a ser utilizado em

fevereiro de 2022, todos os outros estudos relataram diminuição no tempo de atendimento de pacientes com AVC, em comparação com dados coletados em períodos anteriores à utilização dos aplicativos, principalmente no tempo “porta-punção”, com uma média de 30,5 minutos a menos (16-40 minutos).

DISCUSSÃO

A telessaúde é uma tecnologia disruptiva que ameaça os modelos tradicionais de receita e entrega de serviços de saúde pagos por serviços, mas tem o potencial de reformar e transformar o setor, reduzindo custos e aumentando a qualidade e a satisfação do paciente¹⁹. Schwamm²⁰ relata que existem 7 estratégias críticas para a implementação bem-sucedida da telessaúde, e elas incluem definir as expectativas apropriadas do paciente e do provedor, desatrelar a telessaúde das expectativas tradicionais de receita, desconstruir o encontro tradicional de saúde e remontá-lo para um ambiente digital, estar aberto à descoberta de novas ideias, ser conscientes da importância de um espaço seguro para realizar encontros digitais de saúde, redesenhando os encontros para melhorar o valor econômico nos cuidados de saúde e sendo ousados e visionários nessa transformação. Talvez sejam estes os motivos da dificuldade encontrada em nosso estudo de achar pesquisas realizadas em ambiente hospitalar, onde a presença do terapeuta e a necessidade de visualização dos dados parecem ser obrigatórios. Dos 207 artigos pesquisados, somente 6 foram realizados em ambiente intra-hospitalar.

A telessaúde tem a premissa de melhorar a disponibilidade de informações dos pacientes em tempo real, acelerar os tempos de atendimentos e diminuir o tempo gasto em estações de computadores que são divididas pelas diversas profissões que realizam atendimentos aos pacientes, fazendo com que tempo seja perdido na espera de um local livre para uso. Em nossa revisão, encontramos estudos que observaram que a utilização de aplicativos móveis contribuiu para acelerar o atendimento de pacientes com AVC a partir da entrada no departamento de emergência. As diretrizes de 2009 para tratamento de AVC agudo enfatizaram a importância da telessaúde para AVC na avaliação clínica e radiográfica imediata da gravidade do AVC, decisões rápidas de diagnóstico e estabelecimento de candidatura ao tratamento trombolítico. Da mesma forma, a telessaúde para AVC pode ser usado para apoiar cuidados especializados em unidades de internação de AVC²¹.

Em relação à diminuição do tempo de atendimento, isso tem um potencial benéfico direto na evolução do paciente com AVC agudo. Segundo Saver²², em pacientes que sofrem um acidente vascular cerebral isquêmico agudo típico de grandes vasos, a cada minuto, 1,9 milhão de neurônios, 14 bilhões de

sinapses e 12 km (7,5 milhas) de fibras mielinizadas são destruídos. Fazendo uma relação com a média de tempo para atendimento porta-agulha, que se refere ao tempo para o paciente receber o tratamento trombolítico, o uso dos aplicativos móveis pode ter sido responsável por salvar aproximadamente 30 milhões de neurônios¹⁵⁻¹⁸. No estudo de Dickson et al.¹⁶, o tempo porta-agulha médio inferior a 60 minutos melhorou com o uso do aplicativo de 18% para 85% com *Stop Stroke*®, e a melhora no desempenho do tempo porta-agulha está associada à melhoria na mortalidade hospitalar, menos hemorragia intracraniana e mais pacientes com alta para casa. Semelhante a este achado, no estudo de Shkirkova et al.¹⁷ três quartos dos pacientes que utilizaram o aplicativo ERm atingiram a meta nacional de tempo porta-agulha contra menos da metade dos pacientes do grupo controle, embora essa diferença não tenha alcançado significância estatística.

O estudo de Martins et al.¹⁵ ainda comparou a tomada de decisão feita por neurologistas utilizando o aplicativo JOIN com neurologistas ou neuroradiologistas (cegados) utilizando a estação de trabalho no hospital no dia seguinte e não encontrou diferenças na decisão de utilizar terapia trombolítica. Assim, podemos constatar que a tecnologia de *smartphones* evoluiu significativamente e, dada a sua ampla disponibilidade e custos relativamente baixos, surgiu como uma solução promissora para muitas aplicações médicas.

Ainda, contata-se que ao invés de médicos irem para dispositivos de telemedicina, sistemas de nuvem baseados em *smartphones* foram criados para permitir que os médicos acessem prontamente as ferramentas de telemedicina de qualquer lugar e a qualquer momento. Desta forma, a utilização desta tecnologia e, consequentemente o serviço prestado, têm sido facilitados¹⁵.

O estudo de Shkirkova et al.¹⁷ foi o único a avaliar a impressão dos usuários do aplicativo. Em seu estudo, o aplicativo ERm foi avaliado por 22 terapeutas que utilizaram o aplicativo e classificaram-no como fácil ou moderadamente fácil em 91% dos casos e consideraram-no útil como ajuda adicional na gestão dos pacientes em 50% dos usos.

Schwamm¹⁹ dá exemplos específicos de como as soluções digitais de saúde abordam ou podem melhorar o atendimento ao AVC em domínios da estrutura de sistemas de atendimento ao AVC. Os domínios citados são: prevenção e atenção primária, educação comunitária, notificação e resposta do sistema médico de emergência, tratamento de AVC agudo, tratamento de AVC subagudo e prevenção secundária, reabilitação, melhoria contínua da qualidade.

Visto que os artigos encontrados em nossa revisão tratam especificamente sobre o atendimento do paciente na chegada da emergência, há ainda um grande potencial para pesquisas com esta população utilizando aplicativos móveis. Se tratando do ambiente hospitalar, há uma brecha de pesquisas que incluam uma avaliação sobre a funcionalidade de pacientes com AVC, o que certamente seria útil para fisioterapeutas e para a equipe de enfermagem.

O foco de nosso estudo foi encontrar artigos que foram realizados dentro do ambiente hospitalar e com aplicativos voltados para o paciente com AVC, e estes motivos podem ter contribuído para encontrarmos um menor número de pesquisas. Apesar disto, foi possível encontrar que a utilização de aplicativos móveis para pacientes com AVC reduz os tempos de atendimento, principalmente do tempo para realização da trombólise a partir da entrada do paciente na emergência, o que pode diminuir o tamanho da lesão causada pelo AVC. Entretanto, ainda restam lacunas a serem preenchidas para um melhor desenvolvimento desta promissora temática.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO) definition of stroke. *Public Health Nigeria* [Internet]. 17 ago 2020 [citado em 13 jul 2023]. Disponível em: <https://www.publichealth.com.ng/world-health-organization-who-definition-of-stroke/>.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. *Manual de rotinas para atenção ao AVC*. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2013.
3. Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, Roth GA, Bisignano C, Abady GG, et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*. 2021;20(10):795-820.
4. World Stroke Organization. *Stroke prevention* [Internet]. Geneva: WSO; c2023 [citado em 13 jul 2023]. Disponível em: <https://www.world-stroke.org/world-stroke-day-campaign/why-stroke-matters/stroke-prevention>
5. Olivero E, Bert F, Thomas R, Scarmozzino A, Raciti IM, Gualano MR, et al. E-tools for hospital management: an overview of smartphone applications for health professionals. *Int J Med Inform*. 2019;124:58-67.
6. Christensen JKB. The emergence and unfolding of telemonitoring practices in different healthcare organizations. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(1):61.
7. Zhou X, Du M, Zhou L. Use of mobile applications in post-stroke rehabilitation: a systematic review. *Top Stroke Rehabil*. 2018;25(7):489-99.
8. Barksdale M. Goldman Sachs Report: how the internet of things can save the American healthcare system \$305 billion annually [Internet]. Kansas: Matthew Barsdale; 24 jun 2016 [citado em 15 jan 2018]. Disponível em: <https://www.linkedin.com>

- com/pulse/goldman-sachs-report-how-internet-things-can-save-system-barksdale/.
9. Ware P, Ross HJ, Cafazzo JA, Laporte A, Seto E. Implementation and evaluation of a smartphone-based telemonitoring program for patients with heart failure: mixed-methods study protocol. *JMIR Res Protoc*. 2018;7(5):e121.
 10. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097.
 11. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919.
 12. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses* [Internet]. Ottawa: Ottawa Hospital; c2021 [citado em 13 jul 2023]. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
 13. Fricke CZ, Stevens FG, Worthmann H, Beneke J, Bott OJ, Boeck AL, et al. Implementation of a mobile application in acute stroke care documentation. *Stud Health Technol Inform*. 2022;295:320-3.
 14. Andrew BY, Stack CM, Yang JP, Dodds JA. mStroke: "mobile stroke"—improving acute stroke care with smartphone technology. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26(7):1449-56.
 15. Martins SCO, Weiss G, Almeida AG, Brondani R, Carbonera LA, Souza AC, et al. Validation of a smartphone application in the evaluation and treatment of acute stroke in a comprehensive stroke center. *Stroke*. 2020;51(1):240-6.
 16. Dickson RL, Sumathipala D, Reeves J. Stop Stroke® acute care coordination medical application: a brief report on postimplementation performance at a primary stroke center. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25(5):1275-9.
 17. Shkirkova K, Akam EY, Huang, J, A Sheth SA, Nour M, Liang CW, et al. Feasibility and utility of an integrated medical imaging and informatics smartphone system for management of acute stroke. *Int J Stroke*. 2017;12(9):953-60.
 18. Noone ML, Moideen F. Mobile apps: an emerging tool to improve acute stroke care. *J R Coll Physicians Edinb*. 2019;49(1):3-4.
 19. Schwamm LH. Digital health strategies to improve care and continuity within stroke systems of care in the United States. *Circulation*. 2019;139(2):149-51.
 20. Schwamm LH. Telehealth: seven strategies to successfully implement disruptive technology and transform health care. *Health Aff (Millwood)*. 2014;33(2):200-6.
 21. Dumitrascu OM, Demaerschalk BM. Telestroke. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19(9):85.
 22. Saver JL. Time is brain—quantified. *Stroke*. 2006;37(1):263-6.

Recebido: 1 fev, 2023

Aceito: 29 mar, 2023

TOXINA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO DA ENXAQUECA CRÔNICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

BOTULINUM TOXIN IN THE TREATMENT OF CHRONIC MIGRAINE: A SYSTEMATIC REVISION

Andriele do Prado Mello¹ , Laura Vicedo Jacociunas² 

RESUMO

A enxaqueca crônica é causada por alterações químicas do cérebro, dores unilaterais, pulsáteis de intensidade variável. A administração da toxina botulínica, neurotoxina produzida pelo *Clostridium botulinum*, é uma alternativa de tratamento. Existem diferentes preparações da toxina botulínica, capaz de inibir a liberação de acetilcolina, provocando uma inibição da contração muscular. O objetivo do estudo foi analisar a eficácia terapêutica da toxina botulínica no tratamento da enxaqueca crônica. Foi realizada uma revisão sistemática utilizando como ferramenta embasadora o método de Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-Análises, utilizando como descritores: enxaqueca crônica, toxina botulínica e tratamento. Foram analisados 21 artigos, sendo 6 metas-análises e 15 ensaios clínicos, 9 ensaios clínicos foram comparados a placebo e 6 a outras terapias. Os ensaios utilizaram uma variedade de doses de 75 até 260 UI, e incluíram pacientes com enxaqueca episódica e crônica, na qual a toxina mostrou maior eficácia. A toxina apresentou também um perfil bom de segurança, sendo relatados poucos efeitos adversos, que em geral foram leves ou moderados. O estudo concluiu que ensaios clínicos controlados indicam que a toxina botulínica tipo A foi eficaz no tratamento da enxaqueca crônica. Na comparação com os demais medicamentos demonstrou eficácia semelhante perfil de tolerabilidade superior.

Palavras-chave: Enxaqueca; Toxina botulínica; *Clostridium botulinum*

ABSTRACT

Chronic migraine is caused by chemical changes in the brain, unilateral, pulsating pain of varying intensity. The administration of botulinum toxin, a neurotoxin produced by *Clostridium botulinum*, is an alternative treatment. There are different preparations of botulinum toxin, capable of inhibiting the release of acetylcholine, promoting an inhibition of muscle contraction. The aim of the study was to analyze the therapeutic efficacy of botulinum toxin in the treatment of chronic migraine. A systematic review was carried out using the Main Items to Report Systematic Reviews and Meta-Analyses method as a supporting tool, using as descriptors: chronic migraine, botulinum toxin and treatment. Twenty-one articles were analyzed, of which 6 were meta-analyses and 15 were clinical trials, 9 clinical trials were compared to placebo and 6 to other therapies. The trials used a range of doses from 75 to 260 IU, and included patients with episodic and chronic migraine, in which the toxin was most effective. The toxin also had a good safety profile, with few adverse effects reported, which were generally mild or moderate. The study concluded that controlled clinical trials indicate that botulinum toxin type A was effective in treating chronic migraine. In comparison with the other drugs, it showed similar efficacy and a superior tolerability profile.

Keywords: Migraine; Botulinum toxin; *Clostridium botulinum*

INTRODUÇÃO

Enxaqueca é um tipo de cefaléia, uma doença neurológica recorrente, caracterizada por dores de cabeça unilateral e pulsátil, sua intensidade pode variar de moderada a severa. Frequentemente associada a náusea, vômito, fotofobia e fonofobia¹. A enxaqueca é mais predominante em mulheres e tem

Clin Biomed Res. 2023;43(2):163-169

1 Rede de Farmácias São João.
Porto Alegre, RS, Brasil.

2 Centro Universitário Metodista.
Porto Alegre, RS, Brasil.

Autor correspondente:

Laura Vicedo Jacociunas
lauralvj@yahoo.com.br
Centro Universitário Metodista
Rua Cel. Joaquim Pedro Salgado, 80
90240-060, Porto Alegre, RS, Brasil.

normalmente início na segunda década de vida, com um pico de prevalência entre a segunda e a quarta décadas².

As crises de enxaquecas podem ser desencadeadas por diversos fatores, variando de paciente para paciente. Quando uma crise se prolonga por quinze ou mais dias do mês, por mais de três meses, encontra-se definida pela Classificação Internacional de Cefaleias (ICHD-3) como enxaqueca crônica. Dentro do âmbito enxaqueca crônica cada indivíduo apresenta características específicas, em geral os fatores que desencadeiam as crises de dor estão, estresse, falta de rotina para o sono, uso de medicamentos vasodilatadores, falta de atividades físicas, exposição a ruídos altos, odores fortes e variações dos níveis hormonais. Estudos apontam que dentre os fatores de risco que aumentam a probabilidade de cronificação estão frequência basal das crises, superior a oito dias por mês, utilização demasiado frequente de medicação para tratamento agudo das crises e resposta insuficiente à terapêutica preventiva^{1,2}.

O tratamento da enxaqueca pode ser dividido em dois grupos principais: o tratamento agudo ou sintomático empregado para fase aguda da enxaqueca para alívio mais rápido da dor, e o tratamento preventivo ou profilático, que tem por finalidade diminuir a intensidade das crises. É preciso entender que o tratamento não elimina as crises, no entanto minimiza a intensidade e frequência destas e melhora a qualidade de vida²⁻⁵. Por sua vez o tratamento profilático, é estabelecido à periodicidade de crises maior que duas ou três vezes por mês, quando a enxaqueca interfere na rotina do paciente. A profilaxia visa diminuir a frequência e a continuidade da crise, reduzindo a incapacidade do paciente de realizar ações rotineiras³. As principais classes de medicação utilizadas para esse tratamento são, bloqueadores de canais de cálcio, drogas antiepilépticas, drogas antidepressivas, drogas anti-serotoninérgicas^{2,5}.

Em abril de 2011, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), aprovou por meio da Resolução nº 1.529 a utilização da Toxina Botulínica (BoNT-A) para profilaxia⁶. A toxina botulínica é produzida pela bactéria anaeróbica e gram-positivas chamada *Clostridium botulinum*, que produz sete sorotipos da toxina. Entre as sete toxinas diferentes sorologicamente, apenas os tipos A e B são utilizados para meios comerciais e para medicina terapêutica, sendo a BoNT-A, do tipo A indicada para o tratamento profilático da enxaqueca^{2,7}. A neurotoxina possui afinidade pelas sinapses colinérgicas, e ocasiona bloqueio na liberação de acetilcolina pelo terminal nervoso, sem alterar a condução neural de sinais elétricos ou síntese e armazenamento de acetilcolina. Embora todos os sorotipos possam inibir a liberação de acetilcolina nas terminações nervosas, suas proteínas intracelulares, seu mecanismo de ação e eficácia são substancialmente distintos^{8,9}.

Os motivos frequentes de enxaqueca são a existência de uma hipertrofia muscular do músculo corrugador que

obstrange os ramos trigeminais e região das têmporas³. A ativação dos neurônios nociceptivos do trigêmeo, através da liberação de moduladores inflamatórios, estimulam a excreção de CGRP (peptídeo relacionado ao gene calcitonina), que durante uma crise de enxaqueca encontra-se elevado, devido uma acidose tecidual relacionada à inflamação. A toxina botulínica tipo A age no bloqueio deste neuropeptídeo com intuito de inibir a liberação do CGRP nos trigêmeos, reduzindo a dor presente¹⁰.

Portanto, este trabalho objetivou a realização de uma revisão sistemática referente a BoNT-A, quando empregada no tratamento de enxaqueca crônica.

MÉTODOS

O presente estudo se caracteriza como uma pesquisa bibliográfica, com abordagem qualitativa. Nessa perspectiva, a presente revisão sistemática utilizou o método PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*). Conforme as recomendações desse método, a pesquisa foi dividida em quatro fases: identificação, triagem, elegibilidade e inclusão.

Estratégia de busca

A base de dados utilizada na fase de identificação, foi o PubMed (*US National Library of Medicine National Institutes of Health*), para pesquisa utilizou-se os descritores enxaqueca crônica, toxina botulínica e tratamento, bem como a combinação entre eles, nos idiomas: inglês, espanhol e português. O período de busca foi de 10 anos (2012-2022) dentre estudos que possuíam o formato meta-análise e estudos clínicos.

Seleção dos artigos

Na revisão da literatura aplicada conforme descrito acima, foram encontrados um total de 62 artigos e, em seguida, foi realizada a triagem com revisão dos artigos pelo título e resumo. Foram excluídos os artigos que fugiram à temática do tratamento da enxaqueca crônica, como por exemplo, tratamento de dores miofasciais ou outras indicações terapêuticas da substância, restando 15 artigos para a fase de elegibilidade, quando os artigos foram lidos integralmente e incluídos na análise qualitativa do presente estudo. Dos 15 ensaios clínicos selecionados, 9 eram de estudos comparados há placebos e 6 comparados com outras terapias. A qualidade dos manuscritos referente a avaliação do risco de viés foi avaliada através da ferramenta RoB 2.0 (*Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*), sendo os domínios avaliados: desvios na intervenção pretendida e os viés: processo de randomização, dados faltantes, aferição dos desfechos e relato dos desfechos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na presente revisão foram avaliados 15 artigos, conforme Figura 1. Dentre os ensaios clínicos encontra-se 9, tratamento BoNT-A versus placebos e 6 de BoNT-A versus outro agente profilático. O tratamento da enxaqueca crônica se concentra no gerenciamento de escolhas de estilo de vida e desencadeadores de dor de cabeça, no controle de ataques e no fornecimento de tratamento preventivo para reduzir os ataques¹¹. O plano de tratamento farmacológico típico consiste em dois planos distintos e que devem ser sempre planejados pelo profissional médico, de preferência um neurologista cefaliatra, o mesmo elaborará um plano de tratamento para evitar o agravamento da dor de cabeça crônica pelo uso excessivo de medicamentos. Os efeitos colaterais associados, como náuseas, devem ser tratados¹². No Quadro 1 estão descritos os estudos mais recentes, levando em consideração os resultados mais relevantes analisados dentre os artigos.

Em 2013, segundo Grazi¹⁶ em um estudo dividido em dois grupos de pacientes, que receberam diferentes dosagens de BoNT-A, relatou os seguintes resultados. O primeiro grupo de pacientes, tratados com 150 UI, os dias de cefaleia/mês diminuíram durante o período de tratamento (pré $21,4 \pm 7,9$ pós $13,8 \pm 10,9$ $p < 0,01$). Também a ingestão de medicamentos diminuiu (pré $19,6 \pm 8$ pós $11,7 \pm 9,5$ $p < 0,01$). No segundo grupo de pacientes, tratados com 100 UI, os resultados não foram significativos: apenas 3 pacientes completaram o tratamento com 4 sessões e não relataram nenhuma vantagem; 5 pacientes completaram apenas a primeira sessão do esquema de tratamento e interromperam o tratamento por diferentes motivos: 3 pacientes referiram não ter nenhuma alteração no quadro clínico e julgaram que o tratamento era muito caro; 2 pacientes interromperam o tratamento por referirem ptose após injeção.

Em 2019, outro estudo dividido em dois grupos de pacientes foi realizado. Com ensaios duplo-cegos, controlado por placebo, de 24 semanas cada, seguido por uma fase de rótulo aberto de 32 semanas. O primeiro grupo com total de 679 pacientes, foi administrado 155 a 195 UI de BoNT-A e o segundo grupo teve um desenho de estudo semelhante, porém um total de 1.384 pacientes. Após análise, o estudo concluiu que o tratamento com BoNT-A reduziu significativamente os dias de dor de cabeça e enxaqueca por semana¹⁷.

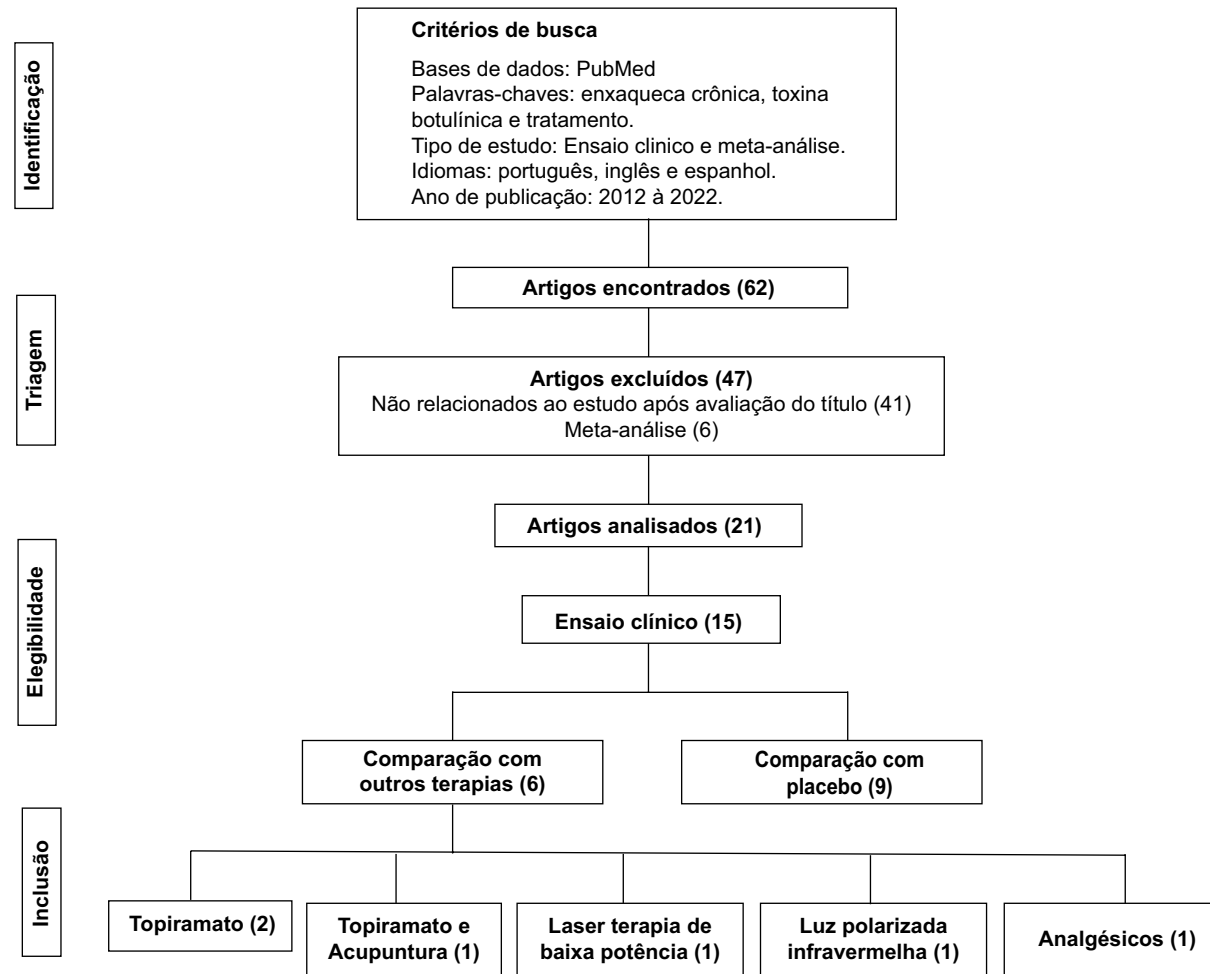
Em uma pesquisa multicêntrica, de 108 semanas, foi administrado 155 UI de BoNT-A a cada 12 semanas em dose fixa e local fixo. No total, 436 (60,9%) pacientes relataram eventos adversos (EAs) decorrentes do tratamento; a maioria foi de gravidade leve/moderada. Trinta e dois pacientes (4,5%) descontinuaram o estudo após experimentarem EAs decorrentes do tratamento. Em geral, o tratamento com BoNT-A foi bem tolerado ao longo de 108 semanas e os EAs individuais mais comuns diminuíram com a administração repetida de BoNT-A¹³.

Da mesma forma, conforme demonstrado no Quadro 1, Rothrock et al.¹⁵ administraram a mesma dosagem (155 UI) de BoNT-A a cada 12 semanas por 3 ciclos e topiramato liberação imediata 50-100 mg/dia até a semana 36. O desfecho primário foi a proporção de pacientes com redução $\geq 50\%$ nos dias de cefaleia (semanas 29-32). Após 12 semanas, os pacientes inicialmente randomizados para receber topiramato poderiam ser trocados para BoNT-A, monitorando e registrando os EAs. Dos 282 pacientes; 140 receberam BoNT-A; 142 topiramato; 148 pacientes completaram o tratamento randomizado. As principais razões para a retirada foram tratamento ineficaz e EAs. Oitenta pacientes com topiramato passaram para a BoNT-A. O estudo concluiu que BoNT-A tem maior utilidade clínica em comparação com o topiramato, em grande parte devido a problemas de tolerabilidade associados a este último é um número relativamente maior de pacientes com BoNT-A que permanecem em tratamento.

Outra pesquisa comparando BoNT-A versus topiramato, utilizou os mesmos métodos do estudo de Rothrock et al.¹⁵, porém procurou avaliar os resultados relatados pelo paciente (PROs) de BoNT-A versus liberação imediata de topiramato para pessoas com enxaqueca crônica. Os PROs, incluíram o Teste de Impacto da Cefaleia (HIT-6), Questionário de Saúde do Paciente de 9 itens Avaliação Rápida de Depressão (PHQ-9), Questionário de Produtividade no Trabalho e Prejuízo de Atividade: Problema de Saúde Específico (WPAI:SHP) e Questionário de Impacto Funcional da Enxaqueca (FIMQ). O estudo concluiu que o tratamento com BoNT-A fornece uma série de efeitos benéficos, incluindo redução nos dias mensais de dor de cabeça, bem como melhorias em vários PROs importantes, como impacto, atividades funcionais e de vida diária, depressão, produtividade e atividade no trabalho¹⁸.

Em 2018, um estudo de longo prazo, teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança da BoNT-A na prevenção da enxaqueca crônica. Dos 716 pacientes inscritos entre 18 e 73 anos, 52,1% ($n = 373$) deles completaram o tratamento. Os pacientes receberam 155 UI de BoNT-A a cada 12 semanas (± 7 dias) por 9 ciclos de tratamento (108 semanas). O desfecho primário foi a redução dos dias de cefaleia em 108 semanas; os resultados secundários foram reduções de dias de dor de cabeça em 60 semanas e mudança na pontuação do teste de impacto da dor de cabeça de 6 itens (HIT-6). Os EAs foram determinados em cada visita por meio de auto-relato do paciente, geral não direcionado e, para EAs específicos, questionamento direcionado e exame físico. Nos resultados foi observado uma redução significativa nos dias de dor de cabeça, por 60 e 108 semanas. Melhorias significativas nos escores HIT-6 também foram demonstradas. 131 pacientes (18,3%) relataram eventos adversos emergentes do tratamento, mais frequentemente relatada foi a dor no pescoço. Um paciente relatou um evento adverso grave relacionado ao tratamento erupção cutânea¹⁹.

Figura 1: Fluxograma dos critérios de busca e seleção dos artigos científicos.



Quadro 1: Estudos mais recentes referentes ao tratamento da enxaqueca crônica.

ESTUDO	MÉTODO	RESULTADOS APÓS INICIO DO TRATAMENTO
Matharu et al., 2017 ¹³	Ensaio clínico de fase 3, uma fase de 24 semanas, 2 ciclos de tratamento, duplo cego, randomizado, controlado por placebo, fase de grupos paralelos, seguido por uma fase de 32 semanas, 3 ciclo de tratamento, fase de rótulo aberto.	Durante a fase randomizada, placebo-controlada e duplo-cega, os pacientes tratados com onabotulinumtoxinA demonstraram uma redução maior da linha de base no número de dias de dor de cabeça intensa por período de 28 dias do que aqueles que receberam placebo.
Winner et al., 2019 ¹⁴	OnabotulinumtoxinA 155 U foi administrado a cada 12 semanas. Segurança e tolerabilidade, em geral e por ciclo do tratamento, foram avaliados.	Dos 716 pacientes inscritos, 373 pacientes (52,1%) completaram o estudo e 343 (47,9%) desistiram; 481 pacientes (67,2%) receberam 60 semanas de tratamento e 402 (56,1%) receberam 108 semanas de tratamento. A onabotulinumtoxinA reduziu significativamente a frequência diária de dor de cabeça em 10,7 (6,4) dias por período de 28 dias ($p < 0,0001$) na semana 108
Rothrock et al., 2019 ¹⁵	Estudo prospectivo, multicêntrico, randomizado, de grupos paralelos, aberto, de fase 4, comparando onabotulinumtoxinA 155 U a cada 12 semanas com topiramato 50 a 100mg/dia por ≤ 36 semanas em pessoas com MC.	A onabotulinumtoxinA foi superior ao topiramato no cumprimento de desfechos secundários, incluindo frequência de dias de cefaleia por período de 28 dias e proporção de pacientes com redução $\geq 70\%$ nos dias de cefaleia.

Em outro estudo com objetivo de investigar o valor clínico da combinação de injeção de BoNT-A guiada por ultrassom e hipônimo e luz polarizada infravermelha no tratamento da enxaqueca crônica. Foram divididos aleatoriamente em quatro grupos 91 pacientes com enxaqueca crônica: grupo controle (a nimodipina), no grupo terapia com luz polarizada infravermelha; grupo de tratamento com BoNT-A e grupo de tratamento conjunto. Os resultados demonstraram que a terapia mista foi melhor do que a terapia de luz polarizada infravermelha, BoNT-A e o grupo controle sozinho. Esse método demonstrou menos reações adversas, sendo assim um método seguro e eficaz, aliviando significativamente e rapidamente a dor e melhorando a qualidade de vida dos pacientes²⁰.

Em 2018, Loeb et al.²¹ procedeu um estudo comparando pacientes com cefaleia crônica, tratada com BoNT-A versus terapia a laser de baixa intensidade (LLLT). A pesquisa avaliou 36 pacientes que foram divididos aleatoriamente em dois grupos: Grupo BoNT-A e Grupo LLLT. Cada paciente preencheu três diários de dor, de 30 dias cada, sendo um antes do início do tratamento, durante o tratamento e um após o tratamento. Os pacientes do grupo BT-A queixaram-se de piora da dor nas primeiras 72 horas após a aplicação do BT-A, que diminuiu nos dias subsequentes. Trinta dias após a aplicação do BT-A, os pacientes descreveram relaxamento da

musculatura cervical e facial. Da mesma forma, durante as primeiras quatro sessões (4 ± 1 sessões) de aplicação do laser, alguns pacientes descreveram uma sensação de queimação nos pontos-gatilho, que desapareceu durante o tratamento. Essa sensação foi seguida de analgesia e inibição da contração muscular da cabeça e face, com duração de duas a quatro horas após a aplicação do laser. Os dados mostraram que ambos os tratamentos podem ser usados para tratar a enxaqueca crônica, sem diferenças notáveis entre eles.

Diener et al.²² publicou em 2014 um estudo de análise conjunta da segurança e tolerabilidade da BoNT-A no tratamento da enxaqueca crônica. O método foi análise agrupada incluindo dois estudos de fase 2 e dois de fase 3, duplo-cegos, controlados por placebo. Ao total 1.997 receberam ≥ 1 dose de BoNT-A, 1.448 pacientes receberam três ciclos de tratamento ou menos e 513 completaram cinco ciclos de tratamento. A maioria dos pacientes (77,6%) recebeu uma dose inicial de 150-200 UI, as doses médias e medianas de BoNT-A por ciclo foram 163 e 158,3 U, respectivamente. Os estudos compartilharam intervalos de dosagem semelhantes com doses entre 75 e 260 U. As avaliações de segurança incluíram EAs, exame físico e testes laboratoriais clínicos. Esta análise conjunta de quatro ensaios, confirma o perfil favorável de segurança e tolerabilidade do

tratamento repetido com BoNT-A a profilaxia da cefaleia em adultos com enxaqueca crônica.

No mesmo ano foi publicado um estudo da eficácia, segurança e tolerabilidade da BoNT-A em pacientes que receberam todos os cinco ciclos de tratamento no programa clínico, Pesquisa de Fase III Avaliando a Terapia de Profilaxia da Enxaqueca (PREEMPT). O PREEMPT é o maior programa clínico para investigar o uso de onabotulinumtoxinA como tratamento profilático para MC de acordo com um conjunto definido de critérios diagnósticos e medidas de resultados clinicamente relevantes definidas. Ao todo 1.005 pacientes receberam todos os cinco ciclos de tratamento, 513 receberam BoNT-A e 492 receberam dois ciclos de placebo e três ciclos BoNT-A. A porcentagem de pacientes com uma redução $\geq 50\%$ da linha de base na frequência de dias de dor de cabeça foi significativamente maior para o grupo somente com toxina BoNT-A na Semana 56. A taxa de EAs relacionados ao tratamento diminuiu progressivamente com injeções subsequentes de BoNT-A, apoiando ainda mais a BoNT-A como um tratamento seguro e tolerável²³.

Já em 2015, outro estudo baseado no programa clínico PREEMPT, avaliou a porcentagem de pacientes com enxaqueca crônica que responderam por ciclo de tratamento com BoNT-A. Dados agrupados do PREEMPT, com duas fases, uma de 24 semanas, 2 ciclos, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, de grupos paralelos, seguido outra fase de 32 semanas, 3 ciclos que avaliou a 155 a 195 U BoNT-A. Entre os pacientes tratados com BoNT-A ($n = 688$), 49,3% tiveram uma redução $\geq 50\%$ na frequência de cefaleia-dia durante o ciclo de tratamento 1, com 11,3% e 10,3% dos pacientes respondendo pela primeira vez durante os ciclos 2 e 3, respectivamente. 54,2%, 11,6% e 7,4% dos pacientes responderam inicialmente com uma redução $\geq 50\%$ nas horas cumulativas de dor de cabeça, e 56,3%, 14,5% e 7,7% dos pacientes responderam inicialmente com uma melhora ≥ 5 pontos no total HIT-6 durante ciclos de tratamento 1, 2 e 3, respectivamente²⁴.

Subsequente, em 2016 e 2017 foram publicados outros dois estudos com resultados agrupados do programa de ensaios clínicos randomizados PREEMPT. O primeiro Lipton et al.²⁵ avaliou, a melhora na qualidade de vida e redução no impacto da enxaqueca crônica ao longo de um ano de tratamento com BoNT-A. No PREEMPT 1.384 pacientes foram randomizados para receber BoNT-A ($n = 688$) ou placebo ($n = 696$) por 24 semanas de tratamento duplo-cego; 1.236 (89,3%) pacientes continuaram em 32 semanas de BoNT-A aberta. Aproximadamente 73% dos pacientes que entraram no início do estudo, completaram as 56 semanas. Em conjunto, esses achados dos

estudos PREEMPT destacam a eficácia a longo prazo da BoNT-A para reduzir o impacto da dor de cabeça e melhorar a qualidade de vida e reduzir o impacto da enxaqueca crônica. O segundo estudo Matharu et al.¹³, avaliou o impacto da BoNT-A em dias de dor de cabeça grave. Os pacientes do PREEMPT que receberam BoNT-A e atenderam à definição para a não resposta da frequência da cefaleia no dia (redução $< 50\%$ na frequência do dia da cefaleia na semana 24) demonstraram uma gravidade da cefaleia no dia significativamente reduzida em comparação com aqueles que receberam placebo. Entre aqueles que apresentaram redução da gravidade da dor de cabeça no dia, a BoNT-A também produziu maior redução nos escores de impacto da dor de cabeça. Esses resultados sugerem que os pacientes com enxaqueca crônica experimentam alívio clinicamente significativo da intensidade da dor de cabeça após o tratamento com BoNT-A, mesmo entre aqueles que podem não experimentar uma redução clinicamente significativa na frequência de suas dores de cabeça.

Ching, Tinsley e Rothrock²⁶ em 2019, realizou um estudo de coorte prospectivo avaliando pacientes com enxaqueca crônica em uma clínica de subespecialidade de cefaleia afiliada à universidade em Reno, Nevada, a fim de determinar se o tratamento bem-sucedido da enxaqueca crônica com BoNT-A pode ser seguido por uma pausa contínua da cefaleia uma vez que a terapia tenha sido descontinuada. Na pesquisa, todos foram tratados de acordo com um protocolo uniforme envolvendo injeções seriadas de BoNT-A. Um total de 105/131 pacientes (80%) para os quais o acompanhamento completo estava disponível não relatou piora clínica ou necessidade de retomar a terapia profilática nos 6 meses após a descontinuação da terapia com BoNT-A. Concluindo assim, uma resposta especialmente positiva à terapia com injeção seriada de BoNT-A. A melhora clínica pode ser sustentada por um período de pelo menos 6 meses após a descontinuação da terapia profilática.

De acordo com os artigos incluídos nessa revisão o uso da toxina botulínica é uma intervenção que promove efeitos importantes na melhora e redução de dias de enxaqueca crônica, proporcionando uma melhora na qualidade de vida dos pacientes. Além de demonstrar um perfil de segurança razoável, sendo relatados poucos efeitos adversos de categoria leve ou moderada. Entendemos esta revisão sistemática pode servir de ferramenta embasadora para outras pesquisas. Assim incentivamos mais estudos em tempos diferentes de busca para elucidar ainda mais a relação da toxina botulínica com a enxaqueca crônica.

REFERÊNCIAS

- Giacomozzi AR, Vindas AP, Silva AA Jr, Bordini CA, Buonanotte CF, Roesler CA, et al. Consenso Latino-Americano para as Diretrizes de Tratamento da Migrânea Crônica. *Rev Headache Med*. 2012;3(4):150-61.
- Parreira E, Luzeiro I, Monteiro JMP. Chronic and refractory migraine: how to diagnose and treat. *Acta Med Port*. 2020;33(11):753-60.
- Chaves ACP, Mello JM, Gomes CRG. Conhecendo sobre as enxaquecas. *Saude Pesqui*. 2009;2(2):265-71.
- Speciali GJ, Kowacs F, Jurno ME, Bruscky IS, Carvalho JJF, Fantini FGMM, et al. *Protocolo nacional para diagnóstico e manejo das cefaleias nas unidades de urgência do Brasil*. São Paulo: Academia Brasileira de Neurologia; 2018.
- Gherpelli JLD. Tratamento das cefaleias. *J Pediatr (Rio J)*. 2002;78(Suppl 1):S3-8.
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 1.529, de 8 de abril de 2011. *Diário Oficial da União*. 2011;1:51.
- Carvalho AVC, Gagliani LH. Toxina botulínica: tratamentos de enxaquecas. *Revista Unilus Ensino e Pesquisa*. 2014;11(22):63-76.
- Colhado OCG, Boeing M, Ortega LB. Toxina botulínica no tratamento da dor. *Rev Bras Anesthesiol*. 2009;59(3):366-81.
- Silva EB. *Cefaleia tipo tensional* [Internet]. Barra Mansa: SBC; 2017 [citado em 18 out 2017]. Disponível em: <https://sbcefaleia.com.br/noticias.php?id=346>
- Chen PZ, Morris JG Jr, Rodriguez RL, Shukla AW, Tapia-Núñez J, Okun MS. Emerging opportunities for serotypes of botulinum neurotoxins. *Toxins (Basel)*. 2012;4(11):1196-222.
- Kowacs F, coordenador. *Classificação Internacional das Cefaleias* [Internet]. 3a ed. São Paulo: Omnifarma; 2018 [citado em 27 maio 2022]. Disponível em: <https://ihs-headache.org/wp-content/uploads/2021/03/ICHD-3-Brazilian-Portuguese.pdf>
- Martins V. *Enxaqueca crônica: sinais, causas e tratamento* [Internet]. João Pessoa: Head & Neck Fisioterapia; 2021 [citado em 19 set 2021]. Disponível em: <https://www.headeneckfisioterapia.com.br/enxaqueca-cronica-sinais-causas-e-tratamento/>.
- Matharu M, Halker R, Pozo-Rosich P, DeGryse R, Adams AM, Aurora SK. The impact of onabotulinumtoxinA on severe headache days: PREEMPT 56-week pooled analysis. *J Headache Pain*. 2017;18(1):78.
- Winner PK, Blumenfeld AM, Eross EJ, Orejudos AC, Mirjah DL, Adams AM, et al. Long-term safety and tolerability of onabotulinumtoxinA treatment in patients with chronic migraine: results of the COMPEL Study. *Drug Saf*. 2019;42(8):1013-24.
- Rothrock JF, Adams AM, Lipton RB, Silberstein SD, Jo E, Zhao X, et al. FORWARD Study: evaluating the comparative effectiveness of onabotulinumtoxinA and topiramate for headache prevention in adults with chronic migraine. *Headache*. 2019;59(10):1700-13.
- Grazzi L. Onabotulinum toxin A for treatment of chronic migraine with medication overuse. *Neurol Sci*. 2013;34 Suppl 1:S27-8.
- Dodick DW, Silberstein SD, Lipton RB, DeGryse RE, Adams AM, Diener HC. Early onset of effect of onabotulinumtoxinA for chronic migraine treatment: analysis of PREEMPT data. *Cephalalgia*. 2019;39(8):945-56.
- Blumenfeld AM, Patel AT, Turner IM, Mullin KB, Adams AM, Rothrock JF. Patient-reported outcomes from a 1-year, real-world, head-to-head comparison of onabotulinumtoxinA and topiramate for headache prevention in adults with chronic migraine. *J Prim Care Community Health*. 2020;11:2150132720959936.
- Blumenfeld AM, Stark RJ, Freeman MC, Orejudos A, Adams AM. Long-term study of the efficacy and safety of OnabotulinumtoxinA for the prevention of chronic migraine: COMPEL study. *J Headache Pain*. 2018;19(1):13.
- Song JH, Zhang GB, Ding XD, Huang L, Hong Y, Chen HX. Efficacy of type a botulinum toxin injections and infrared polarized light on treating chronic migraine. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(11):1976-82.
- Loeb LM, Amorim RP, Mazzacoratti MGN, Scorza FA, Peres MFP. Toxina botulínica A (BT-A) versus laser terapia de baixa potência (LLLT) em enxaqueca crônica: uma triagem comparativa. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018;76(10):663-7.
- Diener HC, Dodick DW, Turkel CC, Demos G, DeGryse RE, Earl NL, et al. Pooled analysis of the safety and tolerability of onabotulinumtoxinA in the treatment of chronic migraine. *Eur J Neurol*. 2014;21(6):851-9.
- Aurora SK, Dodick DW, Diener HC, DeGryse RE, Turkel CC, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: efficacy, safety, and tolerability in patients who received all five treatment cycles in the PREEMPT clinical program. *Acta Neurol Scand*. 2014;129(1):61-70.
- Silberstein SD, Dodick DW, Aurora SK, Diener HC, DeGryse RE, Lipton RB, et al. Per cent of patients with chronic migraine who responded per onabotulinumtoxinA treatment cycle: PREEMPT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(9):996-1001.
- Lipton RB, Rosen NL, Ailani J, DeGryse RE, Gillard PJ, Varon SF. OnabotulinumtoxinA improves quality of life and reduces impact of chronic migraine over one year of treatment: pooled results from the PREEMPT randomized clinical trial program. *Cephalalgia*. 2016;36(9):899-908.
- Ching J, Tinsley A, Rothrock J. Prognosis following discontinuation of onabotulinumA therapy in "super-responding" chronic migraine patients. *Headache*. 2019;59(8):1279-85.

Recebido: 06 jun, 2022

Aceito: 14 fev, 2023

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

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

Felipe Augusto de Sousa Moraes¹ , Gabriel Ribeiro Maximo² ,
Giovana Alice Sampaio Soares¹ , Mônica Santiago Barbosa² 

RESUMO

Helicobacter pylori é uma bactéria Gram-negativa que acomete cerca de 50% da população mundial. A infecção causada por *H. pylori* está associada com algumas enfermidades gástricas. Entretanto, estudos mais recentes têm demonstrado a etiologia do microrganismo em doenças extra gástricas, como doenças metabólicas. O trabalho teve como objetivo realizar uma pesquisa na literatura de artigos que avaliaram a associação da infecção por *H. pylori* com doenças metabólicas, com foco em diabetes. Foram utilizadas as seguintes bases de dados, PubMed, Medline, LILACS e SciELO. Termos combinados juntamente com o operador booleano “AND” em português e em inglês foram empregados. O resultado do levantamento bibliográfico totalizou 31 artigos. A infecção por *H. pylori* possivelmente está relacionada com a síndrome metabólica. A relação pode ser decorrente da inflamação crônica, redução dos movimentos gastrointestinais, falta de secreção de ácido gástrico e interferência na produção ou secreção de alguns hormônios. Apesar dos estudos demonstrarem que entre os indivíduos infectados por *H. pylori* a prevalência da síndrome metabólica é maior e que a erradicação do microrganismo favorece a melhora dos índices glicêmicos, mais pesquisas são requeridas. A compreensão da etiologia da infecção por *H. pylori* em doenças metabólicas, pode auxiliar em políticas públicas de erradicação da bactéria.

Palavras-chave: *Helicobacter pylori*; Infecção; Doenças metabólicas; Diabetes; Síndrome metabólica

ABSTRACT

Helicobacter pylori is a Gram-negative bacterium that affects about 50% of the world's population. Infection caused by *H. pylori* is associated with some gastric diseases. However, more recent studies have demonstrated the etiology of the microorganism in extra gastric diseases, such as metabolic diseases. The objective of this study was to carry out a literature search for articles that evaluated the association of *H. pylori* infection with metabolic diseases, focusing on diabetes. The following databases were used, PubMed, Medline, LILACS and SciELO. Combined terms together with the Boolean operator “AND” in Portuguese and English were used. The result of the bibliographic survey totaled 31 articles. *H. pylori* infection is possibly related to the metabolic syndrome. The relationship may be due to chronic inflammation, reduced gastrointestinal movements, lack of gastric acid secretion and interference in the production or secretion of some hormones. Despite studies demonstrating that infected individuals had a higher prevalence of metabolic syndrome and that the eradication of the microorganism favors the improvement of glycemic indexes, more research is required. Understanding the etiology of *H. pylori* infection in metabolic diseases can help in public policies to eradicate the bacterium.

Keywords: *Helicobacter pylori*; Extragastric diseases; Metabolic diseases; Diabetes; Metabolic syndrome

Clin Biomed Res. 2023;43(2):170-179

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

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

Autor correspondente:

Mônica Santiago Barbosa
santiago@ufg.br
Instituto de Patologia
Tropical e Saúde Pública,
Universidade Federal de Goiás
Rua, 235, s/n,
Setor Leste Universitário
74605-050, Goiânia, GO, Brasil.

INTRODUÇÃO

Helicobacter pylori é uma bactéria Gram-negativa, possui de 0,3 a 1,0 µm de largura por 1,5 a 10,0 µm de comprimento, pleomórfica (podendo se apresentar na forma bacilar, espiralada e cocóide), não acidófila, microaerófila e flagelada. O microrganismo é ubíquo, móvel, não formador de esporos e apresenta crescimento lento, necessitando de um meio complexo com sangue, carvão, soro, gema de ovo ou amido. Em função dessa característica fastidiosa que a bactéria apresenta, o seu isolamento e cultivo é dificultado¹.

A infecção por *H. pylori* apresenta distribuição cosmopolita e estima-se que cerca de 4,4 bilhões de pessoas em todo o mundo estejam infectadas. A prevalência da infecção por *H. pylori* está relacionada aos fatores econômicos, entre eles, baixo nível educacional, saneamento básico precário e hábitos de vida, tais como baixa ingestão de frutas e vegetais, grande consumo de frituras, consumo de álcool, café e tabaco. Há diferenças significativas na prevalência da bactéria entre populações de distintas regiões geográficas²⁻⁴.

A transmissão de *H. pylori* ainda não está muito bem esclarecida, mas, sabe-se que o ser humano é o reservatório primário da bactéria. A transmissão pessoa-pessoa pode ocorrer por via fecal-oral, oral-oral e a gastro-oral. Há outras formas menos comuns de transmissão, como a iatrogênica e a forma de transmissão zoonótica. Um estudo recente propôs que a mosca doméstica que pode atuar como vetor mecânico da bactéria^{2,5-7}.

O diagnóstico da infecção por *H. pylori* é dividido em métodos invasivos e não invasivos. Os métodos invasivos são baseados em endoscopia prévia e necessitam de biópsia gástrica. São eles: teste rápido da urease, histopatológico, cultura e molecular. Os testes não invasivos não necessitam de biópsia gástrica e incluem: teste respiratório da ureia, o antígeno fecal, sorologia e molecular. O teste respiratório da ureia avalia a atividade da urease expressa pelo microrganismo⁸.

Para o tratamento da infecção por *H. pylori* é descrito vários esquemas com diferentes fármacos. A terapia tripla é considerada o tratamento de primeira linha, que é realizado durante 14 dias, com um inibidor da bomba de prótons (IBP) e mais dois antibióticos, sendo claritromicina e amoxicilina. O aumento da resistência aos antibióticos tem levado ao surgimento de novas terapias, a adição de novos compostos como probióticos e o desenvolvimento de novos medicamentos como o vonoprazan, que substitui os IBPs convencionais, sendo 300 vezes mais potente⁹.

A infecção por *H. pylori* pode apresentar-se de forma assintomáticas ou levar ao desenvolvimento

de doenças gástricas. Entre as doenças mais comuns causadas por *H. pylori* está, gastrite, úlcera gástrica, câncer gástrico e linfomas gástricos. Geralmente essas doenças se manifestam em progressão, isso quer dizer que, o primeiro indício da presença do microrganismo normalmente é a gastrite que se não for tratada pode evoluir para uma forma crônica, úlcera e em casos extremos evoluir para um câncer de estômago^{10,11}.

A partir da década de 1990, alguns estudos demonstraram a relação da infecção por *H. pylori* com manifestações extra gástricas, como: doenças metabólicas, neurológicas, hematológicas, dermatológicas, oculares, cardiovasculares e alérgicas^{10,12}.

A síndrome metabólica (SM) é um conjunto de anormalidades metabólicas que inclui resistência à insulina (RI), intolerância à glicose, obesidade, hipertensão arterial (HA) e distúrbios do metabolismo lipídico. A SM é causada por inflamação crônica e atinge cerca de um quarto da população mundial. Estudos demonstram que indivíduos infectados pela *H. pylori* possuem maior prevalência da síndrome metabólica quando comparada com pacientes não infectados. A bactéria induz a produção de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina 1 (IL-1) e IL-6, fator de necrose tumoral (TNF-α), que podem alterar o metabolismo lipídico. A erradicação da bactéria tem sido associada com alteração nos níveis de hormônios envolvidos na homeostase metabólica, como grelina e leptina¹³⁻¹⁵.

RI é uma situação incomum em que o organismo apresenta uma baixa resposta aos níveis normais de insulina. A infecção por *H. pylori* pode induzir um aumento de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 e IL-6, causando modificações nos receptores de insulina, impedindo a entrada desse hormônio na célula. Outra associação da infecção pelo microrganismo é a alteração no metabolismo da glicose, que acarreta em mudanças na mucosa gástrica facilitando a colonização da bactéria^{16,17}.

Diabetes é uma doença crônica causada pela má absorção ou produção insuficiente de insulina. Essa doença é caracterizada por uma inflamação a longo prazo, relacionada ao aumento dos níveis séricos de açúcar. Pode ser dividida em diabetes tipo 1, tipo 2, diabetes latente autoimune do adulto (LADA) e diabetes gestacional. A diabetes tipo 1 é caracterizada por uma baixa ou nenhuma liberação de insulina, pois há uma destruição das células beta pancreáticas pelo sistema imunológico, ocorrendo geralmente na infância ou na adolescência. Diabetes tipo 2 ocorre quando há uma falha na ação da insulina, ocorrendo geralmente em adultos. Já a LADA, ocorre quando o indivíduo já apresenta diabetes tipo 2 e começa a desenvolver um processo autoimune, perdendo células beta do pâncreas. Já o tipo gestacional, é caracterizada por mudanças nos níveis hormonais

causados pela gravidez, podendo ser um desses hormônios a insulina¹⁸.

A associação entre a infecção por *H. pylori* e o aumento da incidência de diabetes foi demonstrado pela primeira vez, no ano de 2012, em um estudo feito por Jeon et al.¹⁹. A associação pode ser explicada por alguns prováveis mecanismos, como inflamação causada pela bactéria, deficiência da imunidade celular e humoral, redução dos movimentos gastrointestinais e a falta de secreção de ácido gástrico. Além disso, o microrganismo pode interferir na produção, secreção ou na função de alguns hormônios. Em alguns estudos a erradicação da bactéria foi correlacionada com a melhora dos índices glicêmicos^{19,20}.

Em função da alta prevalência da infecção por *H. pylori* e do aumento da prevalência de doenças metabólicas é relevante a elucidação da etiologia da infecção pela bactéria nesse contexto. Esse estudo poderá contribuir com trabalhos futuros fornecendo o embasamento teórico e também subsidiar políticas de saúde pública relacionadas a erradicação da bactéria e melhora da qualidade de vida da população.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa, cujo levantamento dos artigos científicos foi efetuado nas bases de dados *US National Library of Medicine* (PubMed), *Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line* (Medline), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Scientific Eletronic Library online* (SciELO). Foram utilizados os seguintes termos combinados juntamente com o operador booleano "AND": "doenças extra gástricas AND *Helicobacter pylori*", "doenças extra gástricas AND *H. pylori*", "doenças metabólicas AND *Helicobacter pylori*", "doenças metabólicas AND *H. pylori*", "diabetes AND *Helicobacter pylori*", "diabetes AND *H. pylori*", "síndrome metabólica AND *Helicobacter pylori*", "síndrome metabólica AND *H. pylori*". Foram pesquisados artigos nas línguas portuguesa e inglesa, publicados no período entre 2009 e 2019, resultando em um total de 1.728 artigos.

Os critérios de inclusão definidos para a seleção dos artigos foram: estudos publicados em português e inglês; publicados nos referidos bancos de dados nos últimos dez anos, que abordassem a temática e artigos na íntegra com acesso livre. Foram excluídos, pesquisas feitas com animais, artigos que descrevessem a presença de mais de um agente infeccioso, que estudassem interação medicamentosa entre fármaco e o microrganismo e revisões narrativas, integrativas e sistemáticas.

RESULTADOS

O resultado do levantamento científico nas bases de dados totalizou em 1.728 artigos. Inicialmente foi realizada apenas a leitura dos títulos e após a seleção realizada de acordo com os critérios previamente estabelecidos resultou em 296 artigos. Desses, 208 estavam duplicados e foram excluídos do estudo. Em função disso, 88 trabalhos foram usados para a leitura dos resumos e 31 foram selecionados para serem lidos na íntegra e incluídos no estudo (Figura 1).

Foram lidos 7 artigos sobre síndrome metabólica, todos eles associaram a infecção entre *H. pylori* e essa síndrome. A caracterização das amostras foi realizada conforme o número de participantes incluídos nos estudos, média das idades (anos), prevalência de *H. pylori*, método de diagnóstico da infecção e a prevalência do microrganismo por sexo.

Um total de 155.696 pacientes foram analisados nos diferentes estudos e o tamanho amostral variou de 191 a 147.936 indivíduos. A média de idade dos pacientes variou de 25 a 84 anos, com predominância de indivíduos com faixa etária entre 35 e 55 anos. Em 71% dos trabalhos, mais da metade da população estudada estava infectada com a bactéria. Dos artigos que analisaram a prevalência da bactéria por sexo, apenas um demonstrou uma prevalência maior da bactéria em mulheres, os demais corroboram com a literatura, a qual demonstra que homens são mais acometidos do que as mulheres (Tabela 1)

Dos 24 artigos lidos na íntegra sobre diabetes, 16 artigos associaram a infecção pela bactéria com diabetes. Apesar da maioria dos artigos associarem a infecção por *H. pylori* com diabetes, 33,3% dos artigos não demonstraram essa associação.

A caracterização das amostras foi realizada conforme o número de participantes incluídos nos estudos, média das idades (anos), prevalência de *H. pylori*, método de diagnóstico da infecção e a prevalência do microrganismo por sexo. Um total de 265.413 pacientes foram analisados nos diferentes estudos e o tamanho amostral variou de 72 a 147.936 indivíduos. A média de idade dos pacientes variou de 10 a 70 anos, com predominância de indivíduos com faixa etária entre 44 e 65 anos. Em 58% dos trabalhos, mais da metade da população estudada estava infectada com a bactéria. Dos artigos que analisaram a prevalência da bactéria por sexo, ocorreu uma controvérsia nos resultados quando comparados com a literatura. Em 5 artigos a prevalência da infecção foi maior em mulheres, enquanto em 4 artigos a prevalência foi superior no sexo masculino (Tabela 2).

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

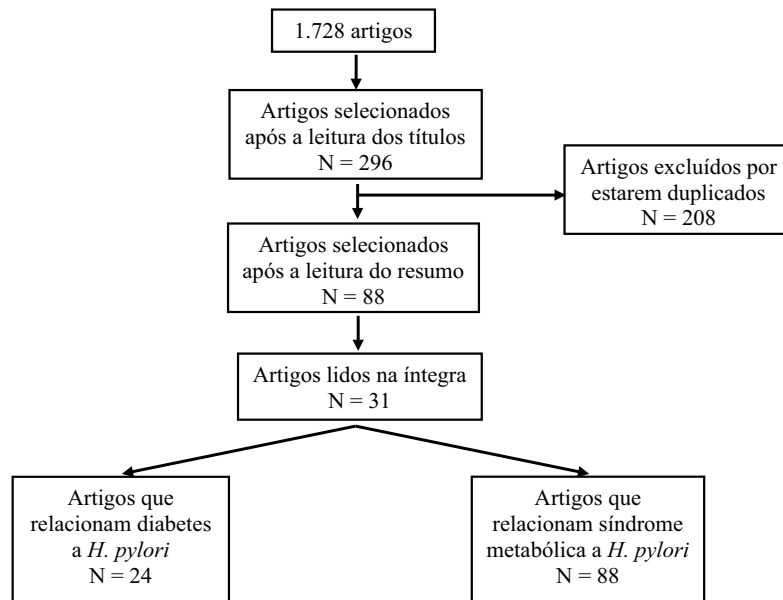


Tabela 1: Caracterização das amostras dos artigos sobre SM incluídos no estudo.

Autores	Participantes incluídos no estudo	Média de idades (anos)	Diagnóstico de <i>H. pylori</i>	Prevalência de <i>H. pylori</i> (%)	<i>H. pylori</i> em mulheres(%)	<i>H. pylori</i> em homens(%)	Relação entre <i>H. pylori</i> e SM
Yu et al., 2019	5.884	46,8 ± 10,1	UBT	46	43,9	47,1	Sim
Refaeli et al., 2018	147.936	42,8	UBT	52	DA	DA	Sim
Yang e Xuan, 2016	191	73,1 ± 11,0	HP / RUT	41,8	36,2	44,3	Sim
Vafaeimanesh et al., 2016	211	47,7 ± 5,7	TS	65,9	DA	49,6	Sim
Dogan et al., 2015	463	39,4 ± 14,2	HP / RUT	100	DA	DA	Sim
Sayilar, Çelik e Dumlu, 2015	200	48,1 ± 12,4	HP	49,5	69,7	30,3	Sim
Chen et al., 2015	811	59,2 ± 12,7	TS	62,8	DA	DA	Sim

SM: Síndrome metabólica; UBT: Teste respiratório da urease; HP: Histopatológico; RUT: Teste rápido da urease; TS: Teste sorológico; DA: Dado não disponível.

Tabela 2: Caracterização das amostras dos artigos sobre diabetes incluídos no estudo.

Autores	Participantes incluídos no estudo	Média de idades (anos)	Diagnóstico de <i>H. pylori</i>	Prevalência de <i>H. pylori</i> (%)	<i>H. pylori</i> em mulheres (%)	<i>H. pylori</i> em homens (%)	Relação entre <i>H. pylori</i> e diabetes
Chen et al., 2019	6.631	DA	RUT	DA	15,1	18,8	Sim
Kato et al., 2019	21.634	DA	TS	30,2	DA	DA	Sim
Pyo et al., 2019	16.091	51,3 ± 7,5	TS/HP	58,4	DA	DA	Não
Cheng et al., 2019	549	61,9 ± 9,6	TS/UBT	37,9	DA	51,9	Sim
Wan et al., 2020	58.882	43,8 ± 11,5	UBT	32,1	37,2	DA	Sim
Draz et al., 2018	270	56,3 ± 8,1	HP	50	43,7	56,3	Sim
Haj et al., 2017	147.936	42,8	UBT	52	51,4	52,9	Sim
Alzahrani et al., 2017	842	49,6	TS	DA	DA	DA	Não
Delitala et al., 2016	495	DA	TS	49,4	DA	DA	Sim
Osman et al., 2016	180	DA	TS	62,2	50	50	Não
Nasif et al., 2016	150	47,1 ± 9,2	TS	66	DA	DA	Sim
Tamura et al., 2015	5.165	55,8 ± 9,6	TS	36,3	69,3	30,7	Não
Vafaeimanesh, Parham e Bagherzadeh, 2015	429	DA	TS	65,9	DA	DA	Sim
Vafaeimanesh et al., 2014	211	50,3 ± 9,0	TS	65,9	63,3	36,7	Sim
Chobot et al., 2014	447	13,4 ± 3,4	UBT	11,4	DA	DA	Não
Vafaeimanesh et al., 2014	429	53,5 ± 9,0	TS	55,8	63,3	36,7	Sim
Malamug et al., 2014	4.136	DA	TS	DA	DA	DA	Não
Vafaeimanesh et al., 2014	211	52,8 ± 8,8	TS	65,9	63,3	36,7	Sim
Bajaj et al., 2014	140	55,6 ± 10,7	RUT/HP/TS	77,5	DA	DA	Sim
Zojaji et al., 2013	85	52,3 ± 4,7	TS	DA	DA	DA	Sim
Wada et al., 2013	72	63,7	ED	DA	DA	DA	Não
Jafarzadeh, Rezayati e Nemati, 2013	200	42,8 ± 6,4	TS	76	83,9	72,5	Não
Talebi-Taher et al., 2012	80	52,1 ± 18,1	HP	60	DA	DA	Sim
Devrajani et al., 2010	148	DA	FAT	73	DA	DA	Sim

DISCUSSÃO

H. pylori é uma bactéria que coloniza cerca de metade da população mundial e está relacionada com patologias gástricas. Estudos recentes apontam a relação da infecção pela bactéria com doenças extra gástricas, como diabetes. Essa doença é um distúrbio multifatorial, que tem como característica a hiperglicemia, a qual pode ser causada por deficiência na produção ou na ação da insulina^{21,22}.

Alguns prováveis mecanismos são propostos para explicar como a infecção por *H. pylori* pode causar SM. A inflamação crônica causada pela bactéria, gera um aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, TNF- α e proteína C reativa (PCR). Esse aumento pode levar a uma RI, por meio da fosforilação dos resíduos de serina no receptor de insulina, impedindo a interação da insulina com o receptor, inibindo a ação do hormônio. Outro mecanismo, é o comprometimento da função endotelial e efeitos diretos na proteína transportadora de glicose GLUT4. A inflamação pode afetar células beta (β) pancreáticas, causando prejuízo na secreção de insulina.

O microrganismo pode desregular os hormônios envolvidos na homeostase energética, como grelina, leptina, gastrina e somatostatina. A desregulação nesses hormônios pode causar obesidade, sensibilidade à insulina, RI e desequilíbrio na homeostase da glicose. Com isso, ocorre um desbalanço na secreção e ação da insulina, o que pode causar a SM.

Delitala et al.²³ sugerem que a resposta inflamatória pode levar a um mimetismo molecular, o que poderia explicar o aparecimento do diabetes. O comprometimento da imunidade e o desbalanço no metabolismo da glicose podem favorecer a colonização da mucosa gástrica pela *H. pylori*. O estado inflamatório causado pela bactéria, como a regulação positiva de citocinas pode colaborar para o surgimento de diabetes. O estudo de Vafaeimanesh et al.¹⁷ mostrou que a bactéria pode aumentar a RI em pessoas diabéticas, por mecanismos que não envolvam alterações nos níveis de adiponectina. Essa é uma proteína hormonal que atua regulando a glicose, no aumento da sensibilidade à insulina, no controle do metabolismo energético entre outras funções^{17,23}.

Chen et al.²⁴, em um estudo de uma coorte prospectiva, demonstraram uma forte associação entre *H. pylori* e diabetes *mellitus* (DM), sendo predominante no sexo masculino. Kato et al.²⁵, a partir de um estudo transversal, relataram que a presença da bactéria estava relacionada com um maior risco de DM e que após a erradicação esse risco não era observado. O grupo *H. pylori* positivo apresentava níveis maiores de PCR, que é um marcador de processo infeccioso, quando comparados com o grupo negativo^{24,25}.

O estudo de Cheng et al.²⁶ verificou que pacientes com a presença da infecção não apresentavam alteração no nível de glicemia quando comparados com os sem infecção, porém para alcançarem esse nível glicêmico era necessário uma potencialidade no tratamento antidiabético. Com a erradicação da infecção houve uma melhora no controle glicêmico da pacientes com diabetes. No estudo transversal de Vafaeimanesh, Parham e Bagherzadeh²⁷ realizado com 429 pacientes, sendo 218 não diabéticos e 211 diabéticos, a infecção por *H. pylori* apresentou prevalência de 65,9% entre os diabéticos e 50,5% entre os não diabéticos. Pacientes diabéticos apresentaram um atraso no esvaziamento gástrico, que resultará em um desequilíbrio entre absorção de carboidratos e secreção de insulina. Esses mesmos pacientes podem apresentar redução na secreção de ácido gástrico, o que facilita a colonização pela bactéria^{26,27}.

No estudo de Devrajani et al.²⁸, foi relatado que pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) são mais propensos à infecção por *H. pylori*. Sabe-se que o estado hiperglicêmico é um fator de risco para a infecção. Para Haj et al.²⁹, a inflamação crônica e os danos a mucosa gástrica possuem um papel na relação entre *H. pylori* e DM. O estudo de Wan et al.³⁰, observou que pacientes com a bactéria tinham maior chance de desenvolverem diabetes e que esses pacientes apresentavam níveis aumentados de hemoglobina glicada (HbA1c) e glicemia plasmática em jejum. Essa relação só foi observada em pessoas com idade maior ou igual a 44 anos²⁸⁻³⁰.

Bajaj et al.³¹ encontraram maior prevalência da infecção em pessoas com DM2 quando comparados aos não-diabéticos. Associaram os níveis aumentados de HbA1c com a infecção nos indivíduos diabéticos. Os autores propuseram que a infecção estava associada ao aumento dos níveis de LDL e triglicerídeos e ao perfil lipídico aterogênico em diabéticos. Draz et al.³², em um estudo transversal com 270 pacientes, concluíram que pacientes dispépticos *H. pylori* positivos tinham uma associação significativa com pré-diabetes quando comparados com o grupo dispépticos *H. pylori* negativos. O tratamento da infecção pode conter o desenvolvimento do DM^{31,32}.

Em um estudo com 100 pacientes, Nasif et al.³³ observaram que a infecção por *H. pylori* foi associada a DM2, tendo uma incidência de 66% em diabéticos contra 58% em não-diabéticos. A inflamação crônica de baixo grau causada pela bactéria pode influenciar na ação da insulina e na secreção por células β pancreáticas. O grupo *H. pylori* positivo apresentou níveis mais altos de lipoproteína de baixa densidade oxidada (Ox-LDL), que pode indicar uma produção excessiva de EROS, que opera um papel na patogênese do diabetes. O estudo de Vafaeimanesh et al.³⁴ feito com 429 participantes, sendo 211 diabéticos e 218 não diabéticos, observou

que diabéticos tinham uma prevalência de 55,8% da infecção por *H. pylori* e os não diabéticos 44,2%. A infecção induz um maior grau de RI em pacientes diabéticos, o que não acontece em pacientes não diabéticos^{33,34}.

Vafaeimanesh et al.³⁵, em um estudo com 211 pacientes, demonstraram que pacientes DM2, *H. pylori* positivos possuíam maiores índices de resistência insulínica (HOMA-IR) e de insulina sérica quando comparados com os negativos, mas não houve diferença significativa no controle glicêmico de longo ou curto prazo nos grupos estudados. Zojaji et al.³⁶, por meio de um ensaio clínico com 85 participantes, demonstraram que a erradicação a curto prazo da infecção causou uma melhora no estado metabólico de pacientes com DM2, evidenciando que a bactéria afeta o estado metabólico de diabéticos. No estudo não foi encontrado o motivo da associação entre o microrganismo e a DM2. Talebi-Taher et al.³⁷, evidenciaram que *H. pylori* era mais prevalente em pacientes diabéticos dispepticos quando comparados com não diabéticos. Por meio de histologia da mucosa gastrointestinal, foi relatada a presença da infecção em 74,4% dos diabéticos e 50% dos controles³⁵⁻³⁷.

O estudo retrospectivo de Pyo et al.³⁸, feito com 16.091 participantes, não encontrou associação significativa entre a presença de *H. pylori* e o desenvolvimento de DM2 ou suas complicações. Osman et al.³⁹, realizaram um estudo prospectivo de caso-controle hospitalar com 90 crianças com diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) e 90 crianças saudáveis (grupo controle). Nesse estudo, o grupo diabético apresentou positividade para a bactéria em 56 crianças (62,2%) enquanto 31 (34,4%) era soronegativa. Já o grupo controle, apresentou 59 (56,6%) participantes soropositivos e 31 (34,4%) soronegativos. Com esses resultados, concluíram que a infecção por *H. pylori* não apresenta papel no desencadear do DM1 em crianças sudanesas diabéticas. O fato de ser diabetes recém-descoberta pode ter influenciado nos resultados, não evidenciando algumas manifestações típicas de diabetes que favorecem a colonização da bactéria^{38,39}.

Alzahrani et al.⁴⁰, por meio de um estudo de caso-controle aninhado realizado com 842 participantes, não encontraram associação entre a presença de anticorpos contra *H. pylori* e a incidência de diabetes. Uma possível explicação, seria que o efeito da bactéria pode ter ocorrido antes do início do pré-diabetes e também a diferença entre as cepas de *H. pylori* e a presença de genes como *cagA* podem explicar o resultado obtido, relacionando-se com manifestações clínicas mais graves. O estudo de Tamura et al.⁴¹ relatou a associação da infecção com a prevalência de DM, sendo maior no grupo *H. pylori* positivo quando comparados com o grupo negativo. Porém, após o ajuste da idade com fator de confusão,

ficou demonstrado que a infecção não se associou ao DM na população estudada, uma vez que DM é mais prevalente em pessoas com idade avançada. A cepa *cagA* positiva pode não estar associada ao DM, mesmo com inflamação persistente induzida pelo *cagA*, essa inflamação pode não aumentar a RI e nem o acúmulo de gordura^{40,41}.

Chobot et al.⁴², não observaram diferenças entre a prevalência de infecção por *H. pylori* em crianças e adolescentes com DM1 quando comparados com o grupo saudável. Não houve diferença também na duração da doença e no controle metabólico. Por possivelmente se tratar de uma ligação indireta entre a infecção e o controle metabólico, torna-se difícil confirmar essa relação. Malamug et al.⁴³, por meio de uma grande coorte dos Estados Unidos, relataram que *H. pylori* não possui um papel significativo na patogênese da resistência à insulina, da tolerância anormal à glicose e disfunção das células beta(β)^{42,43}.

O estudo de Wada et al.⁴⁴ realizado com 72 participantes com DM2, demonstrou que a erradicação da infecção não alterou de maneira significativa os níveis de HbA1c, sendo assim, não afetou significativamente o controle glicêmico em indivíduos japoneses com DM2. Jafarzadeh, Rezayati e Nemati⁴⁵, fizeram um estudo com 100 indivíduos com DM2 e 100 indivíduos saudáveis. O diagnóstico da bactéria foi feito utilizando o teste sorológico (IgG anti-*H. pylori*), os resultados demonstraram uma prevalência de 76% em pacientes diabéticos e 75% em indivíduos saudáveis. Além disso os pesquisadores avaliaram a prevalência de anti-*cagA* e encontraram valores de 78,9% em diabéticos e 77,3% no grupo saudável. O título médio de anticorpos anti-*H. pylori* foi significativamente menor no grupo DM2 quando comparado com o grupo controle. Isso pode ocorrer pela resposta imunológica mais fraca em pacientes com DM ou a presença de microangiopatia em diabéticos. A taxa de soropositividade para *H. pylori* foi semelhante entre o grupo com DM2 e o grupo não diabético, e não foi encontrada associação entre cepas *cagA* positivas e DM2^{44,45}.

AS M também chamada de síndrome X e síndrome de resistência à insulina é caracterizada por distúrbios metabólicos como dislipidemias, RI, HA, obesidade e intolerância à glicose.

Yang e Xuan⁴⁶, relataram a associação entre *H. pylori* e SM. Eles propuseram três mecanismos para explicar essa relação. A primeira foi a indução de citocinas pró-inflamatórias e PCR e EROS por parte da infecção. O segundo foi a alteração nos níveis de grelina, e o terceiro foi a alteração nos níveis de LDL e HDL na presença da bactéria. Dogan et al.⁴⁷, evidenciaram que a erradicação da *H. pylori* favoreceu uma alteração positiva nos níveis de HbA1c. A presença da bactéria induz uma resposta

inflamatória sistêmica do hospedeiro, levando a produção de PCR, TNF- α , interleucinas entre outras moléculas. O estado inflamatório está relacionado com a RI e diminuição dos níveis de insulina^{46,47}.

O estudo de Sayilar, Çelik e Dumlu⁴⁸ observaram que pacientes *H. pylori* positivos apresentavam pressão arterial sistólica, diastólica, índice de massa corporal (IMC) e insulina aumentados quando comparados com o grupo *H. pylori* negativo. Os níveis de triglicérides (TG), VLDL, HDL e LDL também foram analisados e os pacientes com a bactéria apresentaram aumento no TG e VLDL, diminuição do HDL quando comparados com os pacientes sem a bactéria. Já o LDL não apresentou nenhuma diferença significativa. De acordo com Chen et al.⁴⁹, a presença de anticorpos anti-*H. pylori* indicava valores aumentados de colesterol e pressão sanguínea. A possível relação entre a bactéria e a SM pode estar na produção elevada de algumas citocinas, como TNF- α , adinopectina e de leptina^{48,49}.

Um estudo observacional feito por Yu et al.¹⁵, utilizando teste respiratório da ureia marcada com carbono 13, demonstrou que mulheres idosas chinesas com *H. pylori* apresentavam maior risco para SM. Refaeli et al.¹⁴, através da análise de dados de 147.936 pessoas, concluíram que pessoas infectadas com a bactéria tinham uma maior prevalência de SM em comparação com as não infectadas. Além disso os autores demonstraram que tanto a infecção como a erradicação da *H. pylori* pode interferir nos níveis

de grelina e leptina, que são hormônios envolvidos na homeostase metabólica^{14,15,50}.

A principal limitação desse trabalho foi o pequeno número de amostras utilizadas. Esse fato pode ser explicado pelos critérios necessários para a realização de uma revisão, especialmente o uso de trabalhos na íntegra com acesso livre. Sabe-se que uma grande parte dos estudos feitos não são disponibilizados de maneira gratuita, o que dificulta o acesso pela população e a utilização desses trabalhos em revisões como essa.

O presente estudo evidenciou através da literatura que a infecção por *H. pylori* pode induzir o aparecimento ou agravamento de SM. A relação pode ser decorrente inflamação crônica causada pela bactéria, deficiência da imunidade celular e humoral, redução dos movimentos gastrointestinais e a falta de secreção de ácido gástrico. Além disso, o microrganismo pode interferir na produção, secreção ou na função de alguns hormônios, bem como na indução da produção de citocinas pró-inflamatórias e TNF- α . Apesar dos estudos demonstrarem que entre os indivíduos infectados por *H. pylori* a prevalência da SM é maior e que a erradicação do microrganismo favorece a melhora dos índices glicêmicos mais pesquisas são requeridas para comprovar essa associação. A compreensão da etiologia da infecção por *H. pylori* em doenças extra gástricas, pode auxiliar em políticas públicas de erradicação da bactéria, visando um melhor prognóstico da SM na população.

REFERÊNCIAS

- Quaglia NC, Dambrosio A. *Helicobacter pylori*: a foodborne pathogen? *World J Gastroenterol*. 2018;24(31):3472-87.
- Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2014;19(Suppl 1):1-5.
- Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420-9.
- Malfetheriner P, Venerito M, Schulz C. *Helicobacter pylori* infection: new facts in clinical management. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2018;16(4):605-15.
- Junqueira ACM, Ratan A, Acerbi E, Drautz-Moses DI, Premkrishnan BNV, Costea PI, et al. The microbiomes of blowflies and houseflies as bacterial transmission reservoirs. *Sci Rep*. 2017;7:16324.
- Kayali S, Manfredi M, Gaiani F, Bianchi L, Bizzarri B, Leandro G, et al. *Helicobacter pylori*, transmission routes and recurrence of infection: state of the art. *Acta Biomed*. 2018;89(Suppl 8):72-6.
- Zamani M, Vahedi A, Maghdouri Z, Shokri-Shirvani J. Role of food in environmental transmission of *Helicobacter pylori*. *Caspian J Intern Med*. 2017;8(3):146-52.
- Sabbagh P, Javanian M, Koppolu V, Vasigala VR, Ebrahimpour S. *Helicobacter pylori* infection in children: an overview of diagnostic methods. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(6):1035-45.
- Kamboj AK, Cotter TG, Oxentenko AS. *Helicobacter pylori*: the past, present, and future in management. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(4):599-604.
- Gravina AG, Zagari RM, De Musis C, Romano L, Loguercio C, Romano M. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases: a review. *World J Gastroenterol*. 2018;24(29):3204-21.
- Zendehdel A, Roham M. Biological evidence of the relationship between *Helicobacter pylori* and associated extragastric diseases. *J Cell Biochem*. 2019;120(8):12128-40.
- Suzuki H, Franceschi F, Nishizawa T, Gasbarrini A. Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2011;16(Suppl 1):65-9.
- Lim SH, Kim N, Kwon JW, Kim SE, Baik GH, Lee JY, et al. Positive association between *Helicobacter pylori* infection and metabolic syndrome in a Korean population: a multicenter nationwide study. *Dig Dis Sci*. 2019;64(8):2219-30.

14. Refaeli R, Chodick G, Haj S, Goren S, Shalev V, Muhsen K. Relationships of *H. pylori* infection and its related gastroduodenal morbidity with metabolic syndrome: a large cross-sectional study. *Sci Rep*. 2018;8(1):4088.
15. Yu Y, Cai J, Song Z, Wang J, Wu L. Association of *Helicobacter pylori* infection with metabolic syndrome in aged Chinese females. *Exp Ther Med*. 2019;17(6):4403-8.
16. Alshareef SA, Rayis DA, Adam I, Gasim GI. *Helicobacter pylori* infection, gestational diabetes mellitus and insulin resistance among pregnant Sudanese women. *BMC Res Notes*. 2018;11(1):517.
17. Vafaeimanesh J, Heidari A, Effatpanah M, Parham M. Serum adiponectin level in diabetic patients with and without *Helicobacter pylori* infection: is there any difference? *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:402685.
18. Sociedade Brasileira de Diabetes. *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2013-2014*. São Paulo: AC Farmacêutica; 2014.
19. Jeon CY, Haan MN, Cheng C, Clayton ER, Mayeda ER, Miller JW, et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with an increased rate of diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(3):520-5.
20. Li JZ, Li JY, Wu TF, Xu JH, Huang CZ, Cheng D, et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with type 2 diabetes, not type 1 diabetes: an updated meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;2017:5715403.
21. Kayar Y, Pamukçu Ö, Eroğlu H, Kalkan Erol K, İlhan A, Kocaman O. Relationship between *Helicobacter pylori* infections in diabetic patients and inflammations, metabolic syndrome, and complications. *Int J Chronic Dis*. 2015;2015:290128.
22. Meuleneire F. Management of diabetic foot ulcers using dressings with Safetac®: a review of case studies. *Wounds UK*. 2008;4(4):16-30.
23. Delitala AP, Pes GM, Malaty HM, Pisanu G, Delitala G, Dore MP. Implication of cytotoxic *Helicobacter pylori* infection in autoimmune diabetes. *J Diabetes Res*. 2016;2016:7347065.
24. Chen YY, Fang WH, Wang CC, Kao TW, Chang YW, Wu CJ, et al. *Helicobacter pylori* infection increases risk of incident metabolic syndrome and diabetes: a cohort study. *PLoS One*. 2019;14(2):e0208913.
25. Kato M, Toda A, Yamamoto-Honda R, Arase Y, Sone H. Association between *Helicobacter pylori* infection, eradication and diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2019;10(5):1341-6.
26. Cheng KP, Yang YJ, Hung HC, Lin CH, Wu CT, Hung MH, et al. *Helicobacter pylori* eradication improves glycemic control in type 2 diabetes patients with asymptomatic active *Helicobacter pylori* infection. *J Diabetes Investig*. 2019;10(4):1092-101.
27. Vafaeimanesh J, Parham M, Bagherzadeh M. *Helicobacter pylori* infection prevalence: is it different in diabetics and nondiabetics? *Indian J Endocrinol Metab*. 2015;19(3):364-8.
28. Devrajani BR, Shah SZ, Soomro AA, Devrajani T. Type 2 diabetes mellitus: a risk factor for *Helicobacter pylori* infection: a hospital based case-control study. *Int J Diabetes Dev Ctries*. 2010;30(1):22-6.
29. Haj S, Chodick G, Refaeli R, Goren S, Shalev V, Muhsen K. Associations of *Helicobacter pylori* infection and peptic disease with diabetic mellitus: results from a large population-based study. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183687.
30. Wan Z, Song L, Hu L, Hu M, Lei X, Huang Y, et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with diabetes among Chinese adults. *J Diabetes Investig*. 2020;11(1):199-205.
31. Bajaj S, Rekwil L, Misra SP, Misra V, Yadav RK, Srivastava A. Association of *Helicobacter pylori* infection with type 2 diabetes. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014;18(5):694-9.
32. Draz U, Rathore R, Butt NF, Randhawa FA, Malik U, Waseem T. Presence of pre-diabetes in *Helicobacter pylori* positive versus *Helicobacter pylori* negative patients having dyspepsia. *J Pak Med Assoc*. 2018;68(6):939-41.
33. Nasif WA, Mukhtar MH, Nour Eldein MM, Ashgar SS. Oxidative DNA damage and oxidized low density lipoprotein in Type II diabetes mellitus among patients with *Helicobacter pylori* infection. *Diabetol Metab Syndr*. 2016;8:34.
34. Vafaeimanesh J, Parham M, Seyyedmajidi M, Bagherzadeh M. *Helicobacter pylori* infection and insulin resistance in diabetic and nondiabetic population. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:391250.
35. Vafaeimanesh J, Bagherzadeh M, Heidari A, Motii F, Parham M. Diabetic patients infected with *Helicobacter pylori* have a higher insulin resistance degree. *Caspian J Intern Med*. 2014;5(3):137-42.
36. Zojaji H, Ataei E, Sherafat SJ, Ghobakhlo M, Fatemi SR. The effect of the treatment of *Helicobacter pylori* infection on the glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2013;6(1):36-40.
37. Talebi-Taher M, Mashayekhi M, Hashemi MH, Bahrani V. *Helicobacter pylori* in diabetic and non-diabetic patients with dyspepsia. *Acta Med Iran*. 2012;50(5):315-8.
38. Pyo JH, Lee H, Choi SC, Cho SJ, Choi YH, Min YW, et al. Lack of association between past *Helicobacter pylori* infection and diabetes: a two-cohort study. *Nutrients*. 2019;11(8):1874.
39. Osman SM, Mubarak SM, Omer IM, Abdullah MA. *Helicobacter pylori* infection and the onset of type 1 diabetes mellitus in Sudanese children. *Sudan J Paediatr*. 2016;16(2):59-66.
40. Alzahrani S, Nelson J, Moss SF, Paulus JK, Knowler WC, Pittas AG. *H. pylori* seroprevalence and risk of diabetes: an ancillary case-control study nested in the diabetes prevention program. *J Diabetes Complications*. 2017;31(10):1515-20.
41. Tamura T, Morita E, Kawai S, Sasakabe T, Sugimoto Y, Fukuda N, et al. No association between *Helicobacter pylori* infection and diabetes mellitus among a general Japanese population: a cross-sectional study. *Springerplus*. 2015;4:602.
42. Chobot A, Bak-Drabik K, Skala-Zamorowska E, Krzywicka A, Kwiecień J, Polańska J. *Helicobacter pylori* infection in type 1 diabetes children and adolescents using 13C urea breath test. *Pol J Microbiol*. 2014;63(1):63-7.
43. Malamug LR, Karnchanasorn R, Samoa R, Chiu KC. The role of *helicobacter pylori* seropositivity in

- insulin sensitivity, beta cell function, and abnormal glucose tolerance. *Scientifica (Cairo)*. 2014;2014:870165.
44. Wada Y, Hamamoto Y, Kawasaki Y, Honjo S, Fujimoto K, Tatsuoka H, et al. The eradication of *Helicobacter pylori* does not affect glycemic control in Japanese subjects with type 2 diabetes. *Jpn Clin Med*. 2013;4:41-3.
45. Jafarzadeh A, Rezayati MT, Nemati M. *Helicobacter pylori* seropositivity in patients with type 2 diabetes mellitus in south-east of Iran. *Acta Med Iran*. 2013;51(12):892-6.
46. Yang W, Xuan C. Influence of *Helicobacter pylori* infection on metabolic syndrome in old Chinese people. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016:6951264.
47. Dogan Z, Sarikaya M, Ergul B, Filik L. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on insulin resistance and HbA1c level in people with normal glucose levels: a prospective study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2015;159(2):242-5.
48. Sayilar EI, Çelik B, Dumlu S. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and metabolic syndrome. *Turk J Gastroenterol*. 2015;26(6):468-73.
49. Chen LW, Chien CY, Yang KJ, Kuo SF, Chen CH, Chien RN. *Helicobacter pylori* infection increases insulin resistance and metabolic syndrome in residents younger than 50 years old: a community-based study. *PLoS One*. 2015;10(5):e0128671.
50. Vafaeimanesh J, Bagherzadeh M, Mirzaei A, Parham M, Norouzinia M, Vafaei R. Effect of *Helicobacter pylori* on metabolic syndrome parameters in diabetic patients. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2016;9(Suppl 1):S36-41.

Recebido: 14 jun, 2022

Aceito: 17 abr, 2023

IRON AND GLUCOSE-REGULATED PROTEIN 78: FUNDAMENTAL COMPONENTS IN THE COINFECTION OF *RHIZOPUS ORYZAE* AND SARS-CoV-2

Manoela Almeida Martins Mace¹ , Bárbara S. da Costa² ,
Rubia do N. Fuentefria³ , Alexandre M. Fuentefria^{1,2} 

ABSTRACT

Along with the growing number of fatalities and lack of specific treatment at the time, the increasing incidence of mucormycosis worried world health agencies, as it ran the risk of more threatening outcomes for COVID-19 patients. In this context, this review aims to assemble case reports of COVID-19 associated mucormycosis and discuss virulence and host factors involved in the progress of these infections – key aspects that might unveil biological targets and pharmacological approaches to treat these infections. Recently, elevated serum iron levels during SARS-CoV-2 infection have been reported in the literature. Besides being a clinical characteristic of diabetic patients, iron overload is described as a risk factor for *Rhizopus oryzae* infection. Furthermore, the increased expression of human heat-shock protein GRP78 during iron overload and coronavirus infection display a crucial role as a mediator in Mucorales invasion. These remarkable mechanisms might explain the high incidence of mucormycosis in COVID-19 patients with diabetes and, therefore, suggest regulation of GRP78 expression, management of glycemia and glucocorticoid treatment as potential therapeutic targets of this severe coinfection.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19; Mucormycosis; Iron; GRP78

Clin Biomed Res. 2023;43(2):180-200

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

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

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

Corresponding author:

Manoela Almeida Martins Mace
manuelamace10@gmail.com
Faculdade de Farmácia,
Universidade Federal do Rio
Grande do Sul
Rua São Luís, 154
90620-170, Porto Alegre, RS, Brasil.

INTRODUCTION

The outbreak of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China at the end of 2019 became a global pandemic threat in early 2020. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) emerged as a remarkable issue of concern due to the rapid increase in mortality rates and the lack of any specific pharmacological therapy¹. Mucormycosis is a life-threatening fungal infection that mostly affects immunocompromised subjects, such as COVID-19 patients^{2,3}. The global mortality from mucormycosis is 46% and underlying medical conditions could lead to a 93% fatality rate^{4,5}.

Uncontrolled diabetes mellitus, corticosteroid therapy, organ transplantation, hematologic diseases and neutropenia are all relevant risk factors that support the most serious outcomes in mucormycosis infection⁶. However, these medical conditions can also trigger lethal coinfection with COVID-19. Major clinical complications include acute respiratory distress syndrome and rhinocerebral impairment, which establish a potential risk to the hosts of these pathogens^{1,2}.

Virulence factors and the host response have an important role in the pathogenesis of infections⁷. High affinity iron permease (FTR1) upregulation by Mucorales in hyperglycemic mice and COVID-19 patients with an elevated expression of glucose-regulated protein 78 (GRP78), which binds with the spore coat (CoH) protein of Mucorales, suggests that these mechanisms could be crucial components of the coinfection⁸⁻¹⁰.

The lethal alliance of mucormycosis and COVID-19 has a diagnosis that relies substantially on histopathological findings and molecular techniques. In addition, the few pharmacological alternatives available, often lead to nephrotoxicity and surgical debridement^{1,11}. Understanding the association between the virulence factors and the host characteristics can reveal a key aspect of the infection's progression and could provide a more efficient therapeutic strategy.

METHODS

Research strategy

The study was carried out in July 2021 in the form of systematic review in the ScienceDirect and PubMed databases, using original studies, case reports and reviews published between 2019

and July of 2021. The keywords used in the search were combined into three groups: ["SARS-CoV-2" or "COVID-19"], ["mucormycosis" or "mucor" or "rhizomucor" or "rhizopus" or "mucorales" or "zygomycosis"] and ["ferritin" or "iron" or "GRP78"]. No language restriction was applied. Antifungal susceptibility studies, chapters of books and clinical trials were excluded (Figure 1).

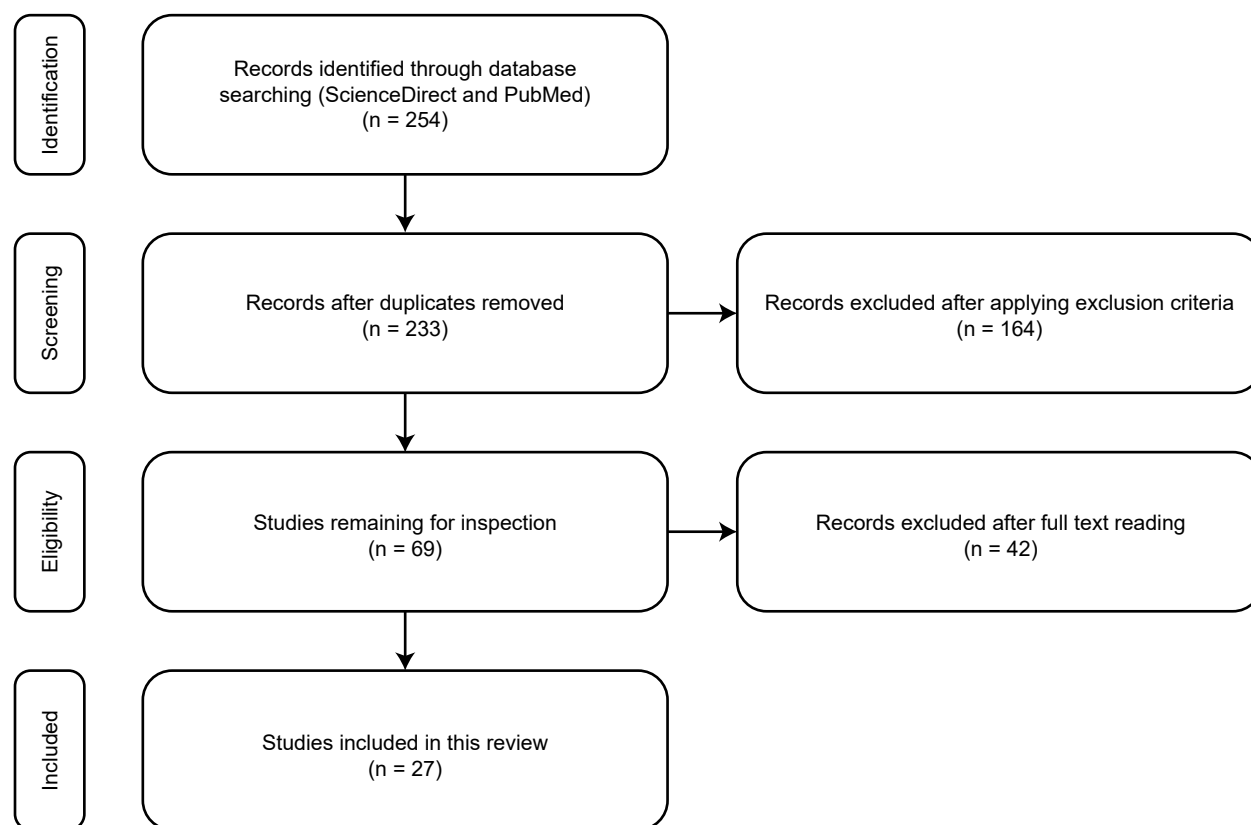


Figure 1: Flowchart of research evidence and criteria for inclusion and exclusion of studies.

RESULTS AND DISCUSSION

Risk factors

Iron uptake and FTR1 expression

Zygomycosis is a fungal infection caused by *Zygomycetes*, a class of fungi that encompasses the orders Mucorales and Entomophthorales. Diverging from entomophthoromycosis, rare infections that usually affect immunocompetent individuals, fungi of the order Mucorales cause worldwide life-threatening infections in immunocompromised hosts, which are known as mucormycosis². In 1885, the first case of mucormycosis in humans was reported and identified as "Mycosis Mucorina". The detailed information

described in Paltauf's¹² paper strongly suggested that *Absidia corymbifera*, a mold that belongs to the order Mucorales, was the etiologic agent of the disseminated infection referred to in a cancer patient¹². Nowadays, the incidence of mucormycosis is progressively increasing around the world. However, a high number of cases in Asia is observed, more specifically in India. A computational approach estimated the prevalence of mucormycosis at 140 cases per million in India, reaching about 170,000 cases annually. Further on, the manifestation of this pathology is already well known due to rhino-orbital involvement, the most common form of mucormycosis¹³. These studies are in line with the findings of Table 1, which revealed more reports from the Asian continent and presented mostly rhino-orbital involvement.

Table 1: Characteristics of the case reports of mucormycosis and COVID-19 coinfection.

References	Infectious Disease Process	Underlying medical conditions	Therapeutics	Case outcome	Type of Mucormycosis	Location	Mucormycosis risk factors
<i>Alekseyev, Didenko and Chaudhry (2021)</i> ¹⁴	A 41-year-old male. Reported cough and severe pain in the nose and a black eschar was observed in the oral cavity in the hospital admission. A chest radiography showed pneumonia. Chest CT exhibited peripheral lung infiltrates and sinusitis. The patient had a positive PCR test result for COVID-19. The surgical debridements indicated mucormycosis and all necrotic tissue was removed. Breathing support not informed.	Type 1 Diabetes mellitus	<u>COVID-19:</u> Systemic steroid, HCQ. <u>Other treatment:</u> Insulin, FEP and AMB.	Survived.	Rhinocerebral	USA	T1DM, steroid therapy
<i>Arana et al. (2021)</i> ¹⁵	<u>Case I:</u> A 62-year-old male reported shortness of breath on the hospital admission due to pneumonia caused by COVID-19 and required assisted breathing. Chest radiography revealed clinical improvement. However, one week later the patient had fever, headache and facial swelling. Facial CT presented left sinusitis. Nasal endoscopy and sinus debridement were performed and swab culture confirmed mucormycosis caused by <i>Rhizopus oryzae</i> . Oxygen supplementation.	Diabetes mellitus II, immunosuppressive treatment, kidney transplant, history of cryptococcosis, ischemic heart disease.	<u>COVID-19:</u> DEX. <u>Other treatment:</u> CRO, AZT, AMB, ISZ and PSZ.	Survived.	Rhino-orbital	Spain	T2DM, immunosuppression, steroid therapy, prior systemic mycosis

Continua...

Tabela 1: Continuação.

References	Infectious Disease Process	Underlying medical conditions	Therapeutics	Case outcome	Type of Mucormycosis	Location	Mucormycosis risk factors
	<u>Case II:</u> A 48-year-old male was admitted to the hospital with pneumonia caused by COVID-19. Three weeks later, the patient reported pain in the right lower leg showing a hematoma. Surgical debridement revealed necrotic muscle tissue and fungal culture confirmed the diagnosis as musculoskeletal mucormycosis caused by <i>Lichtheimia ramosa</i> . Oxygen supplementation.	Hypertension, hypothyroidism, chronic renal disease, kidney transplant, immunosuppressive therapy, chronic allograft dysfunction	<u>COVID-19:</u> PDN. <u>Other treatment:</u> AZT, HCQ, LPV/r, AMB and ISZ.	Survived.	Musculoskeletal	Spain	Immunosuppression, steroid therapy
<i>Garg et al. (2021)</i> ¹⁶	A 55-year-old male reported in his admission fever, cough and shortness of breath. Chest CT revealed bilateral interstitial opacities and cardiomegaly. He had a positive COVID-19 result. Repeat chest CT exhibited pleural effusion. Sputum samples were collected which grew fluffy grayish colonies and aseptate hyphae, suggestive of Mucorales. MALDI-TOF technique confirmed the identification as <i>Rhizopus microsporus</i> . After improvement in his clinical condition, he was discharged. Oxygen supplementation.	Hypertension, ischemic cardiomyopathy, diabetes mellitus and end-stage renal disease	<u>COVID-19:</u> DEX and REM. <u>Other treatment:</u> MER and AMB.	Survived.	Pulmonary	India	Diabetes, steroid therapy

Continua...

Tabela 1: Continuação.

References	Infectious Disease Process	Underlying medical conditions	Therapeutics	Case outcome	Type of Mucormycosis	Location	Mucormycosis risk factors
<i>Johnson et al. (2021)</i> ¹⁷	A 79-year-old male was admitted to the hospital with fever, cough and dyspnea. The patient tested positive for SARS-CoV-2. A chest X-Ray revealed bibasilar infiltrates and a chest CT showed bilateral ground-glass opacities. He developed ventilator-associated pneumonia. Samples of bronchoalveolar lavage were collected. Direct examination revealed aseptate hyphae. Microbiological diagnosis confirmed <i>Rhizopus arrhizus</i> and <i>Aspergillus fumigatus</i> . Tracheostomy was performed.	Diabetes mellitus and hypertension	<u>COVID-19:</u> REM and DEX. <u>Other treatment:</u> CRO, AZT, VAN, VOZ and AMB.	Hospitalized.	Pulmonary	USA	Diabetes and steroid therapy
<i>Kanwar et al. (2021)</i> ¹⁸	A 56-year-old male tested positive for COVID-19. The patient presented fatigue, respiratory failure and hemoptysis. A chest radiography revealed pleural effusion. Sputum samples revealed filamentous fungi on direct examination. Sequence analysis of DNA identified as <i>Rhizopus azygosporus</i> . Chest CT showed lung necrosis and the patient was submitted to lung decortication. Blood cultures were positive for vancomycin-resistant <i>Enterococcus</i> spp. implying cardiac arrest and death. Mechanical ventilation was used.	End-stage renal disease (on hemodialysis)	<u>COVID-19:</u> mPRED and TCZ. <u>Other treatment:</u> VAN, TZP and AMB.	Deceased.	Pulmonary	USA	Steroid therapy

Continua...

Tabela 1: Continuação.

References	Infectious Disease Process	Underlying medical conditions	Therapeutics	Case outcome	Type of Mucormycosis	Location	Mucormycosis risk factors
<i>Karimi-Galougahi, Arastou and Haseli (2021)</i> ¹⁹	A 61-year-old female was hospitalized with COVID-19 and reported facial pain that evolved into a facial numbness and visual impairment. A black eschar was observed recovering the periorbital skin region, right eye proptosis, loss of vision and mydriasis. CT scan showed opacification of the sinuses and acute sinusitis. The patient required intubation. Histopathologic findings confirmed the diagnosis of mucormycosis. Sinonasal debridement removed the necrotic tissue and the right eye was exenterated.	None	<u>COVID-19:</u> REM, IFN α , systemic corticosteroids. <u>Other treatment:</u> Insulin and systemic antifungals.	The study did not specify the case outcome.	Rhino-orbital	Iran	Steroid therapy
<i>Khatri et al. (2021)</i> ²⁰	A 68-year-old male was admitted to the hospital with cough, diarrhea, fever and a sternal wound discharge. A chest CT revealed ground-glass opacities and bilateral thickening. The patient tested positive for COVID-19 and developed encephalopathy and acute kidney injury. After chest wall reconstruction surgery with skin grafting the patient developed swelling with purplish skin in the right axilla. Brown fluid samples were aspirated and revealed aseptate hyphae confirmed as <i>Rhizopus microsporus</i> . Required mechanical ventilation.	Type 2 Diabetes mellitus, hypertension, heart transplant, chronic kidney disease, immunosuppressive therapy	<u>COVID-19:</u> HCQ, MEP and PDN. <u>Other treatment:</u> VAN, MER, CYA, AMB and PSZ.	Deceased.	Cutaneous mucormycosis	USA	T2DM, immunosuppression, steroid therapy, orthotopic heart transplant.

Continua...

Tabela 1: Continuação.

References	Infectious Disease Process	Underlying medical conditions	Therapeutics	Case outcome	Type of Mucormycosis	Location	Mucormycosis risk factors
<i>Krishna et al. (2021)</i> ²¹	A 22-year-old male was admitted to the hospital with COVID-19, due to severe pneumonitis requiring assisted breathing. A chest radiography revealed bilateral opacification. He had an episode of septic shock. Fungal biomarkers were negative. Samples of bronchoalveolar lavage were collected and submitted to microbiological cultures and had negative results. The patient died on day 20 following his admission due to multi-organ failure. Autopsy confirmed disseminated mucormycosis in the lungs, hilar nodes, pericardium and brain.	Hypothyroidism	<u>COVID-19:</u> Systemic steroids and HCQ. <u>Other treatment:</u> AZT, CAS, TGC, MER and teicoplanin.	Deceased.	Disseminated mucormycosis	England	Steroid therapy
<i>Maini et al. (2021)</i> ²²	A 38-year-old male was admitted to the hospital presenting fever, cough, dyspnea and body ache and tested positive for COVID-19. Two weeks later, the patient reported lid swelling. A head MRI revealed mucosal thickening and edema in the retrobulbar tissue. Histopathologic diagnosis found aseptate hyphae, suggestive of mucormycosis infection. Surgical debridement and amphotericin B lavage was performed. Repeat head MRI showed no recurrence of infection and the eye movements was normal. Oxygen support.	None	<u>COVID-19:</u> Remdesivir, MEP and DEX. <u>Other treatment:</u> TZP, FLU, MTZ, AMB, TOB and nepafenac.	Survived.	Rhino-orbital	India	Steroid therapy

Continua...

Tabela 1: Continuação.

References	Infectious Disease Process	Underlying medical conditions	Therapeutics	Case outcome	Type of Mucormycosis	Location	Mucormycosis risk factors
<i>Mehta and Pandey (2020)</i> ²³	A 60-year-old male was admitted to the hospital with shortness of breath, fever, malaise and the patient required assisted breathing. He tested positive for COVID-19 and the chest CT revealed opacification of the lungs. Mechanical ventilation. MRI of the head revealed swelling of the malar region, proptosis and ethmoidal sinus thickening. Nasal biopsy revealed aseptate hyphae suggesting mucormycosis, confirmed by Sabouraud Agar culture. No surgical debridement was performed due the consistent hypotension.	Diabetes mellitus	<u>COVID-19:</u> OTV, MEP, DEX and TCZ. <u>Other treatment:</u> MER, VAN, insulin, SG, MF and AMB.	Deceased.	Rhino-orbital	India	Diabetes, steroid therapy
<i>Mekonnen et al. (2021)</i> ²⁴	A 60-year-old male reported to an emergency department with shortness of breath and hyperglycemia. The patient tested positive for SARS-CoV-2 and demanded intubation. A swelling in the right eye was observed. Head CT revealed proptosis and opacification of sinuses. Histopathological diagnosis confirmed mucormycosis infection caused by <i>Rhizopus</i> sp. The patient was submitted to an otolaryngologic surgical debridement.	Diabetes mellitus, asthma, hypertension	<u>COVID-19:</u> DEX. <u>Other treatment:</u> VAN, FEP, AMB, PSZ and CAS.	Deceased.	Rhino-orbital	USA	Diabetes, steroid therapy

Continua...

Tabela 1: Continuação.

References	Infectious Disease Process	Underlying medical conditions	Therapeutics	Case outcome	Type of Mucormycosis	Location	Mucormycosis risk factors
<i>Monte Jr. et al. (2020)</i> ²⁵	An 86-year-old male was admitted to the hospital reporting diarrhea, shortness of breath, cough and fever. He tested positive for COVID-19. Chest CT revealed ground-glass opacification in the lungs evolving to acute respiratory distress syndrome with mechanical ventilation. The patient presented melena and severe anemia. An esophagogastric endoscopy was performed and exhibited gastric ulcers with a hemorrhagic base. Histopathological diagnosis confirmed gastrointestinal mucormycosis. Neither antifungal therapy was started.	Hypertension	<u>COVID-19:</u> Hydrocortisone, OTV. <u>Other treatment:</u> AZT, CRO, OMEP.	Deceased.	Gastrointestinal	Brazil	Steroid therapy
<i>Nehara et al. (2021)</i> ²⁶	<u>Case I:</u> A 59-year-old female was admitted at the hospital with COVID-19 requiring assisted breathing. Headache and ptosis were reported. Physical examination showed visual impairment, proptosis, a black eschar in the oral cavity and a black discharge in the nasal mucosa. Paranasal CT and MRI of the head findings were suggestive for mucormycosis infection. Mechanical ventilation was used. The nasal discharge was submitted to microbiological culture in Sabouraud Agar and confirmed the diagnosis as mucormycosis caused by <i>Rhizopus arrhizus</i> . The severe hypotension precluded surgical debridement.	Type 2 Diabetes mellitus and hypertension	<u>COVID-19:</u> REM and DEX. <u>Other treatment:</u> MER, AZT, enoxaparin, insulin and AMB.	Deceased.	Rhino-orbital	India	T2DM, steroid therapy

Continua...

Tabela 1: Continuação.

References	Infectious Disease Process	Underlying medical conditions	Therapeutics	Case outcome	Type of Mucormycosis	Location	Mucormycosis risk factors
	<u>Case II:</u> A 52-year-old male was admitted to the hospital with COVID-19 and reported headache, visual impairment, and red eye. The physical examination revealed proptosis, visual loss, swelling of the periorbital region, restrict ocular movement and black discharge in the nasal mucosa. MRI showed thickening of the sinuses. Histopathological diagnosis was mucormycosis caused by a <i>Rhizopus</i> species. The microbiological culture in Sabouraud Agar was confirmed as <i>Rhizopus arrhizus</i> . Breathing support not informed	Type 2 Diabetes mellitus	COVID-19: PRDL. Other treatment: Insuline, MER, VAN, AMB and PSZ.	Survived.	Rhino-orbital	India	T2DM, steroid therapy
	<u>Case III:</u> A 62-year-old female with previous COVID-19 pneumonia was readmitted to the hospital reporting painless facial swelling, visual impairment and a black spot on the right eye. A head MRI exhibited endophthalmitis and sinus thrombosis. Direct examination with KOH of nasal scraping was suggestive for mucormycosis caused by a <i>Rhizopus</i> species. The patient had surgical debridement and lost the right eye. Breathing support not informed	Type 2 Diabetes mellitus and hypertension	COVID-19: None mentioned. Other treatment: MER, LZD, AMB and insulin.	Hospitalized.	Rhino-orbital	India	T2DM

Continua...

Tabela 1: Continuação.

References	Infectious Disease Process	Underlying medical conditions	Therapeutics	Case outcome	Type of Mucormycosis	Location	Mucormycosis risk factors
	<u>Case IV:</u> 70-year-old female was admitted to the hospital with COVID-19 after reporting painless facial swelling, visual impairment and double vision in the left eye. Head MRI findings showed pansinusitis and orbital cellulitis. Nasal scraping submitted to a histopathological diagnosis confirmed as mucormycosis. Microbiological culture was performed and identified the fungi as <i>Rhizopus arrhizus</i> . Surgical debridement was not performed due to relative's refusal. Breathing support not informed	Type 2 Diabetes mellitus	COVID-19: REM and DEX. Other treatment: Antibiotics, insulin and AMB.	Hospitalized.	Rhino-orbital	India	T2DM, steroid therapy
	<u>Case V:</u> 68-year-old female was admitted to the hospital with COVID-19 and pneumonia. The patient started reporting headache, facial swelling, ptosis, visual impairment and a black discharge in the nasal mucosa. MRI findings include orbital cellulitis, pansinusitis and lacunar infarct. Nasal scraping was collected and submitted to a histopathological analysis confirming as mucormycosis. Through microbiological culture, mucormycosis caused by <i>Rhizopus arrhizus</i> was diagnosed. Due to her hemodynamic condition, the surgical debridement could not be done. Breathing support not informed	Type 2 Diabetes mellitus	COVID-19: None mentioned. Other treatment: AMB and antibiotics.	Deceased.	Rhino-orbital	India	T2DM

Continua...

Tabela 1: Continuação.

References	Infectious Disease Process	Underlying medical conditions	Therapeutics	Case outcome	Type of Mucormycosis	Location	Mucormycosis risk factors
<i>Placik, Taylor and Wnuk (2020)</i> ²⁷	A 49-year-old male was admitted to the emergency center with fever, cough, respiratory failure and required mechanical ventilation. He had a positive PCR test result for COVID-19. A chest radiography revealed right pneumothorax. The patient required intubation due to respiratory failure. Cardiothoracic surgery was performed and a necrotic empyema was noticed. Samples were collected for histopathological diagnosis, which was suggestive of mucormycosis.	None	COVID-19: DEX, REM and TCZ. Other treatment: CRO, AZT, other antibiotics and AMB.	Deceased.	Pulmonary	USA	Steroid therapy
<i>Rao, Shetty and Nagesh (2021)</i> ²⁸	A 66-year-old male was admitted to the hospital reporting headache, periorbital pain and visual impairment in the left eye. The patient was on a 12-day course of steroid therapy due to a prior COVID-19 diagnosis. The physical examination revealed eye proptosis, ptosis and periorbital edema. MRI of the head showed ethmoid sinusitis and ischemia of the optic nerve. Nasal endoscopy was performed. The microbiological diagnosis was mucormycosis. The left eye was exenterated. Breathing support not informed	Diabetes, history of diabetic retinopathy	COVID-19: Systemic steroids. Other treatment: AMB.	The study did not specify the case outcome.	Rhino-orbital	India	Diabetes, steroid therapy

Continua...

Tabela 1: Continuação.

References	Infectious Disease Process	Underlying medical conditions	Therapeutics	Case outcome	Type of Mucormycosis	Location	Mucormycosis risk factors
<i>Revannavar et al. (2021)</i> ²⁹	A middle-aged female reported facial pain, fever and left eye ptosis. CT paranasal revealed opacification of sinuses and an MRI brain presented an acute infarct in the left parieto-occipital lobe. She tested positive for COVID-19 without signs of lung damage. Biopsy samples were collected during a functional endoscopic sinus surgery and revealed aseptate hyphae. Fungal culture was performed and confirmed infection by <i>Rhizopus</i> species. The eye ptosis was not resolved. Breathing support was not required.	Diabetes mellitus	COVID-19: None mentioned. Other treatment: AMB and aspirin.	Survived.	Rhino-orbital-cerebral	India	Diabetes
<i>Waizel-Haiat et al. (2021)</i> ³⁰	A 24-year-old female presented respiratory failure, pain in the left midface region, lid swelling and edema of left mucosa. Chest CT revealed atypical pneumonia due to COVID-19. Fungal culture in Sabouraud agar and direct examination revealed non-septate hyphae, characteristic of infection caused by the order Mucorales. Due complications of DKA, pulmonary aggravation and acute renal damage, the patient died. Mechanical ventilation was used.	Diabetes mellitus	COVID-19: None mentioned. Other treatment: AM-CL, IPM/LZD and AMB.	Deceased.	Rhino-orbital	Mexico	Diabetes

Continua...

Tabela 1: Continuação.

References	Infectious Disease Process	Underlying medical conditions	Therapeutics	Case outcome	Type of Mucormycosis	Location	Mucormycosis risk factors
Werthman-Ehrenreich (2021) ⁴	A 33-year-old female was admitted with altered mental status, vomiting, cough and dyspnea. Left eye ptosis was noticed and brown dry secretion was found in the palate through physical examination. Chest X-Ray revealed lobe consolidation and pneumonia. A head CT exhibited sinus mucosal thickening and opacities. The microbiological diagnosis confirmed mucormycosis infection. Ischemia and infarction were demonstrated in the brain MRI. Neurosurgery intervention was not performed. Breathing support not informed.	Hypertension and asthma	COVID-19: REM. Other treatment: VAN, TZP and AMB.	Deceased.	Rhino-orbital-cerebral	USA	None
Zurl et al. (2021) ³¹	A 53-year-old male reported having dysosmia, sore throat and fever while hospitalized. Chest CT revealed bilateral infiltrates in the lungs. After testing positive for SARS-CoV-2, the patient developed moderate acute respiratory distress syndrome and asked for assisted breathing. The patient died after a worsening of his hemodynamic condition. Autopsy revealed fungal hyphae in lung tissue. Genetic sequencing confirmed as <i>Rhizopus microsporus</i> .	Acute myeloid leukemia, obesity, myelodysplastic syndrome	COVID-19: TCZ and PRDL. Other treatment: VOZ, TZP + LZD.	Deceased.	Pulmonary	Austria	Immunosuppression, steroid therapy

CAS: Caspofungine; AMB: Amphotericin B; VOZ: Voriconazole; AZT: Azithromycin; AM-CL: Amoxicillin-Clavulanate; HCQ: Hydroxychloroquine; MER: Meropenem; REM: Remdesivir; DEX: Dexamethasone; FEP: Cefepime; CRO: Ceftriaxone; PRDL: Prednisolone; ISZ: Isavuconazole; FLU: Fluconazole; PSZ: Posaconazole; VAN: Vancomycin; mPRED: Methylprednisolone; TCZ: Tocilizumab; PDN: Prednisone; TZP: Piperacillin-Tazobactam; LPV/r: Lopinavir-Ritonavir; IFNα: Interferon alfa; CYA: Cyclosporine; TGC: Tigecycline; TEC: Teicoplanin; MTZ: Metronidazole; TOB: Tobramycin; OTV: Oseltamivir; SG: Sitagliptin; MF: Metformin; OMEP: Omeprazole; LZD: Linezolid; IPM: Imipenem; MALDI-TOF: Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization – Time of Flight; DKA: Diabetic ketoacidosis.

The majority of isolated species in patients with mucormycosis belong to the *Mucoraceae* family, especially *Rhizopus oryzae*². This ubiquitous mold is the most frequent *Rhizopus* species in the environment and has been identified all around the world^{32,33}, which might explain why *R. oryzae* is the most common cause of mucormycosis. The infectious process by fungi of the order Mucorales begins through the inhalation of spores, or even by inoculation in mechanical traumas and through their ingestion – colonizing the gastrointestinal tract. After spore germination, angioinvasion allows the pathogen to spread through the blood, affecting multiple organs³⁴. In this scenario, mechanical ventilation used in COVID-19 patients becomes a potential gateway for mucormycosis agents – which benefit from the patients' altered state of immunity. In addition to this condition, these fungi have important virulence factors that contribute to the establishment of fungal disease³⁴, which may justify its high incidence in COVID-19 patients. Besides, Ibrahim et al.³⁵, revealed that *R. oryzae* hyphae and spores have the ability to adhere to endothelial cells in vitro and damage them.

Furthermore, *R. oryzae* can obtain iron from the host through high affinity iron permease

(FTR1), a component of a cytoplasmic membrane reductive-oxidase complex. Iron is an essential micronutrient for human life that has an important role in cell growth and virulence of several pathogens. However, increased iron serum levels can result in toxicity, mucosal damage and impaired immune response due to oxidative cell injury, enhancing the risk of fungal infections^{36,37}. Iron is stripped by the FTR1 system from heme, transferrin, ferritin and chelating agents, such as deferoxamine, which was introduced in 1960s and became to be the first iron chelator used in clinical practice³⁸ (Figure 2). The ferric iron is reduced into its more soluble form, carried through the fungus cell membrane into the cytoplasm and oxidated into ferric iron, that enhances the virulence of the pathogen, over a mechanism that remains unclear³³. Ibrahim et al.¹⁰, study revealed that FTR1 expression by *Rhizopus oryzae* is upregulated in a murine model of hyperferritinemia. However, Ibrahim further showed that FTR1 inhibition decreased the virulence and passive anti-FTR1 immunotherapy in diabetic ketoacidosis (DKA) mice protected against *R. oryzae* infection, which suggests that iron is a crucial component in the progression of mucormycosis¹⁰.

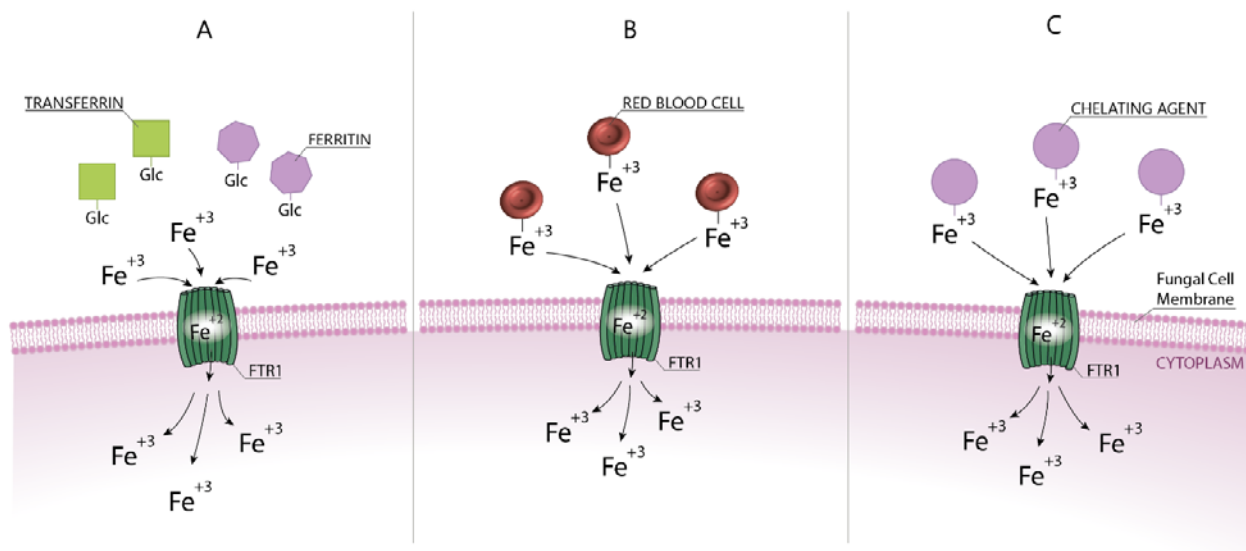


Figure 2: Mechanisms of Mucorales FTR1 complex involved in iron sequestration during mucormycosis. A: Hyperglycemic state of diabetic patients leads to a glycosylation (Glc) of transferrin and ferritin, releasing ferric iron (Fe^{+3}) into the blood stream, which is carried through the fungal cell membrane by the FTR1 complex; B: Ferric iron contained in red blood cells is stripped from heme and transported intracellularly by the high affinity iron permease system; C: Chelating agents used as therapeutic measures during iron overload in diabetic patients also provide source of a ferric iron, which is carried across the fungal cell membrane by the FTR1 system.

First described in *Saccharomyces cerevisiae*, FTR1 is a highly conserved gene in fungi that, later, was found to be expressed in *Candida albicans* as well as in green algae³⁹⁻⁴¹. However, in these organisms, the FTR1 upregulation occurs in low iron concentrations, which contrasts with *R. oryzae* upregulated FTR1 during iron overload – a condition that can occur in diabetic and COVID-19 patients⁴⁰⁻⁴³. Since the use of deferoxamine worsens the survival of animal models of mucormycosis and lead to a higher mortality rate in patients with the fungal infection⁴⁴, recent data has suggested using lactoferrin to manage iron serum levels. This potential iron-chelator shows that its fungistatic and immune regulator activity can be a helpful tool in the adjuvant therapy of mucormycosis⁴⁵.

In a similar way to Mucorales infection, COVID-19 modifies the iron metabolism of the host. Increased ferritin levels and iron overload associated with coronavirus disease have been described in the literature⁴⁶. During SARS-CoV-2 infection, the inflammatory process releases cytokines that increase intracellular iron, leaking the metal into the bloodstream and establishing a higher risk of mucormycosis⁴⁷. In this context, ferritin – an iron storage protein and marker for acute inflammation, might be an abundant source of iron for Mucorales – additionally to transferrin, chelating agents and red blood cells previously described by Ibrahim et al.^{33,48}. Since ferritin levels increase in diabetic patients and during SARS-CoV-2 infection^{26,49}, this globular protein could offer Mucorales easy access to iron, increasing its virulence mechanisms, facilitating the fungus to establish itself in the host and providing more fatal outcomes. In this review, only five case reports presented patients with hyperferritinemia^{14,17,20,21,27} (Table 1), although it is known that most case reports did not have described serum iron and ferritin levels and it is likely that more patients may have had an iron overload that potentiated the progression of mucormycosis.

GRP78 expression and COTH3 interaction

GRP78 is a class of stress-responsive heat-shock proteins involved with the unfolded protein response process in the endoplasmic reticulum lumen. Under normal conditions, GRP78 directs misfolded proteins to refolding and degradation mechanisms. However, under stress conditions, GRP78 can break out of the endoplasmic reticulum and settle in the cell membrane as an exposed protein, characteristic of different types of cancer and an enabler of various viral infections, such as Dengue Virus, Zika Virus, Middle-East Respiratory Syndrome Coronavirus and, most recently, SARS-CoV-2⁵⁰⁻⁵².

Curiously, GRP78 was revealed as a mediator in host cell invasion by Mucorales as well⁵³.

In 2014, Gebremariam et al.⁵³ identified a spore coating protein family in *Rhizopus oryzae*, CoH3, which mediates the attachment to GRP78 and promotes fungal endocytosis, invading host endothelial cells. They also demonstrated that anti-CoH antibodies (Abs) therapy protected a murine model of DKA from mucormycosis and showed that a mutant of *R. oryzae* with downregulated CoH expression presented decreased virulence. Furthermore, GRP78 expression is upregulated in hyperglycemic mice with iron overload and anti-GRP78 Abs therapy protected the murine model from mucormycosis⁸. In this context, the remarkable ability of the fungus to invade and damage host cells challenges the immunity of patients with DKA which, among its many complications, expresses a ligand – GRP78 that facilitates the fungal infection. Considering that until this moment no records have been found in the literature that GRP78 binds to any other fungi, it is possible that this interaction may be unique to these eukaryotes, which requires further research to prove the supposed exclusivity.

Moreover, recent data⁵⁴ has shown that there is increased GRP78 serum levels in COVID-19 patients, which supports Ibrahim et al.⁵¹ findings that indicated GRP78 was a receptor for SARS-CoV-2. However, the impact of increased expression of GRP78 on the prognosis of COVID-19 patients is not fully determined. Although GRP78 levels have not been measured in any case report, is expected that its expression would be increased, since all patients tested positive for COVID-19 and most were diabetic (Table 1), which provides potentially aggravating components for the development of mucormycosis and its fatal outcomes. In addition, most of case reports were described in India – where over than 65 million adults has diabetes⁵⁵, a risk factor for COVID-19 and mucormycosis^{6,56}.

Host factors

Systemic corticosteroid therapy

Corticosteroids are among the most commonly prescribed medications available and these drugs are used quite broadly due to their potent anti-inflammatory and immunosuppressive properties⁵⁷. The use of glucocorticoids (GC) during the COVID-19 pandemic as an adjuvant therapy has significantly increased. The World Health Organization has initially not recommended its use outside of clinical trials. However, in September 2020, new guidance based on moderate certainty evidence was proposed with a strong recommendation about using steroid therapy to treat patients with severe COVID-19, in order to control the cytokine storm caused by the infection⁵⁸⁻⁶⁰. The effectiveness of corticosteroid therapy on SARS-CoV-2 infections remains controversial.

COVID-19 patients demonstrated delayed viral clearance times and there has been shown to be a not significantly statistical improvement in survival rates when steroid treatment was been used⁶¹.

According to the selected case reports in this review arranged in Table 1, patients who were treated for COVID-19 with corticosteroids developed mucormycosis. These findings corroborate Rickerts, Böhme and Just-Nübling⁶ study, which suggested systemic corticosteroid therapy was a risk factor for the fungal infection and supports Lionakis and Kontoyiannis⁶² data, which proposed that high dose steroid treatment and its long-term use increased the susceptibility to opportunistic fungal infections – as invasive aspergillosis, candidaemia, cryptococcosis and zygomycosis, due to GC immunosuppressive effects. In this context, the risk of infection is directly affected by underlying medical conditions that determine the duration of corticosteroid therapy and the dosage. Moreover, viral, bacterial and parasitic infections can be predisposed by GC as well⁶³.

The suppression of host immunity due to chronic high-dose steroid therapy, associated with microangiopathy of diabetes, peripheral microthrombi in SARS-CoV-2 infection and the inherent

angioinvasive nature of Mucorales provide an ideal set of factors for the progression of mucormycosis⁶⁴. The transcriptional modulation mechanism of glucocorticoids inhibits the c-Jun N-terminal kinase (JNK) pathway and kinase- β (IKK β) resulting in the repression of nuclear factor- κ B (NF κ B) and activator protein 1 (AP-1), important transcription factors involved in monocyte-macrophage activation. The inhibition of NF κ B and AP1 reduces the macrophage secretion of pro-inflammatory cytokines, like interleukin-1 (IL-1), IL-6, IL-8 and tumor necrosis factor- α (TNF- α), which are essential to the innate immunity's line of defense against fungi. In addition, steroid therapy reduces the secretion of IL-12, IL-2 and interferon γ , which affects the adaptive immune response (Figure 3). Furthermore, glucocorticoids cause an imbalance in T-helper (Th) cells, which produces an enhanced Th2 cytokine response that leads to an impaired phagocytic function. Associated with NF κ B inhibition by steroids, anti-apoptotic effects are observed in dysfunctional neutrophils and suppression of cell adhesion molecules required for lymphocytic signaling, as CD18 and intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), were observed as well^{62,65,66}.

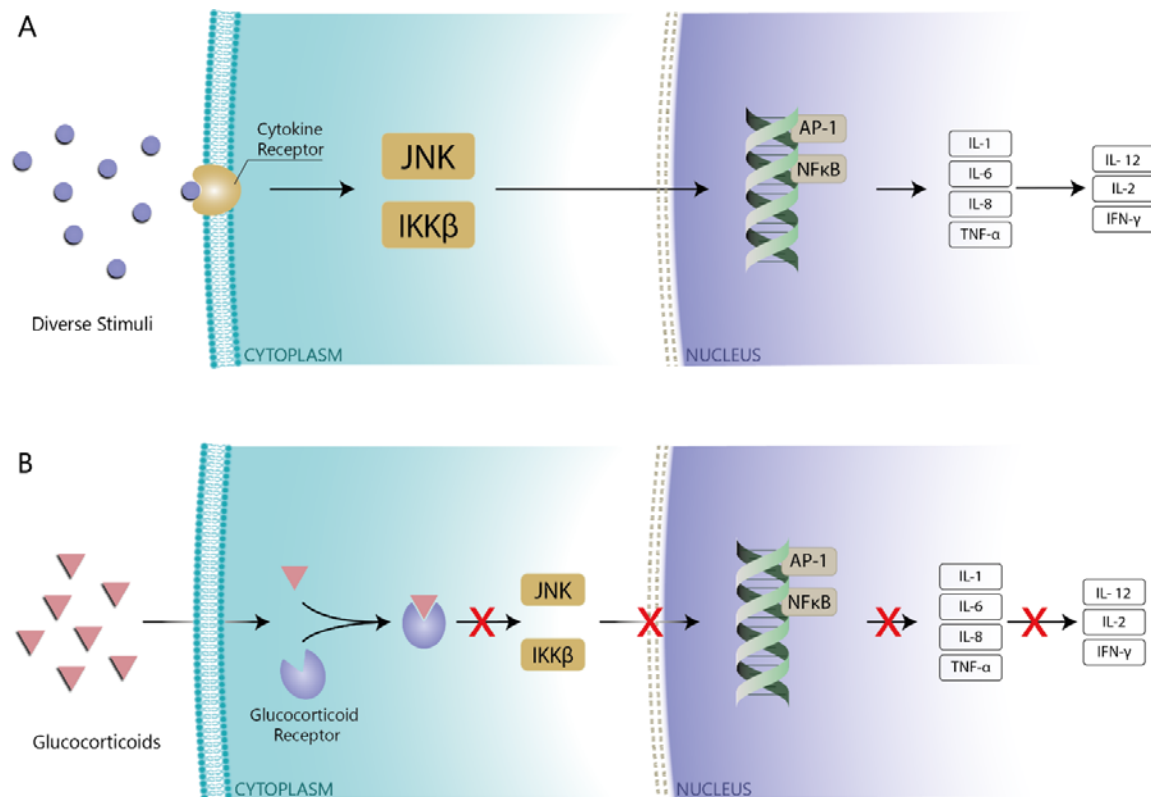


Figure 3: Mechanisms of the host immune response mediated by glucocorticoids. A: Diverse stimuli can mobilize the JNK and IKK β pathway leading to the activation of transcriptional factors AP-1 and NF κ B, which promotes expression of inflammatory genes that provide an effective immune response; B: Glucocorticoids enter the cell and bind to glucocorticoids receptor, inhibiting the JNK and IKK β pathway, which represses the AP-1 and NF κ B transcriptional factors – leading to

a dysfunctional immune response.

Besides, steroid therapy can develop resistance to neuromuscular blocking drugs – generally used in patients that require mechanical breathing support, hyperglycemia, neutropenia and can also predispose multiple opportunistic infections⁶⁷. These features could explain the high incidence of mucormycosis in diabetic patients with COVID-19 that were treated with corticosteroids and reveal that strict monitoring and management of corticosteroid therapy might be a valuable tool to control the progression of SARS-CoV-2 and Mucorales infections.

Hyperglycemia and diabetes mellitus

Similar to the immunosuppressive effects of corticosteroid therapy, hyperglycemia and ketoacidosis can also suppress the immune system by impairing chemotaxis and phagocytic function. Mooradian et al.⁶⁸ study revealed that peripheral mononuclear blood cells isolated from diabetic patients had a lower levels of IL-1 secretion compared to healthy controls. Additional data also showed that diabetic patients presented suppression of IL-2, IL-6 and IL-10 cytokine secretion, which affects antibody production and increases the risk of infection. Diabetic patients exhibited greater tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and IL-8 levels as well. However, it is has been reported in the literature that high concentrations of TNF- α cause insulin resistance by inhibiting the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, which leads to a worsening of hyperglycemia condition⁶⁹. Clinical evidence revealed that patients with diabetes and dysfunctional phagocytes are more susceptible to developing fungal infection². Furthermore, hyperglycemia induces transferrin and ferritin glycosylation, which decreases the iron binding to these proteins and increases the serum and intracellular iron levels (Figure 2), generating reactive oxygen species that lead to tissue damage⁷⁰. The described mechanisms above support the increased risk of mucormycosis in diabetic patients, since cytokine production is suppressed and the amount of serum iron is increased.

Notably, some patients described in this review, who reported a history of diabetes, had episodes of DKA when hospitalized (Table 1). The acidic environment caused by hyperglycemia decreased the transferrin's iron-binding ability, which released the metal into the bloodstream⁷¹. High iron serum levels lead to a higher expression of GRP78, that binds to

spore coat protein of Mucorales and mediates the fungal invasion⁵³. However, Gebremariam et al.⁷² study found that sodium bicarbonate reversed the acidosis in ketoacidotic mice, which protected them from mucormycosis and highlighted the importance of pH correction as a therapeutic measure.

Similarly, the spike protein of SARS-CoV-2 also binds to GRP78, which expression is increased during the infection, allowing virus attachment and cell invasion. Furthermore, COVID-19 induces hyperglycemia by affecting the function of pancreatic beta cells, requiring insulin therapy even in euglycemic patients^{51,73}. In these circumstances, hyperglycemia creates a potential gateway for both pathogens and suggests strict glycemic control as a possible target to prevent the progression of mucormycosis and SARS-CoV-2 infection.

Conclusion

Mucormycosis and COVID-19 coinfection demonstrates outstanding strategies to invade the human organism and survive against the immune response. These actions include taking advantage of a weakened immune system with a reduced response, which given the virulence factors of these pathogens, is very limited. The expression of ligands that interact with human receptors, such as the Coth3-GRP78 and spike protein-GRP78 interaction, enable Mucorales and SARS-CoV-2, respectively, to enter the host. Highlighting the opportunism and invasion skills of these microorganisms, host factors as diabetes, iron overload and systemic corticosteroid therapy facilitate these infections. However, understanding the mechanisms Mucorales and SARS-CoV-2 operate to accomplish the infection reveals a key point to, possibly, an effective therapy. Strict glycemic control, as well as adequate management of iron stores, might destabilize the main point of the infectious process, which relies on iron and glucose to establish itself. Without these components, the virulence of Mucorales is affected and the host's immune response can operate more effectively. In addition, GRP78 might be a therapeutic target to prevent the entry of both pathogens. Anti-GRP78 Abs therapy, as well as anti-Coth and anti-SARS-CoV-2 allied to supportive care approaches, could prevent the invasion of Mucorales and Coronavirus and improve its fatal outcomes.

REFERENCES

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
- Spellberg B, Edwards J Jr, Ibrahim A. Novel perspectives on mucormycosis: pathophysiology, presentation, and management. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18(3):556-69.
- Gandra S, Ram S, Levitz SM. The "Black Fungus" in India: the emerging syndemic of COVID-19-associated mucormycosis. *Ann Intern Med*. 2021;174(9):1301-2.
- Werthman-Ehrenreich A. Mucormycosis with orbital compartment syndrome in a patient with COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2021;42:264.e5-264.e8.
- Tedder M, Spratt JA, Anstadt MP, Hegde SS, Tedder SD, Lowe JE. Pulmonary mucormycosis: results of medical and surgical therapy. *Ann Thorac Surg*. 1994;57(4):1044-50.
- Rickerts V, Böhme A, Just-Nübling G. [Risk factor for invasive zygomycosis in patients with hematologic malignancies]. *Mycoses*. 2002;45 Suppl 1:27-30.
- Brunke S, Mogavero S, Kasper L, Hube B. Virulence factors in fungal pathogens of man. *Curr Opin Microbiol*. 2016;32:89-95.
- Liu M, Spellberg B, Phan QT, Fu Y, Fu Y, Lee AS, et al. The endothelial cell receptor GRP78 is required for mucormycosis pathogenesis in diabetic mice. *J Clin Invest*. 2010;120(6):1914-24.
- Allam L, Ghrifi F, Mohammed H, El Hafidi N, El Jaoudi R, El Harti J, et al. Targeting the GRP78-dependant SARS-CoV-2 cell entry by peptides and small molecules. *Bioinform Biol Insights*. 2020;14:1177932220965505.
- Ibrahim AS, Gebremariam T, Lin L, Luo G, Hussein MI, Skory CD, et al. The high affinity iron permease is a key virulence factor required for *Rhizopus oryzae* pathogenesis. *Mol Microbiol*. 2010;77(3):587-604.
- Walsh TJ, Gamaletsou MN, McGinnis MR, Hayden RT, Kontoyiannis DP. Early clinical and laboratory diagnosis of invasive pulmonary, extrapulmonary, and disseminated mucormycosis (zygomycosis). *Clin Infect Dis*. 2012;54 Suppl 1:S55-60.
- Paltauf A. Mycosis mucorina: ein beitrag zur kenntniss der menschlichen fadenpilzkrankungen. *Archiv F Pathol Anat*. 1885;102:543-64.
- Prakash H, Chakrabarti A. Global epidemiology of mucormycosis. *J Fungi (Basel)*. 2019;5(1):26.
- Alekseyev K, Didenko L, Chaudhry B. Rhinocerebral mucormycosis and COVID-19 pneumonia. *J Med Cases*. 2021;12(3):85-9.
- Arana C, Cuevas Ramírez RE, Xipell M, Casals J, Moreno A, Herrera S, et al. Mucormycosis associated with COVID-19 in two kidney transplant patients. *Transpl Infect Dis*. 2021;23(4):e13652.
- Garg D, Muthu V, Sehgal IS, Ramachandran R, Kaur H, Bhalla A, et al. Coronavirus Disease (Covid-19) Associated Mucormycosis (CAM): case report and systematic review of literature. *Mycopathologia*. 2021;186(2):289-98.
- Johnson AK, Ghazarian Z, Cendrowski KD, Persichino JG. Pulmonary aspergillosis and mucormycosis in a patient with COVID-19. *Med Mycol Case Rep*. 2021;32:64-7.
- Kanwar A, Jordan A, Olewiler S, Wehberg K, Cortes M, Jackson BR. A fatal case of *Rhizopus azygosporus* pneumonia following COVID-19. *J Fungi (Basel)*. 2021;7(3):174.
- Karimi-Galougahi M, Arastou S, Haseli S. Fulminant mucormycosis complicating coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Int Forum Allergy Rhinol*. 2021;11(6):1029-30.
- Khatir A, Chang KM, Berlinut I, Wallach F. Mucormycosis after Coronavirus disease 2019 infection in a heart transplant recipient – case report and review of literature. *J Mycol Med*. 2021;31(2):101125.
- Krishna V, Morjaria J, Jalandari R, Omar F, Kaul S. Autoptic identification of disseminated mucormycosis in a young male presenting with cerebrovascular event, multi-organ dysfunction and COVID-19 infection. *IDCases*. 2021;25:e01172.
- Maini A, Tomar G, Khanna D, Kini Y, Mehta H, Bhagyasree V. Sino-orbital mucormycosis in a COVID-19 patient: a case report. *Int J Surg Case Rep*. 2021;82:105957.
- Mehta S, Pandey A. Rhino-orbital mucormycosis associated with COVID-19. *Cureus*. 2020;12(9):e10726.
- Mekonnen ZK, Ashraf DC, Jankowski T, Grob SR, Vagefi MR, Kersten RC, et al. Acute invasive rhino-orbital mucormycosis in a patient with COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2021;37(2):e40-80.
- Monte ES Jr, Santos MEL, Ribeiro IB, Luz GO, Baba ER, Hirsch BS, et al. Rare and fatal gastrointestinal mucormycosis (zygomycosis) in a COVID-19 patient: a case report. *Clin Endosc*. 2020;53(6):746-9.
- Nehara HR, Puri I, Singhal V, Ih S, Bishnoi BR, Sirohi P. Rhinocerebral mucormycosis in COVID-19 patient with diabetes a deadly trio: case series from the north-western part of India. *Indian J Med Microbiol*. 2021;39(3):380-3.
- Placik DA, Taylor WL, Wnuk NM. Bronchopleural fistula development in the setting of novel therapies for acute respiratory distress syndrome in SARS-CoV-2 pneumonia. *Radiol Case Rep*. 2020;15(11):2378-81.
- Rao R, Shetty AP, Nagesh CP. Orbital infarction syndrome secondary to rhino-orbital mucormycosis in a case of COVID-19: clinico-radiological features. *Indian J Ophthalmol*. 2021;69(6):1627-30.
- Revannavar SM, P S S, Samaga L, V K V. COVID-19 triggering mucormycosis in a susceptible patient: a new phenomenon in the developing world? *BMJ Case Rep*. 2021;14(4):e241663.
- Waizel-Haiat S, Guerrero-Paz JA, Sanchez-Hurtado L, Calleja-Alarcon S, Romero-Gutierrez L. A case of fatal rhino-orbital mucormycosis associated with new onset diabetic ketoacidosis and COVID-19. *Cureus*. 2021;13(2):e13163.
- Zurl C, Hoenigl M, Schulz E, Hatzl S, Gorkiewicz G, Krause R, et al. Autopsy proven pulmonary

- mucormycosis due to *Rhizopus microsporus* in a critically ill COVID-19 patient with underlying hematological malignancy. *J Fungi (Basel)*. 2021;7(2):88.
32. Ribes JA, Vanover-Sams CL, Baker DJ. Zygomycetes in human disease. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13(2):236-301.
 33. Ibrahim AS, Spellberg B, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Pathogenesis of mucormycosis. *Clin Infect Dis*. 2012;54 Suppl 1:S16-22.
 34. Steinbrink JM, Miceli MH. Mucormycosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2021;35(2):435-52.
 35. Ibrahim AS, Spellberg B, Avanesian V, Fu Y, Edwards JE Jr. *Rhizopus oryzae* adheres to, is phagocytosed by, and damages endothelial cells in vitro. *Infect Immun*. 2005;73(2):778-83.
 36. Bhogireddy R, Krishnamurthy V, Jabaris S SL, Pullaiah CP, Manohar S. Is mucormycosis an inevitable complication of Covid-19 in India? *Braz J Infect Dis*. 2021;25(3):101597.
 37. Chu S, McCormick TS, Lazarus HM, Leal LO, Ghannoum MA. Invasive fungal disease and the immunocompromised host including allogeneic hematopoietic cell transplant recipients: improved understanding and new strategic approach with sargramostim. *Clin Immunol*. 2021;228:108731.
 38. Umemura M, Kim JH, Aoyama H, Hoshino Y, Fukumura H, Nakakaji R, et al. The iron chelating agent, deferoxamine detoxifies Fe(Salen)-induced cytotoxicity. *J Pharmacol Sci*. 2017;134(4):203-10.
 39. Stearman R, Yuan DS, Yamaguchi-Iwai Y, Klausner RD, Dancis A. A permease-oxidase complex involved in high-affinity iron uptake in yeast. *Science*. 1996;271(5255):1552-7.
 40. Mamouei Z, Zeng G, Wang YM, Wang Y. *Candida albicans* possess a highly versatile and dynamic high-affinity iron transport system important for its commensal-pathogenic lifestyle. *Mol Microbiol*. 2017;106(6):986-98.
 41. Allen MD, del Campo JA, Kropat J, Merchant SS. FEA1, FEA2, and FRE1, encoding two homologous secreted proteins and a candidate ferrireductase, are expressed coordinately with FOX1 and FTR1 in iron-deficient *Chlamydomonas reinhardtii*. *Eukaryot Cell*. 2007;6(10):1841-52.
 42. Schothorst J, Zeebroeck GV, Thevelein JM. Identification of Ftr1 and Zrt1 as iron and zinc micronutrient transceptors for activation of the PKA pathway in *Saccharomyces cerevisiae*. *Microb Cell*. 2017;4(3):74-89.
 43. Habib HM, Ibrahim S, Zaim A, Ibrahim WH. The role of iron in the pathogenesis of COVID-19 and possible treatment with lactoferrin and other iron chelators. *Biomed Pharmacother*. 2021;136:111228.
 44. Spellberg B, Ibrahim AS, Chin-Hong PV, Kontoyiannis DP, Morris MI, Perfect JR, et al. The Deferasirox-AmBisome Therapy for Mucormycosis (DEFEAT Mucor) study: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(3):715-22.
 45. Singh A, Ahmad N, Varadarajan A, Vikram N, Singh TP, Sharma S, et al. Lactoferrin, a potential iron-chelator as an adjunct treatment for mucormycosis – a comprehensive review. *Int J Biol Macromol*. 2021;187:988-98.
 46. Perricone C, Bartoloni E, Bursi R, Cafaro G, Guidelli GM, Shoenfeld Y, et al. COVID-19 as part of the hyperferritinemic syndromes: the role of iron depletion therapy. *Immunol Res*. 2020;68(4):213-24.
 47. Mahalaxmi I, Jayaramayya K, Venkatesan D, Subramaniam MD, Renu K, Vijayakumar P, et al. Mucormycosis: an opportunistic pathogen during COVID-19. *Environ Res*. 2021;201:111643.
 48. Wang W, Knovich MA, Coffman LG, Torti FM, Torti SV. Serum ferritin: past, present and future. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1800(8):760-9.
 49. Kaye TB, Guay AT. Increased serum ferritin levels in patients with diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc*. 1994;69(5):498-9.
 50. Elfiky AA, Baghdady AM, Ali SA, Ahmed MI. GRP78 targeting: hitting two birds with a stone. *Life Sci*. 2020;260:118317.
 51. Ibrahim IM, Abdelmalek DH, Elshahat ME, Elfiky AA. COVID-19 spike-host cell receptor GRP78 binding site prediction. *J Infect*. 2020;80(5):554-62.
 52. Vuorio A, Kovanen PT. Mucormycosis and glucose-regulated protein 78 in COVID-19: amenable to statin treatment? *J Intern Med*. 2021;290(4):931-3.
 53. Gebremariam T, Liu M, Luo G, Bruno V, Phan QT, Waring AJ, et al. CoH3 mediates fungal invasion of host cells during mucormycosis. *J Clin Invest*. 2014;124(1):237-50.
 54. Sabirli R, Koseler A, Goren T, Turkcuier I, Kurt O. High GRP78 levels in Covid-19 infection: a case-control study. *Life Sci*. 2021;265:118781.
 55. Nanditha A, Ma RC, Ramachandran A, Snehalatha C, Chan JC, Chia KS, et al. Diabetes in Asia and the Pacific: implications for the global epidemic. *Diabetes Care*. 2016;39(3):472-85.
 56. Bloomgarden ZT. Diabetes and COVID-19. *J Diabetes*. 2020;12(4):347-8.
 57. Schäcke H, Döcke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther*. 2002;96(1):23-43.
 58. Yang JW, Yang L, Luo RG, Xu JF. Corticosteroid administration for viral pneumonia: COVID-19 and beyond. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(9):1171-7.
 59. World Health Organization. *Corticosteroids for COVID-19: living guidance, 2 September 2020* [Internet]. Geneva: WHO; 2020 [cited 2023 July 18]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/334125>.
 60. Liu Z, Shi F, Liu JX, Liu JQ, Li J, Wang Q, et al. Clinical efficacy of corticosteroids in the early stages of deterioration in COVID-19 pneumonia. *Infect Drug Resist*. 2021;14:2667-74.
 61. Wang J, Yang W, Chen P, Guo J, Liu R, Wen P, et al. The proportion and effect of corticosteroid therapy in patients with COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(4):e0249481.
 62. Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Glucocorticoids and invasive fungal infections. *Lancet*. 2003;362(9398):1828-38.

63. Cutolo M, Serio B, Pizzorni C, Secchi ME, Soldano S, Paolino S, et al. Use of glucocorticoids and risk of infections. *Autoimmun Rev.* 2008;8(2):153-5.
64. Moorthy A, Gaikwad R, Krishna S, Hegde R, Tripathi KK, Kale PG, et al. SARS-CoV-2, uncontrolled diabetes and corticosteroids-an unholy trinity in invasive fungal infections of the maxillofacial region? A retrospective, multi-centric analysis. *J Maxillofac Oral Surg.* 2021;20(3):418-25.
65. Song IH, Gold R, Straub RH, Burmester GR, Buttgerit F. New glucocorticoids on the horizon: repress, don't activate! *J Rheumatol.* 2005;32(7):1199-207.
66. Bruna A, Nicolàs M, Muñoz A, Kyriakis JM, Caelles C. Glucocorticoid receptor-JNK interaction mediates inhibition of the JNK pathway by glucocorticoids. *EMBO J.* 2003;22(22):6035-44.
67. Mattos-Silva P, Felix NS, Silva PL, Robba C, Battaglini D, Pelosi P, et al. Pros and cons of corticosteroid therapy for COVID-19 patients. *Respir Physiol Neurobiol.* 2020;280:103492.
68. Mooradian AD, Reed RL, Meredith KE, Scuderi P. Serum levels of tumor necrosis factor and IL-1 alpha and IL-1 beta in diabetic patients. *Diabetes Care.* 1991;14(1):63-5.
69. Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi AI, Ruslami R. Type 2 diabetes and its impact on the immune system. *Curr Diabetes Rev.* 2020;16(5):442-9.
70. Chavda VP, Apostolopoulos V. Mucormycosis – an opportunistic infection in the aged immunocompromised individual: a reason for concern in COVID-19. *Maturitas.* 2021;154:58-61.
71. Artis WM, Fountain JA, Delcher HK, Jones HE. A mechanism of susceptibility to mucormycosis in diabetic ketoacidosis: transferrin and iron availability. *Diabetes.* 1982;31(12):1109-14.
72. Gebremariam T, Lin L, Liu M, Kontoyiannis DP, French S, Edwards JE Jr et al. Bicarbonate correction of ketoacidosis alters host-pathogen interactions and alleviates mucormycosis. *J Clin Invest.* 2016;126(6):2280-94.
73. Jose A, Singh S, Roychoudhury A, Kholakiya Y, Arya S, Roychoudhury S. Current understanding in the pathophysiology of SARS-CoV-2-associated rhino-orbito-cerebral mucormycosis: a comprehensive review. *J Maxillofac Oral Surg.* 2021;20(3):373-80.

Received: 17 mar, 2022

Accepted: 17 mar, 2023

RESISTÊNCIA DA *HELICOBACTER PYLORI* AOS ANTIBIÓTICOS UTILIZADOS EM DIFERENTES ESQUEMAS TERAPÊUTICOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

RESISTANCE OF *HELICOBACTER PYLORI* TO ANTIBIOTICS USED IN DIFFERENT THERAPEUTIC SCHEMES: AN INTEGRATIVE REVIEW

Silvana Barbosa Santiago¹ , Jéssica Alves Rodrigues¹ ,
Felipe Augusto de Sousa Moraes¹ , Gabriel Ribeiro Maximo¹ ,
Giovana Alice Sampaio Soares¹ , Mônica Santiago Barbosa¹ 

RESUMO

Helicobacter pylori é uma bactéria gram-negativa que coloniza a mucosa gástrica de mais da metade da população mundial. A erradicação dessa bactéria é realizada com terapia tripla de primeira linha para reduzir o aparecimento de doenças gástricas relacionadas à infecção. *H. pylori* foi considerada pela Organização Mundial da Saúde uma das principais bactérias que necessitam de novas estratégias para o desenvolvimento de fármacos. O objetivo desse estudo foi descrever o padrão de resistência da *H. pylori* frente aos antibióticos utilizados em diferentes esquemas terapêuticos. Trata-se de uma revisão integrativa, cujo levantamento dos artigos foi efetuado nas bases de dados PubMed, LILACS, Science Direct e SciELO. Os critérios de inclusão foram estudos publicados em português e inglês, indexados nos últimos dez anos, com acesso livre na íntegra e que abordassem a temática. Os resultados demonstraram médias nas taxas de resistência ao metronidazol de 47,6%, levofloxacina de 24,7% e claritromicina de 24,6%. Para tetraciclina e amoxicilina as médias foram 1,5% e 0,9% respectivamente. Esses resultados demonstram padrões variáveis de resistência e reforça a necessidade do desenvolvimento de novos fármacos. Conclui-se que o uso abusivo de antibióticos tem levado ao aumento da resistência da *H. pylori* aos antibióticos usados na erradicação.

Palavras-chave: *Helicobacter pylori*; Antibióticos; Tratamento

ABSTRACT

Helicobacter pylori is a gram-negative bacterium that colonizes the gastric mucosa of more than half of the world's population. Eradication is performed with first-line triple therapy to reduce the onset of infection-related gastric disease. *H. pylori* was considered by the World Health Organization as one of the main bacteria that need new strategies for drug development. The aim of this study was to describe the pattern of resistance of *H. pylori* to antibiotics used in different therapeutic regimens. This is an integrative review, whose articles were surveyed in the PubMed, LILACS, Science Direct and SciELO databases. The inclusion criteria were studies published in Portuguese and English, indexed in the last ten years, with free access in full and that addressed the theme. The results showed mean resistance rates to metronidazole of 47.6%, levofloxacin of 24.7% and clarithromycin of 24.6%. For tetracycline and amoxicillin the means were 1.5% and 0.9% respectively. These results demonstrate varying patterns of resistance and reinforce the need to develop new drugs. It is concluded that the abusive use of antibiotics has led to increased resistance of *H. pylori* to the antibiotics used in its eradication.

Keywords: *Helicobacter pylori*; Antibiotics; Treatment

Clin Biomed Res. 2023;43(2):201-208

¹ Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Núcleo de Estudo da *Helicobacter pylori*, Departamento de Biociências e Biotecnologia, Universidade Federal de Goiás. Goiânia, GO, Brasil.

Autor correspondente:

Mônica Santiago Barbosa
santiago@ufg.br
Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Núcleo de Estudo da *Helicobacter pylori*, Departamento de Biociências e Biotecnologia, Universidade Federal de Goiás
Rua 235, s/n,
Setor Leste Universitário
74605-050, Goiânia, GO, Brasil.

INTRODUÇÃO

A *Helicobacter pylori* é uma bactéria gram-negativa, microaerófila, com formato de espiral, que possui capacidade de infectar humanos. O micro-organismo apresenta alta mobilidade, devido à presença de quatro a seis flagelos unipolares embainhados e bulbos terminais nas extremidades lisas. Além disso, a bactéria é considerada fastidiosa, devido às grandes exigências nutricionais, o que dificulta o seu isolamento em meios de cultura convencionais¹.

A bactéria é o patógeno responsável por uma das infecções crônicas bacterianas mais comum em humanos, estima-se que a bactéria infecte aproximadamente 4,4 bilhões de pessoas em todo o mundo, apresentando uma prevalência que varia de 28% a 84% em populações de diferentes regiões, sendo os países em desenvolvimento responsáveis pela maior prevalência da infecção. A diferença entre as regiões pode estar associada a fatores socioeconômicos como baixa qualidade de vida, saneamento básico precário, baixo nível educacional e inadequadas condições de saúde².

A contaminação por *H. pylori* normalmente acontece durante a infância, podendo persistir até a vida adulta na falta de um tratamento adequado, no entanto, isso não descarta a possibilidade de que a infecção possa acontecer em qualquer momento da vida. A transmissão da *H. pylori* ocorre através do contato com o organismo, por diferentes vias: fecal-oral, gástrico-oral, oral-oral, iatrogênica ou por vetores mecânicos^{3,4}.

A infecção está intimamente associada ao desenvolvimento de diferentes tipos de doenças do trato gastroduodenal superior, como gastrite, úlcera gástrica e duodenal, linfoma do tecido linfóide associado à mucosa (MALT) e câncer gástrico. O câncer gástrico é a segunda principal causa de mortes relacionadas ao câncer em todo o mundo⁵ e, por esse motivo, a *H. pylori* é considerada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) um patógeno carcinógeno tipo I.

Além disso, a infecção também está associada ao desenvolvimento de doenças extragástricas incluindo diabetes mellitus tipo II, anemia e púrpura trombocitopênica idiopática. Nesse sentido a infecção por *H. pylori* é um grande problema de saúde pública tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento⁶.

O diagnóstico da infecção por *H. pylori* é realizado através de métodos distintos, o método invasivo e o não invasivo. O método invasivo utiliza-se de biópsias do tecido gástrico, que é coletado durante uma endoscopia, incluindo os testes histopatológicos, cultura do micro-organismo, teste da urease e testes moleculares. O diagnóstico pelo método não invasivo não necessita da realização de endoscopias e biópsias, por exemplo, o teste respiratório com Carbono¹³-ureia, o teste de antígeno fecal usando anticorpos monoclonais e a detecção de anticorpos contra *H. pylori* em amostras de soro, urina e orofaríngeas⁷.

A erradicação da *H. pylori* é importante para a redução de úlceras, redução da chance do desenvolvimento do linfoma MALT, podendo até reduzir o risco do desenvolvimento de câncer gástrico. As diretrizes para tratamento da infecção relatam que a melhor abordagem é alcançar o sucesso terapêutico na primeira tentativa, a fim de evitar a necessidade de um novo tratamento, reduzindo assim o custo da terapia, a ansiedade dos pacientes e a chance de desenvolver o aumento das cepas resistentes⁸.

O tratamento da infecção pela *H. pylori* normalmente é realizado com uma terapia de primeira linha que consiste na associação de um inibidor da bomba de prótons (IBP) mais dois diferentes antibióticos juntos, como a claritromicina e amoxicilina ou metronidazol, administrados concomitantemente ou sequencialmente, por períodos que variam de 7 a 14 dias. Esse tratamento é considerado pela Diretriz Clínica do *American College of Gastroenterology* (ACG) de 2017 como a primeira escolha de erradicação da bactéria⁹.

No entanto, nos últimos anos, *H. pylori* tem apresentado um aumento considerável nas taxas de resistência a medicamentos como a claritromicina. Esse aumento do perfil de resistência da bactéria tem gerado uma necessidade de desenvolvimento de novos tratamentos e novas escolhas de terapias com diferentes combinações de medicamentos⁸.

A terapia quádrupla, que consiste na combinação de um IBP com bismuto, tetraciclina e metronidazol por 10 a 14 dias pode ser considerada como primeira linha, no caso de pacientes que apresentam qualquer exposição anterior a macrolídeos ou que são alérgicos à penicilina⁹.

A claritromicina é um antibiótico pertencente à classe dos macrolídeos, que está entre os medicamentos recomendados nas terapias pelo Quarto Consenso Brasileiro Sobre a Infecção por *Helicobacter pylori*. Esse composto se assemelha a antibióticos como azitromicina e eritromicina. A ação sobre as bactérias acontece pela capacidade de fazer ligação com a subunidade ribossomal 50S, que tem como resultado a inibição da síntese de proteínas. A resistência a medicamentos da classe dos macrolídeos pode estar normalmente associada à metilação conduzida por ErmB do 23S rRNA, que vai ocasionar uma perda substancial na ligação das drogas ao micro-organismo¹⁰.

A amoxicilina é um antibiótico da classe dos β -lactâmicos que apresenta capacidade de causar lise na parede celular da bactéria levando a sua eliminação. Esse antibiótico foi criado a partir da adição de um grupo amino extra a uma penicilina, com o intuito de combater a resistência de diversas bactérias às penicilinas¹¹. A amoxicilina possui capacidade de se ligar a proteína de ligação a penicilinas, que é essencial para a realização da síntese da parede celular da bactéria. O anel β -lactâmico da amoxicilina é capaz de incluir um grupo acila ao domínio C-terminal da transpeptidase de ligação à penicilina, uma ligação irreversível impedindo a sintetização de peptidoglicano levando em último momento à lise e morte celular¹².

A resistência aos medicamentos da classe dos β -lactâmicos pode ocorrer devido à produção de β -lactamase, enzima produzida pelas bactérias, para que consiga escapar do efeito do composto.

Esse mecanismo é o mais comum gerador de resistência para bactérias susceptíveis à amoxicilina. Outro fator que pode favorecer a resistência são as modificações estruturais das proteínas ligadoras de penicilina, codificadas pelo gene *mecA*. Um terceiro mecanismo de resistência pelas bactérias aos β -lactâmicos está associado à diminuição da permeabilidade bacteriana ao medicamento, isso ocorre através de mutações e modificação nas porinas, proteínas que permitem a entrada de nutrientes e outros elementos para o interior da célula¹³.

O metronidazol é um medicamento antibiótico derivado da classe química dos nitroimidazol¹⁴ e atua inibindo a síntese do ácido nucléico. Possui a capacidade de se difundir no micro-organismo onde vai ocasionar uma perda da estrutura helicoidal do DNA da bactéria e quebrar a fita. Essa ação vai levar à morte celular. O metronidazol também apresenta ação citotóxica para as bactérias anaeróbias facultativas, como *H. pylori*, porém esse mecanismo de ação ainda não é totalmente compreendido¹⁵.

As tetraciclina são antibióticos muito utilizados no tratamento de uma grande variedade de infecções bacterianas. São capazes de realizar a inibição da síntese proteica do micro-organismo envolvendo ribossomos, que tem a função de traduzir um código de mRNA em proteínas funcionais para a bactéria. As tetraciclina são consideradas de amplo espectro. A resistência a esse antibiótico está associada ao mecanismo de resistência que consiste em diversos subtipos de bombas transmembranas, que são capazes de ejetar o composto de tetraciclina para fora das células bacterianas, prevenindo assim a morte celular¹⁶.

A levofloxacina é um medicamento antibiótico da classe das fluoroquinolonas, possui atividade de erradicação de bactérias gram-positivas e gram-negativas. Sua ação está associada à sua capacidade de promover a quebra das fitas de DNA do micro-organismo, processo que ocorre ao inibir a DNA-girase em organismos que possuem essa susceptibilidade^{17,18}.

Além dos mecanismos de resistência aos antibióticos, as elevadas taxas de resistência da *H. pylori* também estão relacionadas aos fatores de virulência. A presença de flagelos favorece a locomoção e a penetração da bactéria na mucosa do estômago. A produção da enzima urease neutraliza o pH do estômago, facilitando a sobrevivência em condições estomacais ácidas. A ilha de patogenidade *cag*, possui cerca de 31 genes responsáveis pela codificação de potentes fatores de virulência, entre eles o *cagA*, que é responsável por induzir a produção da proteína CagA. Essa proteína atua como um antígeno altamente imunogênico e induz uma superexpressão de citocinas, como: IL-8 e IL-1 β . Tal proteína é injetada na célula hospedeira, e isso induz alterações da fosforilação de tirosinas, nas vias de sinalização e transdução de sinal para o núcleo, o que resulta em alterações morfológicas e rearranjos do citoesqueleto^{19,20}.

Em 2017, a OMS identificou a *H. pylori* resistente à claritromicina como uma bactéria de alta prioridade para pesquisa e desenvolvimento de antibióticos²¹. Em função do exposto, o presente estudo teve como objetivo descrever o padrão de resistência da *H. pylori*

frente aos antibióticos utilizados em diferentes esquemas terapêuticos por meio de uma revisão da literatura.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa, cujo levantamento dos artigos científicos foi efetuado nas bases de dados *US National Library of Medicine* (PubMed), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Science Direct Elsevier* (Science Direct) e *Scientific Eletronic Library online* (SciELO).

Foram utilizados os seguintes termos combinados em inglês, juntamente com os operadores booleanos "AND" e "OR": "*Helicobacter pylori*" AND (antibiotic OR antimicrobial OR antibacterial OR anti-bacterial OR drug) AND (resistance OR resistant)", "*Helicobacter pylori*" AND (Drug Resistance)", "*Helicobacter pylori*" AND (Drug Resistance) AND (Amoxicillin)", "*Helicobacter pylori*" AND (Drug Resistance) AND (Clarithromycin)", "*Helicobacter pylori*" AND (Drug Resistance) AND (Tetracycline)", "*Helicobacter pylori*" AND (Drug Resistance) AND (Doxycycline)", "*Helicobacter pylori*" AND (Drug Resistance) AND (Metronidazole)", "*Helicobacter pylori*" AND (Drug Resistance) AND (Levofloxacin)" e "*Helicobacter pylori*" AND (Drug Resistance) AND (Furazolidone)".

Os critérios de inclusão definidos para a seleção dos artigos foram: estudos indexados aos referidos bancos de dados no período entre 2010 e 2020, publicados em português e inglês, disponíveis na íntegra com acesso livre e que abordassem a temática dessa revisão. Foram excluídos artigos que descrevessem a presença de mais de um agente infeccioso, revisões narrativas, integrativas e sistemáticas, estudos que analisavam terapias alternativas como, por exemplo, o uso de probióticos ou de plantas medicinais, além das terapias já recomendadas pelo Quarto Consenso Brasileiro sobre infecção por *Helicobacter pylori* e estudos cujo objetivo não era o perfil de resistência das terapias utilizadas.

O levantamento bibliográfico realizado nas bases de dados: PubMed, SciELO, Medline, Lilacs, Science direct, resultou em um total de 2.140 artigos. Inicialmente, com o auxílio da ferramenta StArt do Laboratório de Pesquisa em Engenharia de Software (LaPES), foi possível identificar que 1.173 artigos estavam duplicados e/ou triplicados e foram então excluídos do estudo. Em seguida, a partir da leitura dos títulos, 52 artigos foram selecionados de acordo com os critérios previamente descritos. Na sequência, a leitura dos resumos resultou em 16 artigos selecionados. Na etapa final, esses artigos foram lidos na íntegra, resultando em 7 artigos incluídos no estudo. Esse número de artigos foi incluído no estudo por atender os critérios de elegibilidade descrito previamente. A Figura 1 e a Tabela 1 descrevem o fluxograma de seleção e a relação dos artigos selecionados após leitura na íntegra, respectivamente.

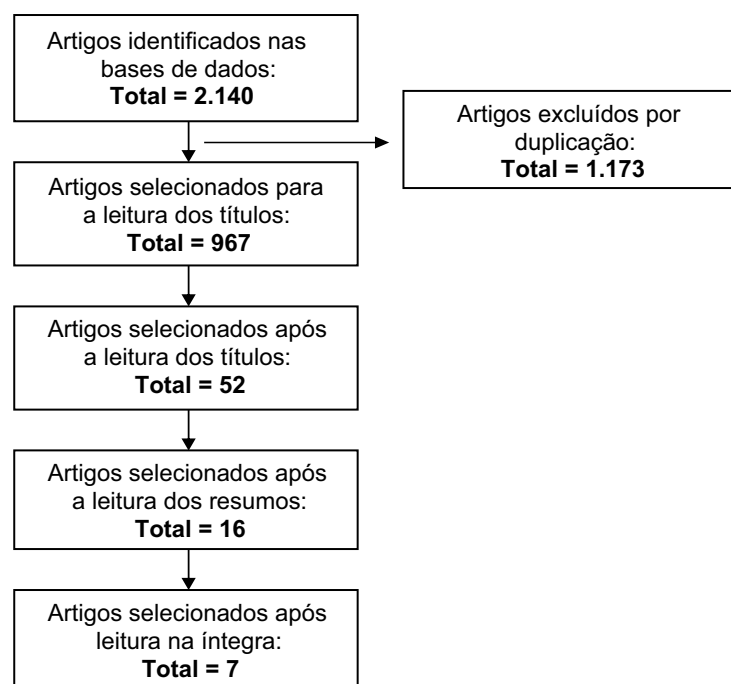


Figura 1: Fluxograma de seleção de artigos.

Tabela 1: Relação dos artigos selecionados após leitura na íntegra.

Títulos	Autores	Ano de Publicação
<i>Helicobacter pylori</i> antibiotic resistance in Brazil: clarithromycin is still a good option	Eisig et al. ²²	2011
<i>Helicobacter pylori</i> antimicrobial resistance rates in the central region of Portugal	Almeida et al. ²³	2014
Antimicrobial resistance of <i>Helicobacter pylori</i> strains to five antibiotics, including levofloxacin, in Northwestern Turkey	Caliskan et al. ²⁴	2015
Effect of IL-1 Polymorphisms, CYP2C19 Genotype and Antibiotic Resistance on <i>Helicobacter pylori</i> Eradication Comparing Between 10-day Sequential Therapy and 14-day Standard Triple Therapy with Four-Times-Daily-Dosing of Amoxicillin in Thailand: a Prospective Randomized Study	Phiphantpatthamaamphan et al. ²⁵	2016
Randomized Controlled Trial Shows that both 14-Day Hybrid and Bismuth Quadruple Therapies Cure Most Patients with <i>Helicobacter pylori</i> Infection in Populations with Moderate Antibiotic Resistance	Tsay et al. ²⁶	2017
Antibiotic resistance in <i>Helicobacter pylori</i> : A mutational analysis from a tertiary care hospital in Kashmir, India	Wani et al. ²⁷	2018
Antimicrobial resistance of <i>Helicobacter pylori</i> in Germany, 2015 to 2018	Bluemel et al. ²⁸	2020

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A caracterização dos resultados discutidos no estudo foi realizada de acordo com o número de pacientes, média de idade e o percentual de resistência da *H. pylori* aos antibióticos recomendados pelo Quarto Consenso Brasileiro Sobre a Infecção por *Helicobacter pylori* sendo eles, a claritromicina, amoxicilina, metronidazol, tetraciclina e levofloxacina. A média de idade dos pacientes foi de 48,1 anos de idade, variando entre 43,4 e 53,4 anos. O tamanho amostral apresentou uma variação entre 54 e 1.851 pacientes. A amostra total dos diferentes estudos foi de 2.809 pacientes.

Dentre os estudos selecionados, 100% avaliaram a resistência à claritromicina, 85,7% avaliaram a resistência da bactéria ao metronidazol, 71,4% dos estudos avaliaram a resistência à tetraciclina e levofloxacina e 42,8% avaliaram a resistência à

amoxicilina. Todos os estudos citados avaliaram a resistência aos antibióticos individualmente.

O percentual de resistência da *H. pylori* à claritromicina variou entre 8,0% e 50,0% com uma média de 29,0% de resistência. A amoxicilina apresentou uma variação entre 0,6% e 1,3% com uma média de 0,9% de resistência. Para o metronidazol a variação foi de 25,0% a 81,6% com uma média de 53,3%. Em relação à tetraciclina verificou-se uma variação de 0,6% e 2,5% com média de 1,5%. A levofloxacina apresentou uma variação de 13,4% a 33,9% com uma média de 23,6% de resistência. Essa expressiva variação do percentual entre os estudos está intimamente relacionada à localização geográfica, podendo variar de uma região para outra a utilização dos antibióticos e também ao tamanho da amostra, tendo números distintos de pacientes inclusos, conforme a Tabela 2.

Tabela 2: Característica dos artigos e a resistência da *Helicobacter pylori*.

Autores	Pacientes incluídos nos estudos	Média de idades	Resistência à claritromicina (%)	Resistência à amoxicilina (%)	Resistência à metronidazol (%)	Resistência à tetraciclina (%)	Resistência à levofloxacina (%)
Eisig et al. ²²	54	46,6	8,0	0,0	51,0	0,0	23,0
Almeida et al. ²³	180	43,4	50,0	0,6	34,4	0,6	33,9
Caliskan et al. ²⁴	98	46,0	36,7	-	35,5	-	29,5
Phiphantpatthamaamphan et al. ²⁵	100	51,1	14,8	-	45,0	-	24,1
Tsay et al. ²⁶	330	53,4	16,7	1,3	25,0	0,0	-
Wani et al. ²⁷	196	ND	45,0	-	81,6	0,0	-
Bluemel et al. ²⁸	1.851	ND	11,3	-	-	2,5	13,4

* (-) Medicamento que não foi avaliado no estudo citado; ** (ND) Não declarado a média de idades.

Cada um dos estudos encontrados nas principais bases de dados avaliaram a resistência de *H. pylori* a alguns antibióticos, os medicamentos citados nos diferentes estudos permitiram observar perfil de resistência à amoxicilina, claritromicina, metronidazol, tetraciclina e levofloxacina.

Dos autores citados nesse estudo foi possível observar que todos avaliaram presença de resistência da bactéria à claritromicina com variação de percentual entre 8% e 50%. O estudo realizado por Almeida et al.²³ foi o que apresentou a resistência mais elevada à claritromicina com 50%. Os autores do estudo incluíram 180 pacientes e avaliaram a resistência primária, aquela onde o paciente já possui a bactéria com a resistência sem nunca ter feito um tratamento anteriormente e a resistência secundária, onde os

pacientes já haviam passado por tratamentos com antibióticos ineficazes anteriormente e observaram que o grupo que haviam sido expostos a algum tipo de tratamento antimicrobiano, a resistência foi mais elevada quando comparados ao grupo que não havia usado esse tipo de medicação antes. Para os autores essa alta taxa de resistência ocorre devido à exposição a tratamentos de erradicação anteriores.

No estudo de Eisig et al.²², não foi encontrado um perfil de resistência à amoxicilina e os autores afirmam a eficácia na erradicação da infecção com o uso do antibiótico. A resistência à amoxicilina também foi avaliada por Almeida et al.²³, que observaram que a taxa de resistência foi de 0,6%. A maior taxa de resistência à amoxicilina identificada

na presente revisão foi observada por Tsay et al.²⁶, com percentual de 1,3%.

A resistência ao metronidazol dos diferentes estudos variou entre 25% e 81,6%. Wani et al.²⁷, observaram o percentual de resistência mais alto (81,6%), quando comparado aos demais estudos dessa revisão. As taxas de resistência elevadas apresentadas no estudo podem estar associadas ao uso indiscriminado dos medicamentos. Os autores consideram que os regimes terapêuticos contendo metronidazol não devem ser prescritos sem uma análise prévia de resistência, pois sua utilização em cepas já resistentes não proporciona a erradicação do micro-organismo, podendo aumentar a recorrência da infecção.

O perfil de resistência da tetraciclina observado foi de 0,6% e 2,5%. A maior resistência observada nessa revisão foi no estudo realizado por Bluemel et al.²⁸, feito na Alemanha entre os anos de 2015 e 2018, os autores coletaram amostras de tecido gástrico de 1.851 pacientes incluídos no estudo. Alguns dos pacientes selecionados para o estudo relataram que em algum momento da vida receberam tratamento com antibióticos para infecções não relacionadas à *H. pylori* (n = 86), porém, 1.365 pacientes incluídos no estudo não relataram a utilização de antibióticos para o tratamento de qualquer outra infecção.

Bluemel et al.²⁸, observaram que as resistências primárias apresentam taxa de 2,5% de resistência à tetraciclina. Para os autores a resistência à tetraciclina foi muito baixa podendo ser utilizada em associação a outros medicamentos para erradicação de *H. pylori* na Alemanha, região onde foi realizado o estudo.

Phiphatpatthamaamphan et al.²⁵ incluíram 100 pacientes com gastrite infectados com *H. pylori*, os pacientes foram randomizados para receber terapia tripla sequencial de 10 dias e terapia tripla de primeira linha de 14 dias. Os autores observaram que para os medicamentos da terapia tripla a bactéria apresentava resistência de 45,0% ao metronidazol, 14,8% à claritromicina e 24,1% a levofloxacina. No entanto, mesmo com esses percentuais de resistência, a terapia tripla sequencial de 10 dias apresentou maior erradicação da infecção do que a terapia tripla de primeira linha. Os autores sugerem que essa terapia sequencial pode ser usada como terapia de primeira linha, visto que é altamente eficaz para a erradicação de *H. pylori*, independentemente dos efeitos da resistência à claritromicina e resistência dupla à claritromicina e levofloxacina.

Cinco dos estudos apresentados nessa revisão avaliaram o perfil de resistência da *H. pylori* à levofloxacina. A resistência a esse medicamento variou entre 13,4% e 33,9%. Almeida et al.²³, conduziram um estudo em Portugal com o intuito de avaliar a resistência da bactéria a diferentes antibióticos e

relataram a maior taxa de resistência à levofloxacina, com percentual máximo de 33,9%.

Caliskan et al.²⁴, em um estudo que avaliou a resistência de *H. pylori* à antibióticos no noroeste da Turquia, conseguiram isolar um total de 98 cepas todas sensíveis a amoxicilina e a tetraciclina. Das cepas isoladas, foi possível observar um perfil de resistência de 29,5% à levofloxacina. Para os autores a utilização de levofloxacina como terapia para erradicação de *H. pylori* não é uma escolha segura e eficiente na Turquia, uma vez que a região apresenta taxas elevadas de resistência a esse medicamento.

O aumento das taxas de resistência das cepas de *H. pylori* e da incidência da infecção tem gerado uma urgente necessidade de busca por terapias alternativas que possam substituir ou auxiliar as terapias convencionais de primeira escolha, evitando assim o desenvolvimento de novas cepas resistentes aos antibióticos. Algumas terapias alternativas também estão sendo estudadas com o intuito de reduzir os efeitos colaterais que possam ser causados pelo uso de alguns antibióticos. Na literatura há estudos que sugerem como novos integrantes ao tratamento da infecção por *H. pylori* a utilização de probióticos, bismuto, vitaminas e outras compostos fitoterápicos.

O estudo realizado por Shi et al.²⁹, demonstrou que a utilização de probióticos juntamente com a medicação escolhida para terapia para infecção por *H. pylori*, melhoraram a taxa de erradicação e reduziram os efeitos colaterais durante a administração da terapia. Esse aumento da taxa de erradicação foi expressivamente melhor quando associados a um regime de terapia quádrupla incluindo a utilização de bismuto, para facilitar a adesão ao tratamento dos pacientes, aliviando os efeitos colaterais devido ao uso dos antibióticos. Os autores observaram melhora nos efeitos de erradicação quando utilizado os probióticos antes e durante o tratamento ou quando utilizados por mais de duas semanas.

Poonyam et al.³⁰, realizaram um estudo onde incluíram 100 pacientes infectados com *H. pylori*. Os pacientes foram randomizados para receber uma terapia quádrupla contendo IBP-bismuto em altas doses por 14 dias com ou sem suplemento de probióticos. Os autores observaram que a resistência aos antibióticos foi de 15,6% para claritromicina e 34,1% para o metronidazol.

Poonyam et al.³⁰, afirmam que o regime de 14 dias com probióticos pode fornecer 100% de erradicação de cepas resistentes à claritromicina, ao metronidazol ou grupo de resistência à terapia dupla de claritromicina e metronidazol. Os resultados do estudo demonstraram que os pacientes que receberam a terapia contendo probióticos apresentaram menos efeitos colaterais resultantes da terapia de antibióticos para erradicação das bactérias. Os autores sugerem que a administração

de uma terapia quádrupla com IBP-bismuto por 14 dias mais a adição de probióticos pode melhorar a taxa de cura para a infecção por *H. pylori*, assim, a inclusão de bismuto e probióticos devem ser consideradas como tratamento de primeira linha.

Os resultados dos estudos analisados demonstraram que há uma ampla resistência da *H. pylori* aos antibióticos utilizados nos diferentes esquemas terapêuticos. Essa resistência ocorre devido à utilização inadequada dos antibióticos, combinado à falta de diagnósticos precisos e a não adesão ao tratamento. A exposição das cepas de *H. pylori* a doses de medicamentos que não são suficientes para sua erradicação, ocasionam então uma resistência a esses medicamentos e tornam cada vez mais difícil o tratamento com monoterapias.

Assim, há a necessidade do investimento e desenvolvimento de políticas sanitárias e orientações para a população. O diagnóstico imediato da infecção e a adesão ao tratamento dos pacientes. Além da necessidade de desenvolver novas terapias como a associação de diferentes classes de medicamentos em terapias triplas ou quádruplas ou até mesmo a inserção de medicação alternativa que apresente uma capacidade de erradicação maior nessas cepas.

Portanto, com esse estudo foi possível perceber a importância da implementação de políticas de incentivo à redução do consumo de antibióticos. O desenvolvimento de novos tratamentos poderá contribuir para a redução dos níveis de resistência da *H. pylori* aos antibióticos utilizados nos diferentes esquemas terapêuticos.

REFERÊNCIAS

- Goh KL, Chan WK, Shiota S, Yamaoka Y. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and public health implications. *Helicobacter*. 2011;16(Suppl 1):1-9.
- Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420-9.
- Ceylan A, Kirimi E, Tuncer O, Türkdoğan K, Ariyucu S, Ceylan N. Prevalence of *Helicobacter pylori* in children and their family members in a district in Turkey. *J Health Popul Nutr*. 2007;25(4):422-7.
- Zamani M, Vahedi A, Maghdouri Z, Shokri-Shirvani J. Role of food in environmental transmission of *Helicobacter pylori*. *Caspian J Intern Med*. 2017;8(3):146-52.
- Kamogawa-Schifter Y, Yamaoka Y, Uchida T, Beer A, Tribi B, Schöniger-Hekele M, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* and its CagA subtypes in gastric cancer and duodenal ulcer at an Austrian tertiary referral center over 25 years. *PLoS One*. 2018;13(5):e0197695.
- Quintairos MQ, Sá LL, Sousa GM, Frazão HAA, Brito APSO, Garcia HCR. Doenças relacionadas à infecção pelo *Helicobacter pylori*: revisão sistemática. *Para Res Med J*. 2020;4:e30.
- Coelho LGV, Marinho JR, Genta R, Ribeiro LT, Passos MCF, Zaterka S, et al. IVth Brazilian consensus conference on *Helicobacter pylori* infection. *Arq Gastroenterol*. 2018;55(2):97-121.
- Saleem N, Howden CW. Update on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2020;18(3):476-87.
- Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(2):212-39.
- Patel PH, Hashmi MF. *Macrolides* [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 16 maio 2023 [citado em 17 jul 2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551495/>.
- Akhavan BJ, Khanna NR, Vijhani P. *Amoxicillin*. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2021.
- Huttner A, Bielicki J, Clements MN, Frimodt-Møller N, Muller AE, Paccaud JP, et al. Oral amoxicillin and amoxicillin-clavulanic acid: properties, indications and usage. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(7):871-9.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). *Antimicrobianos – bases teóricas e uso clínico*. Brasília (DF): Anvisa; 2022.
- Dingsdag SA, Hunter N. Metronidazole: an update on metabolism, structure–cytotoxicity and resistance mechanisms. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(2):265-79.
- Weir CB. *Metronidazole* [Internet]. Treasure Island: StatPearls; 26 jun 2023 [citado em 17 jul 2023]. Disponível em: <https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/25091#:~:text=therapy%20with%20metronidazole,-,Indications,cytotoxic%20to%20facultative%20anaerobic%20microorganisms>.
- Shutter MC, Akhondi H. *Tetracycline* [Internet]. Treasure Island: StatPearls; 4 jul 2022 [citado em 17 jul 2023]. Disponível em: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549905/#:~:text=Tetracyclines%20\(tetracycline%2C%20doxycycline%2C%20minocycline,considered%20to%20be%20broad%20spectrum](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549905/#:~:text=Tetracyclines%20(tetracycline%2C%20doxycycline%2C%20minocycline,considered%20to%20be%20broad%20spectrum).
- Fish DN, Chow AT. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. *Clin Pharmacokinet*. 1997;32(2):101-19.
- Podder V, Sadiq NM. *Levofloxacin* [Internet]. Treasure Island: StatPearls; 23 set 2022 [citado em 17 jul 2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545180/#:~:text=Levofloxacin%20is%20a%20bactericidal%20antibiotic,the%20relaxation%20of%20supercoiled%20DNA>.
- Vianna JS, Ramis IB, Ramos DF, Von Groll A, Silva PEA. Drug resistance in *Helicobacter pylori*. *Arq Gastroenterol*. 2016;53(4):215-23.
- Rodrigues JA, Campos NAP, Santos BB, Landim AFP, Pontes JC, Silva LLL, et al. Genes de virulência em *Helicobacter pylori*: componentes

- estruturais e métodos de detecção. *Saude & Ciencia em Ação*. 2017;3(2):10-22.
21. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(3):318-27.
 22. Eisig JN, Silva FM, Barbuti RC, Navarro-Rodriguez T, Moraes-Filho JPP, Pedrazzoli J Jr. Helicobacter pylori antibiotic resistance in Brazil: clarithromycin is still a good option. *Arq Gastroenterol*. 2011;48(4):261-4.
 23. Almeida N, Romãozinho JM, Donato MM, Luxo C, Cardoso O, Cipriano MA, et al. Helicobacter pylori antimicrobial resistance rates in the central region of Portugal. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(11):1127-33.
 24. Caliskan R, Tokman HB, Erzin Y, Saribas S, Yuksel P, Bolek BK, et al. Antimicrobial resistance of Helicobacter pylori strains to five antibiotics, including levofloxacin, in Northwestern Turkey. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015;48(3):278-84.
 25. Phiphatpatthamaamphan K, Vilaichone R, Siramolpiwat S, Tangaroonsanti A, Chonprasertsuk S, Bhanthumkomol P, et al. Effect of IL-1 polymorphisms, CYP2C19 genotype and antibiotic resistance on Helicobacter pylori eradication comparing between 10-day sequential therapy and 14-day standard triple therapy with four-times-daily-dosing of amoxicillin in Thailand: a prospective randomized study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(4):1903-7.
 26. Tsay FW, Wu DC, Yu HC, Kao SS, Lin KH, Cheng JS, et al. A randomized controlled trial shows that both 14-day hybrid and bismuth quadruple therapies cure most patients with Helicobacter pylori infection in populations with moderate antibiotic resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(11):e00140-17.
 27. Wani FA, Bashir G, Khan MA, Zargar SA, Rasool Z, Qadri Q. Antibiotic resistance in Helicobacter pylori: a mutational analysis from a tertiary care hospital in Kashmir, India. *Indian J Med Microbiol*. 2018;36(2):265-72.
 28. Bluemel B, Goelz H, Goldmann B, Gröger J, Hamel H, Loley K, et al. Antimicrobial resistance of Helicobacter pylori in Germany, 2015 to 2018. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(2):235-9.
 29. Shi X, Zhang J, Mo L, Shi J, Qin M, Huang X. Efficacy and safety of probiotics in eradicating Helicobacter pylori: a network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(15):e15180.
 30. Poonyam P, Chotivitayatarakorn P, Vilaichone RK. High effective of 14-day high-dose PPI- bismuth-containing quadruple therapy with probiotics supplement for Helicobacter pylori eradication: a double blinded-randomized placebo-controlled study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019;20(9):2859-64.

Recebido: 04 jul, 2022

Aceito: 13 mar, 2023

EVALUATION OF TERMINAL CLEANING USING ATP METHODOLOGY: COMPARISON OF BLEACH AND QUATERNARY AMMONIUM COMPOUND PLUS BIGUANIDE

Paola Cristini Gama Silva^{1,2,3} , Caroline Deutschendorf³ ,
Thiago Costa Lisboa^{3,4,5,6} , Cristófer Farias da Silva^{1,3,4} 

Abstract

Distinct protocols can be used to clean the hospital environment. This study used the ATP tool to evaluate cleaning protocols composed of either a quaternary ammonium compound plus biguanide (QACB) or bleach only. No statistical difference was found ($p = 0.450$) between QACB and bleach protocols, both being effective in hospital ward cleaning. So, it is possible to conclude that the use of QACB or bleach protocols ensures appropriate cleaning in health care, promoting a safe environment for patient use.

Keywords: ATP; Environmental cleaning; Environmental cleanliness assessment; Hospital environment; Room decontamination

Clin Biomed Res. 2023;43(2):209-212

1 Programa de Residência em Controle de Infecção Hospitalar, Residência Integrada Multiprofissional em Saúde, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil.

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

3 Comissão de Controle de Infecção Hospitalar, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil.

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

5 Departamento de Medicina Intensiva, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil.

6 Instituto de Pesquisa HCOR. São Paulo, SP, Brasil.

Corresponding author:

Cristófer Farias da Silva
far.cristofer@gmail.com
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350
90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.

INTRODUCTION

Environment cleaning is a relevant process for infection prevention in health institutions. Cleaning is defined as the removal of visible soil by the mechanical action of water and/or detergents^{1,2}, which may be followed by a disinfectant product to reduce the risk of environmental contamination.

Currently, many products with different use processes are found in health institutions. Quaternary ammonium compounds (QAC) and sodium hypochlorite (bleach) solutions are frequently used in the hospital cleaning process³. QAC has cleaning and disinfection properties, completing the cleaning process in one step, but bleach has only disinfection properties, which brings a necessity of a cleaning step before bleach use. Differences in cleaning protocols, mainly in products and techniques, may affect the quality of environmental cleaning, which must be measured using quality control tools such as adenosine triphosphate (ATP) bioluminescence devices⁴. ATP is the primary energy source for enzymatic reactions in living beings, including the bioluminescence reaction mediated by the luciferase enzyme, which provides light, measured in Relative Light Units (RLU) directly proportional to the amount of ATP used⁵.

Since there is a possibility of different results due to different cleaning protocols, the goal of this study was to compare quaternary ammonium compound plus biguanide (QACB) versus bleach protocols for environmental cleaning of hospital wards, using the ATP tool.

METHODS

We designed a retrospective study, comparing two protocols for hospital environment cleaning in a tertiary university hospital in southern Brazil. For the aims of this study, terminal cleaning consists of the complete cleaning of the patient's environment after the patient's discharge. Wards cleaning routine is performed using one of the following established protocols: 1) one-step protocol, which adopts only QACB 0.5%; or 2) two steps protocol using multipurpose detergent, followed by rinsing, drying, and disinfection with hypochlorite solution 0.1% (bleach).

The protocol's choice is determined by an institutional algorithm based on local epidemiology – hospital beds that patients had *Clostridioides difficile* identified undergo terminal cleaning with the bleach protocol, and the others were cleaned with QACB protocol. Both processes were evaluated by visual inspection and the ATP tool on high-touch surfaces. Terminal cleaning and evaluation are performed by different teams, and ATP measurement is done by random surface sampling, without prior notice to the cleaning staff. For this study, data were collected by convenience sampling from a routine database for terminal cleaning quality control, carried out between January 2019 and December 2021. Data were excluded if they: i) included bathroom cleaning, ii) presented RLU values > 1000, or iii) were incomplete. All surfaces that met the inclusion criteria were included in the statistical analysis. The surfaces were categorized according to the original classification of the institution's cleaning service. The cleaning process was considered approved if RLU values were ≤ 100 and this categorical data was used for cleaning approval rate analysis. To compare the outcomes by RLU between bleach and QACB, the samples were paired according to surface type, hospital unit, and operator. Descriptive and analytical statistics were performed using the PSAW Statistics Version 18® software. We performed the Mann-Whitney U-test for independent samples and Pearson's Chi-Square

test for median RLU values comparison, at a two-sided significance level of 0.05. Test power was calculated afterward, using the PSS Health tool, available online⁶.

RESULTS

During the period of the study, 331 registers of terminal cleaning met the inclusion criteria and were included in the data analysis (bleach N = 166; QACB N = 165). We found a cleaning process approval rate of 82.5% for bleach and 86.1% for QACB, with no significant difference ($p = 0.450$) (Table 1), and test power of 11.4% for the sample number obtained. In the RLU median ATP values analysis, the assay was 29.5 for bleach and 25.0 for QACB, ranging from 1-790 and 1-454, respectively, without statistical difference in the comparison among sanitizers ($p = 0.111$) (Figure 1). We normalized data by the natural logarithm transformation. We performed a parametric analysis, and there was no significant difference in results, which reinforces data confidence. The biggest median value for RLU (49) was found in bed rails disinfected with bleach, as done per surface analysis. On other hand, the lowest median value of RLU (15) was found in headboards, also disinfected with bleach.

Table 1: The approval rate of hospital ward cleaning using distinct processes.

Surface	Rate of approval (%)		
	Bleach	QACB*	<i>p</i>
<i>Total</i>	82.5 (N = 166)	86.1 (N = 165)	0.450
Overbed table	84.4 (N = 45)	86.7 (N = 45)	
Headboard/Footboard	83.9 (N = 31)	83.9 (N = 31)	
Bed rails	77.3 (N = 22)	87.0 (N = 23)	
Bed control	90.0 (N = 20)	90.0 (N = 20)	
Mattress	83.3 (N = 12)	91.7 (N = 12)	
Bedside table	80.0 (N = 10)	88.9 (N = 9)	
Others**	76.9 (N = 26)	80.0 (N = 25)	

*QACB: Quaternary ammonium compound plus biguanide; **N° of surfaces tested for each disinfectant (bleach/QACB): bed curtain (n = 8/8), cabinet (n = 5/4), armchair (n = 5/5), bedside lamp (n = 3/3), light switch (n = 2/2) alcohol dispenser (n = 2/2), sink (n = 1/1).

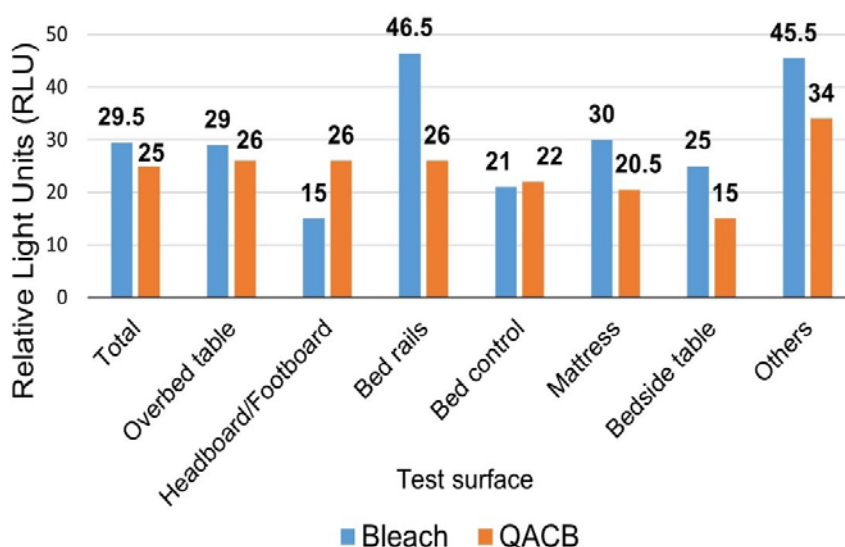


Figure 1: Comparison of relative light units (RLU) medians between bleach and quaternary ammonium compound plus biguanide (QACB) on the surfaces analyzed in the study.

DISCUSSION

In this study, we compared QACB versus bleach protocols for environmental cleaning of hospital wards using the ATP bioluminescence methodology and measured the approval rate of cleaning processes per protocol. No statistical difference was found ($p = 0.450$) between the bleach and QACB cleaning processes. Furthermore, the approval rate of cleaning processes, i.e., ATP values ≤ 100 , were predominantly within the cut-off established for this study and showed similar results in both protocols.

Many factors influence ATP results as distinct cleaning protocols², surface's nature and complexity⁷, and even ATP tool brand⁸, that promote a considerable difficulty in comparing ours and literature published results. Despite these issues, usual cut-off points of 250 or 100 RLU are used in various studies and have good acceptance for defining a clean and safe environment^{9,10}. Smith et al.⁹ found an approval rate of 52% using 250 LRU as a cut-off. We use a 100 RLU cut-off point for approval of the cleaning process. We adopted a rigorous cut-off and yet we have achieved a satisfactory environmental cleanup approval rate for both protocols. The obtained results must be related to quality processes linked to the institutional environmental cleaning guide: cleaning team training, continued supervision with systematic ATP testing, feedback of results to the cleaning team, and quality control of chemical products¹¹. We consider that simple but rigorous and systematic management of basic cleaning

principles is the main contributor to achieving good results such as found in our study.

When comparing QACB and bleach protocols results on each surface we did not identify a difference. Bed rails showed the main discordance of results within distinct protocols used, for both statistical analyses used, being a 9.7% approval rate difference and 20.5 RLU median difference. We mainly attribute this discordance to the structural complexity of the surface and material composition of the bed rails, factors that impact directly hospital bed rail cleaning, as shown by Boyle et al.⁷ in a previous review. This characteristic potentially interferes with the cleaning process and promotes certain variability in ATP results. Although identified an apparent difference in results for QACB and bleach protocols in bed rails cleaning, the overall cleaning result was not affected, since both protocols showed results within the established cut-off point for this surface.

This study has some limitations. It is a single-centered retrospective and not controlled, which may be subjected to bias, such as register inconsistencies and cleaning process variability. The restricted number of samples was insufficient for statistical analysis per surface type and diminished the power of the analysis. We did not assess the microbiological contamination of surfaces, which could contribute to a better understanding of environmental cleanliness. Despite the limitations, our study showed a glimpse of the actual practice of hospital cleaning in the institution, indicating a satisfactory environmental cleaning and no difference in the use of distinct products, QACB or

bleach. So, it is possible to conclude that the use of QACB or bleach protocols promote a clean and safe environment. Considering the differences in the spectrum of action of both products, further studies are necessary to analyze the interchangeability between the cleaning protocols according to the expected microbiological contamination.

Acknowledgments

The authors thank the hospital's cleaning service for providing the database used in this study.

Ethics and other permissions

The study was approved by the Institutional Research Ethics Committee, under registration CAAE 53036721.4.0000.5327.

REFERENCES

1. Rutala WA, Weber DJ; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *Guideline for disinfection and sterilization in healthcare facilities, 2008* [Internet]. Atlanta: CDC; 2008 [cited 2022 Sep 26]. Available from: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/disinfection/index.html>
2. Dancer SJ, Kramer A. Four steps to clean hospitals: LOOK, PLAN, CLEAN and DRY. *J Hosp Infect.* 2019;103(1):e1-8.
3. Anderson DJ, Chen LF, Weber DJ, Moehring RW, Lewis SS, Triplett PF, et al. Enhanced terminal room disinfection and acquisition and infection caused by multidrug-resistant organisms and *Clostridium difficile* (the Benefits of Enhanced Terminal Room Disinfection study): a cluster-randomised, multicentre, crossover study. *Lancet.* 2017;389(10071):805-14.
4. Mulvey D, Redding P, Robertson C, Woodall C, Kingsmore P, Bedwell D, et al. Finding a benchmark for monitoring hospital cleanliness. *J Hosp Infect.* 2011;77(1):25-30.
5. Amodio E, Dino C. Use of ATP bioluminescence for assessing the cleanliness of hospital surfaces: a review of the published literature (1990–2012). *J Infect Public Health.* 2014;7(2):92-8.
6. Borges RB, Mancuso ACB, Camey SA, Leotti VB, Hirakata VN, Azambuja GS, et al. Power and Sample Size for Health Researchers: uma ferramenta para cálculo de tamanho amostral e poder do teste voltado a pesquisadores da área da saúde. *Clin Biomed Res.* 2021;40(4):247-53.
7. Boyle MA, Kearney A, Carling PC, Humphreys H. 'Off the rails': hospital bed rail design, contamination, and the evaluation of their microbial ecology. *J Hosp Infect.* 2019;103(1):e16-22.
8. Assadian O, Harbarth S, Vos M, Knobloch JK, Asensio A, Widmer AF. Practical recommendations for routine cleaning and disinfection procedures in healthcare institutions: a narrative review. *J Hosp Infect.* 2021;113:104-14.
9. Smith PW, Sayles H, Hewlett A, Cavalieri RJ, Gibbs SG, Rupp ME. A study of three methods for assessment of hospital environmental cleaning. *Healthc Infect.* 2013;18(2):80-5.
10. Deshpande A, Dunn AN, Fox J, Cadnum JL, Mana TSC, Jencson A, et al. Monitoring the effectiveness of daily cleaning practices in an intensive care unit (ICU) setting using an adenosine triphosphate (ATP) bioluminescence assay. *Am J Infect Control.* 2020;48(7):757-60.
11. Doll M, Stevens M, Bearman G. Environmental cleaning and disinfection of patient areas. *Int J Infect Dis.* 2018;67:52-7.

Received: 16 jan, 2023

Accepted: 24 mar, 2023

AORTO-ENTERIC FISTULA: A CASE REPORT

Ricardo Henrique Bilycz Corrêa¹ , Mateus Torres Avelar de Lima¹ ,
Eduardo Neumann Tavares¹ , Franco Andreas Scola¹ ,
Mariana Mendes Knabben¹ 

ABSTRACT

A case report focused on imaging aspects of an aorto-enteric fistula (AEF) in a 39-year-old patient with a recent diagnosis of classic Hodgkin Lymphoma with multiple enlarged retroperitoneal lymph nodes. AEF is a pathologic communication between the aortic lumen and any portion of the gastrointestinal tract. Without prompt intervention, the associated mortality approaches 100%. Early clinical suspicion is essential for a successful outcome and the role of imaging is fundamental to diagnose it. Owing to its widespread availability, short acquisition time, and high resolution, CT with intravenous contrast has become the first-line modality for imaging evaluation of suspected aorto-enteric fistula.

Keywords: *Aorto-enteric fistula; Aorto-duodenal fistula; Duodenal fistula*

CASE PRESENTATION

A 39-year-old patient that had a recent diagnosis of classic Hodgkin Lymphoma with multiple enlarged retroperitoneal lymph nodes, yet to be staged, was admitted to the hospital with intense back pain and large volume hematemesis¹. At first assessment, the patient was medicated, stabilized and submitted to esophagogastroduodenoscopy (EGD), which did not show active bleeding. After a few hours, the patient had another episode of large volume hematemesis with subsequent hemorrhagic shock. Due to the absence of active bleeding at the EGD and to the presence of enlarged and suspicious lymph nodes near the second and third portions of the duodenum, as shown in prior abdominal computed tomography (CT) scan (Figure 1a), the gastroenterology staff recommended a CT angiography to investigate the bleeding site. The exam showed retroperitoneal heterogeneous collection with gas bubbles around the aorta and contrast leakage from infrarenal aorta into the third duodenum portion (Figures 1b and 1c), findings diagnostic for aorto-duodenal fistula. Then, the patient was sent to the hemodynamics department for endovascular repair, which confirmed active bleeding originated from the infrarenal aorta and was successfully corrected with stent insertion and angioplasty (Figures 2a, 2b and 2c).

Clin Biomed Res. 2023;43(2):213-215

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

Corresponding author:

Ricardo Henrique Bilycz Corrêa
ricardocorrea10@gmail.com
Serviço de Radiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350
90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.

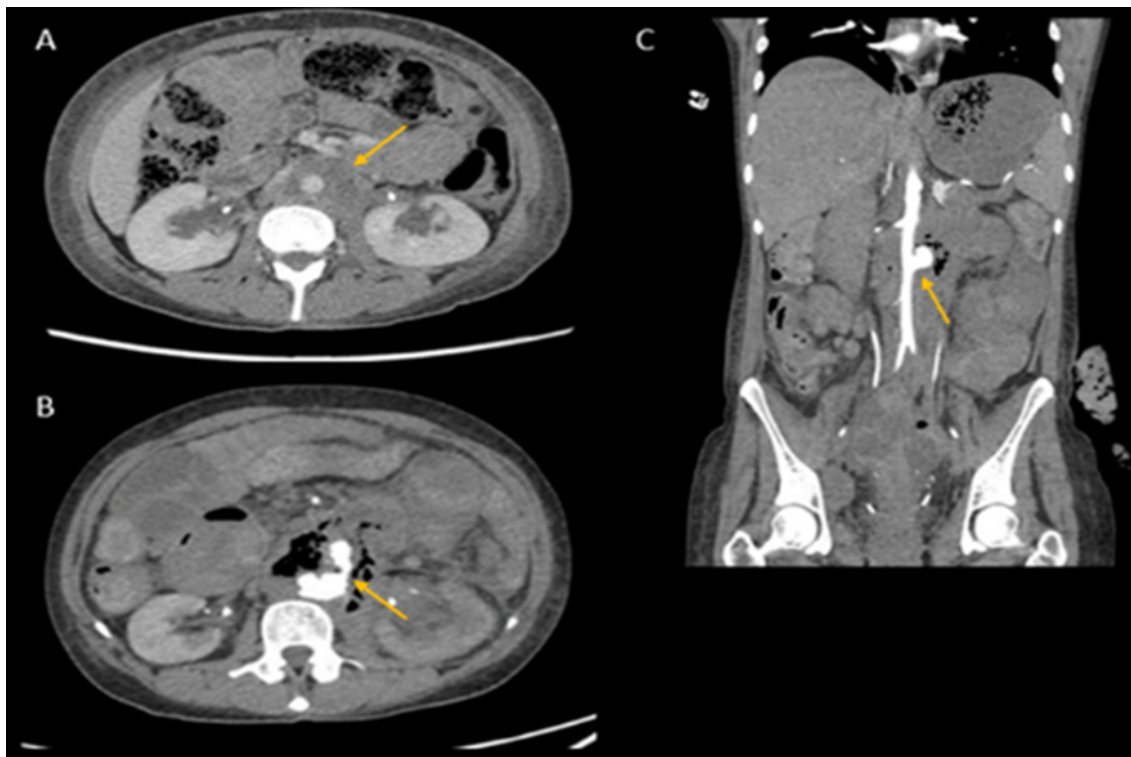


Figure 1: A: venous phase of CT with intravenous contrast a few months before the admission to the hospital shows large and necrotic periaortic lymph nodes (arrow); B and C: axial and coronal contrast enhanced CT views show gas bubbles around the aorta and contrast leakage (arrow) from infrarenal aorta into the third duodenum portion, findings that are diagnostic for aorta-duodenal fistula.

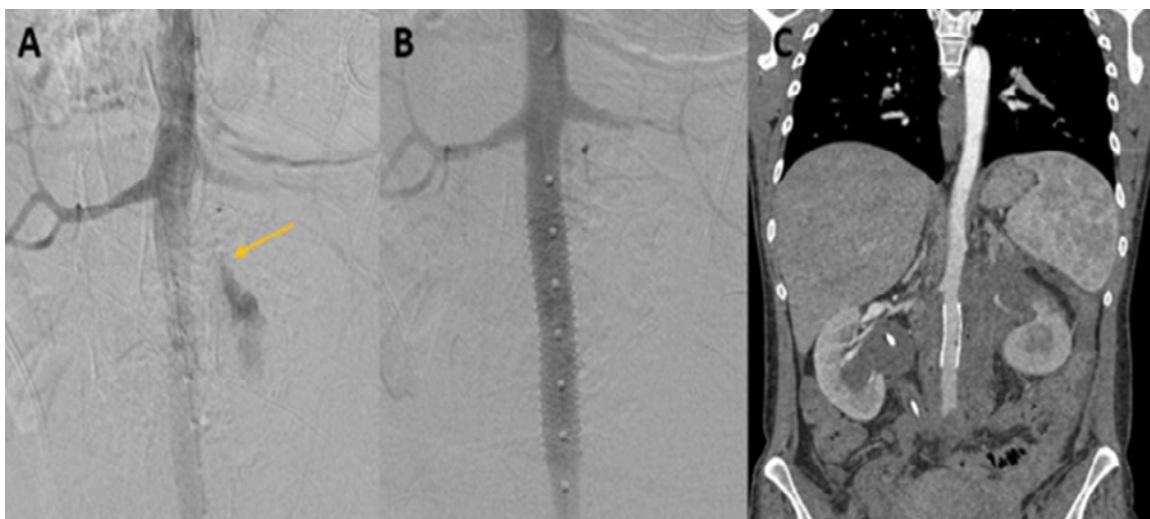


Figure 2: A: Angiography shows active bleeding (arrow) in the infrarenal aorta; B and C: Endovascular repair and control intravenous contrast CT four months after.

DISCUSSION

Aorto-enteric fistula (AEF) consists of a pathologic communication between the aortic lumen and any portion of the gastrointestinal tract². Without prompt intervention, the associated mortality approaches 100%³. The main clinical signs are abdominal pain and an intermittent herald hemorrhage, resulting from repeated tamponaded of the fistula by thrombus formation⁴.

Aorto-enteric fistula may be primary or secondary: primary aorto-enteric fistula (PAEF) occurs in patients with no previous aortic surgery or trauma², as in our case; secondary AEF occurs as a complication of aortic reconstructive surgery, being far more common than primary ones. Both categories, however, are relatively rare, with an incidence of 0.02–0.07% for primary and of 1% for secondary fistulas^{2,3}.

PAEF are almost always related to a pre-existing aortic aneurysm². Nevertheless, other less common causes can be encountered, like inflammatory or infectious aortitis, actinic lesions, foreign bodies, and abdominal tumors⁵. The duodenum, especially

its third and fourth portions, is the most common site of fistula, representing 80% of the AEF, involving the third portion in two-thirds of cases^{5,6}.

Early clinical suspicion is essential for a successful outcome^{1,4}. As our patient had no prior history of surgical intervention nor aortic aneurysm, the bleeding was initially investigated by an EGD, to rule out other causes of upper GI bleeding. However, the absence of active bleeding at the EGD does not rule out an aorto-duodenal fistula⁴. Moreover, the length of the endoscope does not allow the visualization of the distal duodenum, where the fistula was located.

Owing to its widespread availability, short acquisition time, and high resolution, CT with intravenous contrast has become the first-line modality for imaging evaluation of suspected aorto-enteric fistula³. The signs that strongly suggest a PAEF are the loss of continuity and air bubbles in the aortic wall, which are pathognomonic, and the visualization of the contrast within the GI lumen².

REFERENCES

1. Silva LLA, Hofmann AA, Ferrelli RS, Siqueira VR, Predebon V, Dortzbacher F, et al. Fístula aorto-duodenal na doença de Hodgkin. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2021;43(Suppl 1):S54-5.
2. Vacca G, De Berardinis C, Cappabianca S, Vanzulli A. A singular case of primary aorto-duodenal fistula without pre-existing abdominal aortic aneurysm: why and when you should suspect it. *BJR Case Rep*. 2022;8(1):20210143.
3. Vu QDM, Menias CO, Bhalla S, Peterson C, Wang LL, Balfe DM. Aortoenteric fistulas: CT features and potential mimics. *Radiographics*. 2009;29(1):197-209.
4. Sevilla EF, Echeverri JA, Boqué M, Valverde S, Ortega N, Gené A, et al. Life-threatening upper gastrointestinal bleeding due to a primary aorto-jejunal fistula. *Int J Surg Case Rep*. 2015;8:25-8.
5. Lin TC, Tsai CL, Chang YT, Hu SY. Primary aortoduodenal fistula associated with abdominal aortic aneurysm with presentation of gastrointestinal bleeding: a case report. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18(1):113.
6. Lee JT, Saroyan RM, Belzberg G, Pianim NA, Bongard FS. Primary aortoenteric fistula: computed tomographic diagnosis of an atypical presentation. *Ann Vasc Surg*. 2001;15(2):251-4.

Received: 27 jun, 2022

Accepted: 24 oct, 2022

PNEUMONIA EOSINOFÍLICA E PROVÁVEL SÍNDROME DE CHURG-STRAUSS: UM RELATO DE CASO

EOSINOPHILIC PNEUMONIA AND PROBABLE CHURG-STRAUSS SYNDROME: A CASE REPORT

Alícia Regina Zambiasi¹ , Ana Katharina Dalbosco¹ ,
Giordana Vitória Bertozzo Suzin¹ , Lucas Zambiasi² 

RESUMO

As doenças pulmonares eosinofílicas compõem um grupo heterogêneo de patologias que possuem uma característica em comum: elevado número de eosinófilos nas vias aéreas e no parênquima pulmonar. Uma das formas de eosinofilia pulmonar é a Síndrome de Churg-Strauss (SCS), que é uma doença multissistêmica a qual possui evolução subaguda com três fases clínicas sequenciais: a prodrômica, a eosinofílica e a vasculítica. A hipótese diagnóstica pode ser considerada quando um padrão de opacidades em vidro fosco e consolidações são vistos em paciente com história de asma com eosinofilia.

Palavras-chave: *Pneumonia; Eosinofilia pulmonar; Síndrome de Churg-Strauss; Eosinofilia; Eosinófilos; Asma*

ABSTRACT

Eosinophilic pulmonary diseases encompass a heterogeneous group of pathologies characterized by a shared feature: a high number of eosinophils in the airways and lung parenchyma. One manifestation of eosinophilic pulmonary involvement is Churg-Strauss Syndrome (CSS), a multisystemic disease that follows a subacute course with three sequential clinical phases: prodromal, eosinophilic, and vasculitic. The diagnostic hypothesis can be considered when a pattern of ground-glass opacities and consolidations is observed in a patient with a history of eosinophilic asthma.

Keywords: *Pneumonia; Pulmonary eosinophilia; Churg-Strauss syndrome; Eosinophilia; Eosinophils; Asthma*

Clin Biomed Res. 2023;43(2):216-219

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

2 Hospital São Vicente de Paulo.
Passo Fundo, RS, Brasil.

Autor correspondente:

Alícia Regina Zambiasi
177242@upf.br
Universidade de Passo Fundo
Rua Quinze de Novembro, 643
99010-090, Passo Fundo, RS, Brasil.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Churg-Strauss é uma doença multissistêmica rara, sendo que a prevalência na Europa varia de 10,7 a 14/milhão, nos Estados Unidos é de aproximadamente 18/milhão e a maior prevalência relatada é da Austrália, com 22,3 casos/milhão. Ela é caracterizada por rinite alérgica, asma, vasculite necrotizante, hipereosinofilia periférica, granulomas extravasculares, inflamação tecidual eosinofílica e febre. A patologia pode acometer todos os órgãos, mas principalmente o pulmão e a pele. O objetivo desse relato é correlacionar o caso descrito com o conhecimento disponível na literatura. O estudo sobre pneumonia eosinofílica e Síndrome de Churg-Strauss é de suma importância, uma vez que, apesar de raras, consistem em diagnósticos diferenciais de doenças prevalentes, como pneumonia bacteriana, asma e COVID-19.

RELATO DE CASO

Paciente feminina, 32 anos, branca, recepcionista, tabagista abstêmia desde maio de 2020 (fumou durante 17 anos, com carga tabágica de 17 maços.ano), história familiar de duas filhas com asma. Em fevereiro de 2020,

apresentou pela primeira vez um episódio de broncoespasmo, sem uso prévio de medicamentos inalatórios. Concomitantemente, foi diagnosticada com pneumonia bacteriana e tratada com azitromicina e amoxicilina/clavulanato por 7 dias. No entanto, a despeito do tratamento, manteve o quadro clínico, suspeitando-se de asma, de modo que foi iniciado o tratamento inalatório com Sulfato de Salbutamol e Dipropionato de Beclometasona.

Em maio do mesmo ano, internou por 4 dias devido a broncoespasmo e tosse produtiva com escarro hemoptóico e purulento, e nessa ocasião suspeitou-se de COVID-19, sendo coletado PCR para SARS-CoV-2, com resultado negativo. Na alta hospitalar, foi prescrito tratamento inalatório com Fumarato de Formoterol di-hidratado/Budesonida fixo e Sulfato de Salbutamol nas exacerbações, e foi encaminhada para o Serviço de Pneumologia. Em julho, em atendimento com o pneumologista, relatou chiado, dispneia aos pequenos esforços com sensação de asfixia, dor em opressão no peito que aliviava com Sulfato de Salbutamol inalatório, sudorese noturna e perda ponderal de 8 kg em 2 semanas. Nessa ocasião, foi realizada pesquisa de BAAR no escarro para investigar tuberculose pulmonar, com resultado negativo em 2 amostras. Em agosto, ao retornar à consulta, referiu piora dos sintomas, suspeitando-se de pneumonia bacteriana, sendo prescrito Cefuroxima VO 500mg de 12/12h por 7 dias, além de Prednisona VO 40mg/dia por 5 dias, e medicações inalatórias para o tratamento da asma, sendo elas Fumarato de Formoterol Di-hidratado/Budesonida, Brometo de Ipratrópio, Sulfato de Salbutamol e Dipropionato de Beclometasona.

Em setembro, internou durante 5 dias por asma grave e suspeita de COVID-19, a qual foi descartada. Dois dias após a alta hospitalar, iniciou com erupções papulares e pustulosas, com base eritematosa em tronco e face, astenia e dor em membros superiores e inferiores, esteatorreia, artralgia, edema nas mãos, sibilância e dispneia. Consultou com o pneumologista

e internou algumas semanas depois para investigar possível doença autoimune, quando foi avaliada pelo Serviço de Dermatologia devido às lesões na pele, sendo coletado material para biópsia e prescrito Doxiciclina por 15 dias – sem resolução do quadro. O resultado da biópsia de pele do flanco direito mostrou derme papilar intermediária com leve a moderado infiltrado linfocitário, também presente na parede dos vasos profundos. Na derme mais superficial, o infiltrado localizava-se predominantemente perivascular, onde se visualizavam pequenos vasos congestos e mínimos focos de extravasamento de hemácias. Já na pele do flanco esquerdo, os achados foram de dermatose purpúrica com vasculite focal.

Na mesma ocasião, realizou Tomografia Computadorizada de tórax, a qual evidenciou áreas de atenuação em vidro fosco (Figuras 1 e 2). Além disso, realizou biópsia pulmonar que demonstrou padrão histológico de “pneumonia eosinofílica crônica”, além de infiltrado inflamatório crônico moderado composto por linfócitos, histiócitos e eosinófilos, distribuição perivascular (vasos de médio calibre) e septal, presença de alguns macrófagos e eosinófilos intra-alveolares, muco intra-alveolar focal e parede brônquica com leve infiltrado inflamatório crônico. Foi negativa a pesquisa de fungos (coloração de Grocott). O lavado broncoalveolar demonstrou células epiteliais cilíndricas típicas, macrófagos alveolares e frequentes eosinófilos, sem evidência de células neoplásicas. Em relação aos exames laboratoriais, os resultados apontaram: leucócitos 17.000 (54% segmentados e 26% eosinófilos), hemoglobina 12,6, hematócrito 36,5, anti-SSA não reagente, sorologias para HIV, hepatite B e C e VDRL não reagentes, IgE 623, FAN e ANCA não reagentes e Fator Reumatoide < 8.

Em nova consulta com o pneumologista, foi encaminhada ao reumatologista por suspeita de pneumonite eosinofílica associada à Síndrome de Churg Strauss.



Figura 1: Tomografia computadorizada de tórax demonstrando áreas de atenuação em vidro fosco de aspecto nodular periféricas em ambos os pulmões.



Figura 2: Tomografia computadorizada de tórax demonstrando opacidades parenquimatosas em vidro fosco, distribuídas pela periferia de ambos os pulmões.

DISCUSSÃO

As doenças pulmonares eosinofílicas compõem um grupo heterogêneo de patologias que possuem um número elevado de eosinófilos nas vias aéreas e no parênquima pulmonar¹. As principais formas de eosinofilia pulmonar são: eosinofilia pulmonar simples, pneumonia eosinofílica crônica, pneumonia eosinofílica aguda, aspergilose broncopulmonar alérgica, eosinofilia pulmonar associada à doença sistêmica, como Síndrome de Churg-Strauss (SCS) e Síndrome hipereosinofílica². Essas patologias podem ocorrer em todas as idades, porém o pico de incidência é na quinta década de vida, com predomínio no sexo feminino em uma proporção de 2:1³.

A exposição a certos parasitas em regiões endêmicas, produtos tóxicos inalados, tabagismo, medicamentos e drogas ilícitas, além da história de asma e atopia, devem ser considerados como fatores epidemiológicos importantes. Certas síndromes eosinofílicas têm a asma como doença associada, tais como a aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) e a síndrome de Churg-Strauss².

A apresentação clínica envolve um amplo espectro de gravidade, desde infiltrados pulmonares assintomáticos até à síndrome de dificuldade respiratória aguda⁴. Os pacientes podem apresentar hipertermia, tosse, dispneia, mialgia, queixas abdominais, perda ponderal, astenia e lesões cutâneas⁴. Ademais, devem ser

investigados os estigmas de doenças reumáticas, tais como fraqueza muscular, edema articular ou eritema¹.

O diagnóstico exige um elevado grau de suspeição e se baseia num padrão clínico-radiológico compatível, associado à demonstração de eosinofilia alveolar ou no sangue periférico. A eosinofilia sanguínea ocorre em 60% a 90% dos pacientes na apresentação inicial ou durante o curso da doença², enquanto eosinofilia no lavado broncoalveolar geralmente está presente em todos os casos³. No exame de imagem, os infiltrados pulmonares se caracterizam por focos de consolidação do espaço aéreo e opacidades focais em vidro fosco². Já as biópsias pulmonares são realizadas para afastar infecção ou neoplasia, para o diagnóstico diferencial de outras doenças intersticiais e pneumonia organizante criptogênica, bem como para confirmar a Síndrome de Churg Strauss. Os achados histopatológicos mais comuns são exsudato intra-alveolar de histiócitos e eosinófilos, também presentes no interstício, além de pequenas áreas focais de fibrose intersticial, necrose intra-alveolar e até um certo grau de vasculite, sem granulomas².

Os corticosteroides constituem a terapêutica principal dos distúrbios eosinofílicos primários, geralmente com excelente resposta, embora recidivas durante a redução ou após a descontinuação da corticoterapia sejam frequentes⁴.

REFERÊNCIAS

1. Klion AD, Weller PF. *Overview of pulmonary eosinophilia* [Internet]. Waltham: UpToDate; 2021 [citado em 30 set 2021]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-pulmonary-eosinophilia>
2. Campos LEM, Pereira LFF. Pulmonary eosinophilia. *J Bras Pneumol*. 2009;35(6):561-73.
3. Ferreira LS, Esperidião A, Carvalho ALA, Sousa SF. *Pneumonia eosinofílica: uma revisão de literatura*. Anais da 4ª Semana Integrada de Ciência e Tecnologia de Gurupi; 2018 out 17-19; Gurupi. Gurupi: IFTO; 2018.
4. Magalhães E, Tavares B, Chieira C. Pneumonias eosinofílicas. *Rev Port Imunoalergol*. 2006;14(3):196-217.

Recebido: 01 ago, 2022

Aceito: 26 out, 2022