https://doi.org/10.22491/2357-9730.123127

# Inserção profissional dos egressos de educação física dos programas de residência multiprofissional em saúde de um hospital universitário de Porto Alegre

## *Professional insertion of physical education graduates from the multiprofessional residency programs in health of a university hospital in Porto Alegre*

Giseli Buligon Oliveira[1], Ângela d'Avila Harthmann[2]

Clin Biomed Res. 2023;43(3):220-226

1 Residência Multiprofissional em Saúde, Ênfase em Saúde da Criança, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil.

2 Serviço de Educação Física e Terapia Ocupacional, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil.

Autor correspondente:
Ângela d'Avila Harthmann
angeladh@gmail.com
Serviço de Educação Física e Terapia Ocupacional, Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350
90035-007, Porto Alegre, RS, Brasil.

## RESUMO

**Introdução:** A formação proporcionada pela Residência Multiprofissional em Saúde (RMS) faz a diferença na formação dos profissionais de saúde, suprindo uma carência nas formações em saúde. Mas a escassez de estudos sobre a inserção no mercado de trabalho dos profissionais de educação física (EF) após concluírem o programa de RMS, foi o motivo para realização desse estudo, contribuindo para avaliação e compreensão das necessidades relacionadas à área, a partir da realidade encontrada pelos egressos na construção de sua carreira profissional. Assim, o objetivo deste estudo foi analisar a inserção profissional dos egressos de EF de programas de RMS do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

**Métodos:** Egressos entre os anos de 2012 e 2019, da RMS em EF do HCPA responderam um questionário com informações relacionadas a informações acadêmicas sobre a graduação, a pós-graduação em RMS e a inserção no mercado de trabalho após conclusão da RMS.

**Resultados:** Os dados indicaram uma carência de oportunidades no mercado de trabalho, principalmente na área da saúde pública.

**Conclusão:** Os egressos das RMS têm conseguido entrar no mercado de trabalho logo após a sua formação e, apesar de existir uma carência nas oportunidades no mercado de trabalho, os profissionais percebem a formação em RMS como fator importante para sua inserção profissional.

**Palavras-chave:** *Egressos; Residência multiprofissional; Educação física*

## ABSTRACT

**Introduction:** The training provided by the Multiprofessional Residency in Health (MRH) makes a difference in the training of health professionals, filling a gap in health training. But the scarcity of studies on the insertion in the labor market of physical education (PE) professionals after completing the MRH program was the reason for this study, contributing to the evaluation and understanding of the needs related to the area, from the reality encountered by graduates in building their professional career. Thus, the aim of this study was to analyze the professional insertion of FS graduates from the MWR programs at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

**Methods:** Egresses between the years 2012 and 2019 from the HCPA's RMS in PE answered a questionnaire with information related to academic information about the undergraduate degree, the postgraduate degree in RMS and the insertion in the labor market after completing the RMS.

**Results:** The data indicated a lack of opportunities in the labor market, especially in the public health area.


ISSN 2357-9730
CC BY

**Conclusion:** The MRH graduates have been able to enter the labor market soon after their training and, although there is a lack of opportunities in the labor market, the professionals perceive the MRH training as an important factor for their professional insertion.

**Keywords:** *Egresses; Residency multiprofessional; Physical education*

## INTRODUÇÃO

A Educação Física (EF) foi reconhecida oficialmente como pertencente à área da Saúde em 1997, com a resolução nº 218/97[1] e desde então, o mercado de trabalho na área tem se apresentado bastante dinâmico, aumentando as possibilidades de inserção do profissional de EF no contexto da saúde pública e, consequentemente, exigindo dos profissionais a aquisição de novos conhecimentos e habilidades para um melhor desempenho nos serviços prestados[2]. Como a presença da EF no campo da saúde pública ainda é relativamente recente, os programas de Residência Multiprofissional em Saúde (RMS) proporcionam aos profissionais um processo de capacitação após a formação básica, favorecendo a inserção qualificada dos jovens profissionais da saúde no mercado de trabalho, para atuarem no Sistema Único de Saúde (SUS) em conjunto com outras profissões da saúde[3].

A RMS faz parte da política nacional de educação e desenvolvimento do SUS e constitui-se em uma modalidade de ensino de pós-graduação *lato sensu*, voltada para formação em serviço, na lógica da interdisciplinaridade, com a inclusão de diferentes categorias profissionais da área da Saúde[4], incluindo a EF. A estrutura de formação que a RMS proporciona certamente faz a diferença na formação dos profissionais de saúde, pois se propõe a dar conta de uma carência no âmbito da graduação, que ainda existe nas formações em saúde, onde os conteúdos e competências são fragmentados e não condizem com as necessidades que se fazem presentes na saúde da população usuária[5].

Em 01 de fevereiro de 2010, o Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), como Hospital Universitário, iniciou suas atividades na RMS e atualmente possui dez programas de RMS, oferecendo quatro vagas na área da EF a cada ano. Entretanto, após 12 anos de inserção na RMS, faz-se necessário avaliar se o mercado de trabalho tem absorvido os egressos de EF dos programas de RMS no HCPA e compreender as necessidades relacionadas à área, a partir da realidade encontrada pelos egressos na construção de sua carreira profissional. Assim, o presente estudo tem como objetivo analisar a inserção profissional dos egressos de EF de programas de RMS do HCPA desde sua inserção até fevereiro de 2019, excluindo do estudo os profissionais que concluíram sua formação no início da pandemia mundial por COVID-19.

## MÉTODOS

### *Tipo de estudo*

Esse estudo trata-se de uma pesquisa transversal do tipo exploratória, descritiva, com abordagem quantitativa, com o objetivo de analisar a inserção profissional dos egressos de EF de programas de RMS do HCPA no mercado de trabalho.

### *Amostra*

A amostra foi constituída pelos profissionais de EF egressos das turmas de RMS do HCPA, que concluíram a sua especialização entre os anos de 2012 a 2019. O ano de 2012 foi estabelecido como limite mínimo de inclusão, pois, se considerou que nele se formou a primeira turma de profissionais de EF em RMS do HCPA. E o ano de 2019 foi estabelecido como limite máximo devido aos prejuízos causados pela pandemia COVID-19, pois muitos não conseguiram entrar no mercado de trabalho devido às restrições do isolamento social.

### *Procedimentos e coleta de dados*

Inicialmente foi realizado contato com a Comissão de Residência Integrada Multiprofissional e em Área Profissional da Saúde (COREMU) do HCPA sendo solicitada a lista de profissionais de EF egressos e sua ênfase de formação com seus nomes completos e endereços de e-mail. O contato com os participantes foi realizado pelos pesquisadores, através de correio eletrônico, telefone e/ou por meio de redes sociais existentes na lista fornecida pela COREMU. Após o aceite de participação no estudo, foi enviado o questionário e o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE). Para a coleta de dados, foi utilizado questionário online com 20 perguntas (através do aplicativo de gerenciamento de pesquisas "Google Forms"). Nele foram abordadas informações relacionadas ao perfil do participante, informações acadêmicas sobre a graduação e a pós-graduação (em RMS) e questões sobre a inserção no mercado de trabalho após concluírem a RMS.

Após a finalização da coleta de dados, a análise do estudo foi essencialmente descritiva, a partir da organização em planilhas do programa Microsoft Excel, figuras e tabelas. O trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) e teve início somente após sua aprovação, atendendo às normas de pesquisa, com base na Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde, que regulamenta a

ética em pesquisa envolvendo seres humanos[6] e a Lei nº 13.853, de 8 de julho de 2019[7].

Esta proposta apresenta risco mínimo aos participantes. Foi incluída como risco a quebra de confidencialidade. Para minimizar esse risco, os pesquisadores foram os únicos a terem acesso aos dados e tomaram todas as providências necessárias para manter o sigilo. O trabalho mostra apenas os resultados obtidos como um todo, sem revelar nomes ou quaisquer informações relacionadas à privacidade dos indivíduos da amostra. Com relação aos benefícios deste estudo, seus resultados trouxeram benefícios para os profissionais de EF, pois através do conhecimento do perfil dos egressos, foi possível avaliar e compreender as necessidades relacionadas à área e, a partir disso, serem pensadas estratégias para qualificação e afirmação do profissional de EF.

## RESULTADOS

Durante o período de 2012 a 2019, o Hospital de Clínicas de Porto Alegre formou 26 profissionais de EF em seus programas de RMS. Deste total, 57,7% no programa Saúde da Criança, 30,8% no programa Saúde Mental e 11,5% no programa Atenção Integral ao Usuário de Drogas. Dos 26 egressos do Programa, três não responderam ao questionário, totalizando uma amostra de 23 indivíduos. A maior parte dos participantes foi do sexo feminino, de etnia branca, estado civil solteiro, com idade variando de 27 a 42 anos, com média de 33,4 anos (Tabela 1).

Tabela 1: Perfil dos egressos em EF da RMS do HCPA entre 2012 e 2019.

| Variáveis | N | % |
|---|---|---|
| Sexo | | |
| Feminino | 13 | 56,5 |
| Masculino | 10 | 43,5 |
| Etnia | | |
| Branca | 21 | 91,3 |
| Negra | 1 | 4,3 |
| Parda | 1 | 4,3 |
| Idade | | |
| 27-29 | 4 | 17,4 |
| 30-34 | 10 | 43,5 |
| 35-39 | 7 | 30,4 |
| 40-42 | 2 | 8,7 |
| Estado civil | | |
| Solteiro(a) | 14 | 60,9 |
| União estável | 7 | 30,4 |
| Casado(a) | 1 | 4,3 |
| Divorciado(a) | 1 | 4,3 |

Em relação ao perfil de formação profissional, observou-se que apenas 21,7% são graduados apenas em licenciatura. O restante são bacharéis, licenciados plenos ou possuem ambas as formações. Os egressos concluíram o curso entre os anos de 2001 e 2016, sendo que 52,2% graduaram-se em instituições privadas. Quando questionados sobre o tempo entre a conclusão da graduação e o ingresso no programa de RMS, grande parte referiram ingressar na RMS em menos de seis meses, e apenas cinco indivíduos iniciaram a RMS em mais que três anos. Observou-se também que um número significativo de indivíduos deu continuidade aos estudos após a conclusão da RMS, revelando que está cursando ou concluiu pós-graduação *lato sensu* (especialização e residência) ou *stricto sensu* (mestrado e doutorado).

Quanto à atuação profissional, mais de 60% da amostra atua na profissão, atualmente (Tabela 2). Entre os indivíduos que não estão exercendo a profissão, 55,6% desistiram da profissão, 22,2% são bolsistas de doutorado (CAPES) e os outros 22,2% não estão trabalhando. Ao responderem os motivos por não atuarem na área, 44,4% relatou ter encontrado melhor oportunidade de trabalho em outra área, 33,3% por outros motivos que não foram expostos, 11,1% afirmou que o salário não correspondeu com as expectativas e 11,1% pela pandemia COVID-19.

Ainda na Tabela 2, encontra-se o perfil profissional dos egressos que atuam na área. Observa-se que 57,1% iniciaram suas atividades entre um e três meses após a conclusão da RMS e todos que atuam na área da saúde pública estão inseridos em sua especialidade de formação do programa de RMS, trabalhando em serviço público ou como autônomo/prestador de serviço. O restante dos profissionais que estão trabalhando na área da EF, porém, não estão inseridos na área de sua especialidade do programa de RMS e afirmaram não encontrar oportunidades na área de sua especialidade de RMS ou ter tido melhores oportunidades em outra área.

Com relação à influência de cursar um programa de RMS na inserção no mercado de trabalho, grande parte dos ex-residentes que estão atuando na área, acredita que o fato de ter concluído o programa influenciou na aquisição do seu emprego (Tabela 2).

Tabela 2: Perfil Profissional dos egressos em EF da RMS do HCPA entre 2012 e 2019.

| **Tempo entre conclusão da graduação e ingresso RMS** | **n** | **%** |
|---|---|---|
| Menos de 6 meses | 7 | 30,4 |
| Entre 6 meses e 1 ano | 4 | 17,4 |
| Entre 1 a 2 anos | 5 | 21,7 |
| Entre 2 e 3 anos | 2 | 8,7 |
| Mais que 3 anos | 5 | 21,7 |
| **Motivos para não atuar na área** | | |
| Melhores oportunidades de emprego fora da área | 4 | 44,4 |
| Pandemia COVID-19 | 1 | 11,1 |
| O salário não corresponde com as expectativas | 1 | 11,1 |
| Outros | 3 | 33,3 |
| **Atuação profissional na área de EF** | | |
| Atua | 14 | 60,9 |
| Não atua | 9 | 39,1 |
| **Área de atuação** | | |
| Escolar | 5 | 35,7 |
| Saúde pública | 3 | 21,4 |
| Empresas | 3 | 21,4 |
| Autônomo – *personal trainer* | 2 | 14,3 |
| Esporte | 1 | 7,1 |
| **Tempo de inserção após conclusão da RMS** | | |
| Entre 1º e 3º mês | 8 | 57,1 |
| Entre 6 meses e 1 ano | 4 | 28,4 |
| Entre 1 a 2 anos | 2 | 14,3 |
| **Vínculo Empregatício** | | |
| Funcionário público | 5 | 41,7 |
| Autônomo/prestador de serviço | 5 | 41,7 |
| Contrato temporário determinado | 1 | 8,3 |
| Empregado com carteira assinada | 1 | 8,3 |
| **Percepção da influência da RMS na inserção profissional** | | |
| Influenciou | 11 | 78,6 |
| Não influenciou | 3 | 21,4 |

## DISCUSSÃO

A partir de 2010, o Hospital de Clínicas de Porto Alegre implementou a RMS, oferecendo para os graduados em EF duas vagas no Programa Saúde da Criança e uma vaga para Saúde Mental. Em 2014, foi iniciado o Programa de Atenção Integral ao Usuário de Drogas, onde foi oferecida uma vaga anual para a EF. Assim, como esperado, dos 26 profissionais de EF diplomados até fevereiro de 2019, a maioria (57,7%) está distribuída no Programa Saúde da Criança.

Ao analisar o perfil dos 23 egressos que responderam ao questionário identificamos que, dados gerais como sexo, etnia, estado civil e idade são similares a outros estudos da área[8-10] que apontam a predominância do sexo feminino, a etnia branca, solteiros e a faixa etária composta por adultos jovens. O fato de a idade média dos egressos ser composta por adultos jovens coincide com o tempo entre a conclusão da graduação e o ingresso na RMS, pois podemos verificar que 69,56% da amostra ingressou na RMS logo após sua formação básica. Demonstrando assim, que muitas vezes a residência corresponde ao início da carreira profissional, sendo uma transição entre o mundo acadêmico e a realidade prática, podendo permitir assim a aquisição de maior segurança profissional.

No que diz respeito à modalidade de graduação, entre os egressos, encontramos as três modalidades (Licenciatura Plena, Licenciatura e Bacharelado). A distinção no grau acadêmico do profissional de EF não é um critério de ingresso, sendo possível qualquer indivíduo formado em EF ser residente nos programas de RMS do HCPA. Esse resultado implica em uma discussão na área da EF acerca do exercício profissional de seus graduados na área da saúde. Nesse sentido, o Ministério da Saúde publicou no ano de 2013 a Portaria nº 256, onde versa sobre o assunto e afirma: "[...] entende-se por PROFISSIONAL DE EDUCAÇÃO FÍSICA NA SAÚDE, o profissional de nível superior, graduado em EF em quaisquer das modalidades de curso existentes, a saber: licenciatura e bacharelado em Educação Física"[11]. Considerando que para a qualificação profissional é necessária à atualização e

a geração de novos conhecimentos, destacamos que grande número da amostra 73,9% deu continuidade aos estudos após a conclusão da RMS, cursando pós graduação *lato sensu* ou *stricto sensu,* demonstrando assim que possuem qualificação para inserção no mercado de trabalho.

Sobre a atuação profissional, 60,9% da amostra relatou estar atuando na profissão atualmente e 39,1% disse não atuar. Os motivos citados para a não atuação na área foram: ter encontrado melhor oportunidade de trabalho em outra área, outros motivos que não foram expostos, o salário não corresponder com as expectativas e a pandemia COVID-19. Entende-se assim, que a permanência ou não na área da EF pode, dentre outros motivos, parece ser determinada pela própria apresentação do mercado de trabalho, ou seja, pela empregabilidade e pela remuneração.

Quanto aos egressos que atuam na área da EF, foi possível observar que estão inseridos, predominantemente, em áreas mais comuns da EF (escola, *personal trainer*, esporte), evidenciando que há uma baixa absorção desses egressos (apenas três), no que se refere à inserção profissional no contexto do trabalho em saúde pública. A justificativa para essa baixa absorção, pode estar relacionada com a baixa disponibilidade de vagas ofertadas no mercado, pois 81,8% dos profissionais que estão trabalhando na área da EF não estão inseridos na área de sua especialidade do programa de RMS e afirmam não encontrar oportunidades na área de sua especialidade. Outro aspecto relevante é a ausência de políticas de fixação de profissionais de EF nesta área. Dois exemplos bem característicos podem ser citados aqui.

O primeiro exemplo é a Portaria nº 2.261 de 23 de novembro de 2005[12]. Nessa portaria, se estabelece a obrigatoriedade de brinquedotecas nas unidades de saúde que ofereçam atendimento pediátrico em regime de internação, porém não há qualquer referência a profissionais que se responsabilizem pelas brinquedotecas. Considerando que pacientes pediátricos internados estão doentes, que muitas vezes os responsáveis não podem permanecer junto à criança e ainda, que crianças precisam ser vigiadas (até mesmo enquanto estão brincando), torna-se essencial a presença de um profissional qualificado que assista às crianças que frequentam uma brinquedoteca. O profissional de EF é um desses profissionais, que possuem na sua formação básica, a capacitação teórica e prática para o cuidado lúdico e/ou recreativo. E profissionais de EF com RMS com ênfase em saúde da criança, seria o profissional ideal para essa função.

Não menos importante, o segundo exemplo relaciona-se à saúde mental e à reforma psiquiátrica. Há muitos anos, instituições como o Hospital Psiquiátrico São Pedro e o Hospital de Clínicas de Porto Alegre, através de profissionais de EF, Terapeutas Ocupacionais e Pedagogos, criaram propostas terapêuticas como atividades de campo, atividades socioculturais, ginástica, caminhadas orientadas promovendo a integração entre pacientes, funcionários e familiares. A partir disso, a atuação do profissional de EF nos serviços de saúde mental se reafirmaram como um importante componente na composição de equipes multiprofissionais e como elemento indispensável no processo de "tratamento terapêutico"[13].

Ademais, a Portaria nº 224/92[14] sobre diretrizes e normas para os estabelecimentos assistenciais em saúde mental estabelece que além dos espaços próprios de um hospital geral, deverão ser destinadas salas para trabalho em grupo (terapias, grupo operativo, dentre outros) e também afirma que os pacientes deverão utilizar área externa do hospital para lazer, educação física e atividades socioterápicas. Entretanto, não deixa explícito que o profissional de EF pode realizar essas atividades. Quando se refere à equipe multiprofissional cita "outros profissionais de nível superior (psicólogo, enfermeiro, assistente social, terapeuta ocupacional e/ou outro profissional necessário à realização dos trabalhos)". Desse modo, seria importante ter o profissional de EF inserido nessa equipe, em especial profissionais especializados na área da saúde mental.

Além disso, a inserção dos profissionais de EF no trabalho em saúde no SUS é uma área em crescimento, visto que há poucos anos, os cursos de graduação em EF não contemplavam disciplinas como saúde pública e epidemiologia em sua grade curricular. Fato reforçado pela Resolução nº 391, de 26 de agosto de 2020[15], que define e reconhece a atuação dos profissionais de EF no contexto hospitalar, demonstrando o quão recente é o reconhecimento do próprio Conselho Federal de Educação Física para atuação nesse contexto.

No que se refere ao tempo de inserção profissional após a conclusão do programa de RMS, os dados encontrados mostram que a maioria dos egressos atuantes na área conseguiu ser incorporado no mercado de trabalho de forma rápida, indicando que o tempo máximo de inserção foi entre um a dois anos, sendo que na maior parte da amostra (57,1%), o tempo foi de um a três meses. Esse dado é extremamente relevante e pode estar associado à experiência de cursar a especialização em RMS, já que grande parte dos ex-residentes que estão atuando na área da EF 78,6% acredita que ter concluído o Programa influenciou na aquisição do seu emprego.

Estudos anteriores mostram resultados semelhantes, indicando que os egressos das RMS têm conseguido entrar no mercado de trabalho logo após a sua

formação[16,17]. Martins et al.[17] analisou 83 resumos de teses e dissertações de pesquisas sobre RMS e constatou que os profissionais que possuem a residência tem ingresso rápido no mercado de trabalho e que isto é consequência do processo de formação e os diversos itens potencializadores que geram uma atuação profissional qualificada.

Através do presente estudo, foi possível analisar o perfil e a inserção profissional dos egressos de EF em programas de RMS do HCPA e identificar que o perfil da amostra assemelha-se com estudos similares sobre egressos de RMS. Sobre a inserção profissional, os dados apresentados indicaram uma carência de oportunidades no mercado de trabalho, principalmente na área da saúde pública. Contudo, constatamos que os profissionais percebem a formação profissional em serviço como fator importante para sua inserção profissional. Considerando que a inserção do profissional de EF na saúde pública ainda é recente e que a cada ano, mais profissionais saem em busca de sua colocação profissional, as discussões e a visibilidade da situação, são de suma importância para o futuro dos profissionais de EF.

Entre as limitações do estudo, é possível citar o fato de três indivíduos não terem participado, reduzindo a possibilidade de uma avaliação mais precisa. Além disso, seria interessante ampliar o estudo, realizando uma análise da inserção de egressos de EF em RMS em todo estado do Rio Grande do Sul. Isto possibilitaria gerar dados estaduais sobre a realidade de inserção profissional desses egressos. Assim, sugere-se que outros estudos abrangendo a inserção do profissional de educação física, especialmente no SUS, possam ser produzidos, atentando para uma possível expansão deste profissional nesta área.

### *Conflitos de interesse*

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

### *Agradecimentos*

Agradecemos a todos envolvidos pela disponibilidade e participação.

## REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. *Resolução nº 218, de 6 de março de 1997* [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 1997 [citado em 18 jul 2023]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/1997/res0218_06_03_1997.html

2. Feitosa WMN, Nascimento JV. As competências específicas do profissional de Educação Física que atua na orientação de atividades físicas: um estudo Delphi. *Rev Bras Cienc Mov*. 2003;11(4):19-26.

3. Xavier D, Knuth A. Mapeamento da educação física em programas de residência multiprofissional em saúde no Sul do Brasil. *Rev Bras Ativ Fis Saude*. 2016;21(6):552-60.

4. Martins AR, Rosa KRKK, Basso KF, Orofino MMB, Rocha CMF. Residência multiprofissional em saúde: o que há de novo naquilo que já está posto. In: Fajardo AP, Rocha CMF, Pasini VL, organizadoras. *Residências em saúde: fazeres e saberes na formação em saúde*. Porto Alegre: Hospital Nossa Senhora da Conceição; 2010. p. 75-90.

5. Corrêa CCF, Brites LS, Rocha CMF, Ferreira JT. Residência multiprofissional. In: Ceccim RB, Dallegrave D, Amorim ASL, Portes VM, Amaral BP, organizadores. *EnSiQlopédia das residências em saúde*. Porto Alegre: Redeunida; 2018. p. 243-5.

6. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. *Resolução n° 466, de 12 de dezembro de 2012* [Internet]. Brasília (DF): CNS; 2013 [citado em 25 maio 2022]. Disponível em: http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf

7. Brasil. Secretaria-Geral, Subchefia para Assuntos Jurídicos. *Lei nº 13.853, de 8 de julho de 2019* [Internet]. Brasília (DF): Presidência da República; 2019 [citado em 25 maio 2022]. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2019-2022/2019/Lei/L13853.htm#art1

8. Goulart CT, Silva RM, Bolzan MEO, Guido LA. Perfil sociodemográfico e acadêmico dos residentes multiprofissionais de uma universidade pública. *Rev Rene*. 2012;13(1):178-86.

9. Melo CNM, Chagas MIO, Feijão JRP, Dias MSA. Programa de residência multiprofissional em saúde da família de Sobral: uma avaliação de egressos a partir da inserção no mercado de trabalho. *Sanare*. 2012;11(1):18-25.

10. Pasini VL, Pretto AMP, Sarria AM, Cardoso MFS. Perfil de egressos de residências multiprofissionais em saúde no Rio Grande do Sul. *Rev Polis Psique*. 2020;10(3):205-25.

11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. *Portaria nº 256, de 11 de março de 2013* [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2013 [citado em 18 jul 2023]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0256_11_03_2013.html

12. Brasil. Ministério da Saúde. *Portaria nº 2.261 de 23 de novembro de 2005* [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2005 [citado em 18 jul 2023]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2005/prt2261_23_11_2005.html

13. Santos DF. *Educação física no Hospital Psiquiátrico São Pedro: uma experiência de familiarização e estranhamento nas entrelinhas dos relatos de estágio* [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2016.

14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Portaria nº 224, de 29 de janeiro de 1992: define as diretrizes para criação e organização dos núcleos/centros de atenção psicossocial (NAPS/CAPS). Diário Oficial da União. 30 jan 1992;1:1168.

15. Brasil. Conselho Federal de Educação Física. *Resolução Confef nº 391/2020* [Internet]. Rio de Janeiro: Confef; 2020 [citado em 25 maio 2022]. Disponível em: https://www.confef.org.br/confef/resolucoes/473

16. Oliveira JB, Ceretta LB, Birolo IVB, Simões PW, Sônego FGF. Influência da residência multiprofissional na vida profissional de egressos. *Rev Inova Saude*. 2017;6(1):122-39.

17. Martins JC, Kluthcovsky ACGC, Borge PKDO. Potencialidades e fragilidades: uma análise das pesquisas sobre residência multiprofissional em saúde. *Perspectivas em Diálogo*. 2020;7(15):40-55.

*Recebido: 6 Set, 2022*
*Aceito: 6 Abr, 2023*

https://doi.org/10.22491/2357-9730.128340



# Adaptação da terapia de exposição a pistas ambientais em realidade virtual para transtorno por uso de álcool no contexto brasileiro

## *Adaptation of cue exposure therapy in virtual reality for alcohol use disorder in the Brazilian context*

Cláudia da Rosa Muñoz[1], Felix Henrique Paim Kessler[1,2], Paulo Silva Belmonte de Abreu[1,2]


## RESUMO

**Introdução:** No Brasil, ainda há poucos estudos relacionados à utilização de softwares em Realidade Virtual (RV) como adjuvantes no tratamento de Transtornos Mentais. O presente estudo teve por objetivo adaptar a Terapia de Exposição a Pistas Ambientais em Realidade Virtual (TEPARV) para o contexto brasileiro através de uma revisão narrativa, desenvolvimento de um manual para a cultura brasileira e teste usando um software com uma amostra preliminar de 7 pacientes com Transtorno por Uso de Álcool (TUA), em regime de internação hospitalar.

**Métodos:** Para os testes com os pacientes, foi utilizado o dispositivo Oculus Quest 1 e o software da empresa francesa C2 CARE específico para TUA. Nesta amostra de pacientes alcoolistas graves internados que experimentaram a imersão no ambiente proposto, com visão de bebidas, sons respiratório e cardíaco, não se percebeu o desencadeamento de fissura. Foram utilizados questionários para avaliar sintomas depressivos, ansiosos, senso de presença em ambiente virtual e instrumentos para avaliação do comportamento aditivo, além de monitoramento de sinais vitais.

**Resultados:** Possíveis limitações associadas à sessão podem ter relação à amostra pequena, à versão com som mais básico desta versão do software, ao software não apresentar ambientes virtuais com pessoas ingerindo álcool para o Oculus Quest 1 usado no teste, ao número de sessões realizadas.

**Conclusão:** Apesar disso, a literatura aponta que este tipo de técnica, com pacientes e ambientes virtuais adequados, pode ser bastante promissor para o tratamento do TUA, em função da segurança, fácil manejo, ambiente controlado pelo profissional e baixo potencial de efeitos adversos.


**Palavras-chave:** *Realidade virtual; Terapia de exposição à realidade virtual; Fissura induzida por pistas; Terapia de exposição a pistas; Dependência química; Comportamento aditivo; Transtornos relacionados ao uso de substâncias; Fissura; Álcool; Alcoolismo*


## ABSTRACT

**Introduction:** In Brazil, there are still few studies related to the use of software in Virtual Reality (VR) as adjuvants in the treatment of Mental Disorders. The present study aims to adapt the Therapy of Exposure to Environmental Cues in Virtual Reality (TEPARV) to the Brazilian context through a narrative review, development of a manual for Brazilian culture and testing using a software with a preliminary sample of 7 patients. with Alcohol Use Disorder (AU), in hospital.

**Methods:** For the tests with the patients, the Oculus Quest 1 device and the software from the French company C2 CARE specific for TUA were used. In this sample of


Clin Biomed Res. 2023;43(3):227-234

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

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

Autor correspondente:
Cláudia da Rosa Muñoz
claudiarmunoz@hotmail.com
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350
90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.



CC BY

severely alcoholic hospitalized patients who experienced immersion in the proposed environment, with the sight of drinks, breathing and heart sounds, the triggering of craving was not noticed. Questionnaires were used to assess depressive and anxious symptoms, sense of presence in a virtual environment and instruments to assess addictive behavior, in addition to monitoring vital signs.

**Results:** Possible limitations associated with the intervention may be related to the small sample, with the version with more basic sound of the version of the software, the software not presenting virtual environments with people ingesting alcohol for the Oculus Quest 1 used in the test, the number of sessions performed.

**Conclusion:** Despite this, the literature points out that this type of technique, with adequate patients and virtual environments, can be very promising for the treatment of AUT, due to safety, easy handling, environment controlled by the professional and low potential for adverse effects.

**Keywords:** *Virtual reality; Virtual reality exposure therapy; Cue-induced craving; Cue exposure treatment; Addiction; Addictive behavior; Substance use disorder; Craving; Alcohol; Alcohol use disorder*

## INTRODUÇÃO

O Transtorno por Uso de Álcool (TUA) tem prevalência de 6,8% da população brasileira, estando presente em 10,5% dos homens e 3,6% das mulheres, totalizando aproximadamente 11,7 milhões de pessoas que apresentam o transtorno. É também um fator que colabora para o risco de suicídio, seja por intoxicação, seja quando associado a comorbidades como os transtornos depressivo e bipolar[1]. A baixa efetividade dos tratamentos no campo das adições, incluindo má adesão dos pacientes aos tratamentos convencionais, várias internações psiquiátricas ao longo da vida e vários episódios de recaída, fortalece a necessidade de ampliação e agregação de novas ferramentas terapêuticas[2].

TUA é definido pelo DSM-V pela presença de 2 dos 11 critérios diagnósticos pelo período de 1 ano, caracterizado por um padrão de consumo progressivo, empobrecimento das funções em geral e saliência do comportamento aditivo, fissura, tolerância, abstinência, prejuízo social e das relações familiares e de trabalho, além de deterioração clínica e mental. A fissura é um desejo urgente de usar a substância para evitar sintomas relacionados à síndrome de abstinência e está diretamente relacionada aos episódios de recaída[3].

Primeiramente disponível para transtornos ansiosos, fóbicos, transtorno de estresse pós-traumático, atualmente a Realidade Virtual (RV) vem sendo utilizada como estratégia terapêutica para os transtornos por uso de substâncias. Para a parte dos transtornos fóbico-ansiosos, há cenários muito realísticos que simulam insetos, aviões, edifícios altos, e o indivíduo interage com um ambiente virtual para diminuir sua fobia, generalizando estas habilidades posteriormente para o cenário real. A maior parte das pesquisas tiveram sucesso em intervenções com tabagistas e usuários de metanfetamina, entretanto cada vez mais estudos têm sido realizados para o TUA, associados a técnicas terapêuticas utilizando estratégias da Terapia Cognitiva-Comportamental e também técnicas de *mindfulness*, principalmente na estabilização do paciente pós-sessão[4].

O desenvolvimento de cenários virtuais com aspecto próximo a cenários reais promove mais engajamento por parte do paciente e senso de presença. No tocante à RV utilizada para TUA, os cenários normalmente são dinâmicos e podem envolver um contexto social como pessoas usando substâncias com outras pessoas em ambiente virtual, como também há cenários estáticos nos quais o indivíduo interage. A RV associada a técnicas cognitivas-comportamentais tem promovido maior adesão ao tratamento para TUA e maior tempo de abstinência do paciente[5].

A Terapia de Exposição a Pistas Ambientais em Realidade Virtual (TEPARV) é uma técnica iniciada em 1992 para o tratamento de transtornos mentais gerais. A fobia de avião é a patologia com mais estudos e testes, e o uso de RV para esse transtorno tem apresentado resultados significativos; além disso, atualmente é uma técnica utilizada para diversos transtornos mentais pelo meio da ativação de gatilhos sensíveis ao indivíduo promovendo fobia, medo, esquiva, fissura, dependendo do transtorno mental para o qual ele está sendo tratado. A exposição sucessiva às pistas ambientais em RV proporciona uma dessensibilização das respostas emocionais e redução do sintoma[6].

A fissura é eliciada em ambiente seguro e controlado, e o paciente é orientado a manter-se abstinente em ambiente real, generalizando estas habilidades para o ambiente real. A TEPARV apresenta-se atualmente como uma técnica bastante efetiva na diminuição de fissura em ambiente real e de episódios de recaída[7]. A exposição a pistas relacionadas ao álcool associadas a contextos sociais constitui, através da RV, uma ferramenta importante para eliciar a fissura em pacientes usuários de álcool[8]. Contextos sociais também se mostram como os cenários virtuais

nos quais a fissura é eliciada mais rapidamente se comparados a contextos que não apresentam relação com o álcool[9].

Recentemente, pesquisadores fizeram um estudo para avaliar quais eram as pistas que mais facilmente podiam eliciar fissura. Cenários virtuais que reproduziam bares, *pubs*, restaurantes tinham forte associação em promover a urgência de usar álcool em pacientes com TUA[10]. O desenvolvimento de cenários virtuais cada vez mais sofisticados em termos de detalhes e semelhanças com cenários reais torna a RV uma ferramenta para o tratamento do TUA[11].

Em um estudo recente, pacientes usuários de álcool apresentaram melhores resultados quando o tratamento usual foi associado à TEPARV, quando comparados aos pacientes que foram submetidos somente ao tratamento usual. A TEPARV associada à TCC evidencia-se como importante ferramenta terapêutica para tratamento do TUA[12].

Os objetivos deste estudo foram: a) revisar a literatura sobre RV e TUA; b) definir o software a ser usado no teste com pacientes; c) adaptar o manual da empresa C2 CARE e outros materiais sobre RV para TUA; d) adaptar a técnica de TEPARV através do teste de software em pacientes com TUA em regime de internação; e) verificar, através de teste de software com pacientes e aplicação de questionários para avaliar comportamento em relação ao álcool e fissura, se a RV é eficaz para eliciar fissura; f) analisar de maneira descritiva os dados provenientes dos questionários e os parâmetros biológicos apresentados pelos pacientes durante a sessão de TEPARV.

## MÉTODOS

A revisão inicial de literatura foi baseada em pesquisa utilizando as bases de dados PubMed, Google Scholar e SciELo. A busca foi realizada através da combinação das seguintes palavras-chave: “Virtual Reality”, “Virtual Reality Exposure Therapy”, “Cue-induced Craving”, “Cue Exposure Treatment”, “Addiction”, “Addictive Behavior”, “Substance Use Disorder”, “Craving”, “Alcohol”, “Alcohol Use Disorder”. Foram priorizados artigos científicos com ensaios clínicos e artigos de revisão sistemática e metanálises, publicados em inglês, que avaliaram a aplicação da RV para tratamento do TUS. Foi utilizado “AND” ou “OR” entre os descritores. Não foram encontrados artigos nos idiomas português e espanhol sobre TEPARV e TUS.

A revisão narrativa da literatura foi realizada com 41 artigos/materiais e teve como objetivo encontrar artigos sobre TEPARV, RV e TUA a fim de entender melhor como a técnica funciona, quais são os softwares e dispositivos disponíveis e utilizados pelos pesquisadores dos principais artigos, verificar a possibilidade de teste do software em pacientes internados com base em outras intervenções realizadas nos estudos utilizados e se a técnica é passível de adaptação para o contexto de outros países como o Brasil.

Após a revisão, optou-se por escolher o programa específico da empresa C2 CARE para TUA, em função da busca realizada pelo contato por e-mail com pesquisadores dos principais estudos, para a qual foram enviados e-mails para 25 pesquisadores, dos quais 4 retornaram e explicitaram sobre o software utilizado no estudo e a validade deste. Além disso, as empresas dos softwares utilizados foram contatadas, também por e-mail, das quais 2 retornaram viabilizando informações a respeito do software e custo para uso. C2 CARE e In Virtuo foram as empresas que retornaram e explicitaram informações relacionadas ao uso do software. A empresa In Virtuo, entretanto, não tem um software específico para TUS e fez os estudos nos pacientes utilizando-se de ambientes virtuais nos quais havia imagens de pessoas ingerindo álcool, mas o contexto era sobre violência sexual e fobias comuns, enquanto a C2 CARE apresenta softwares específicos para uso em pacientes com TUS e com cenários acessíveis ao paciente. Após discussão com orientação, o software da empresa C2 CARE foi escolhido para a realização desta pesquisa; ele é certificado como Classe I como dispositivo médico, podendo apresentar risco leve a moderado ao paciente, e os cenários virtuais são de fácil entendimento e compreensão. Atualmente, a empresa não dispõe da linguagem em português, entretanto foi explicitado pela empresa que o paciente não precisa ler nenhuma legenda e que o terapeuta pode fornecer explicações ao paciente. Os ambientes oferecidos pela C2 Addict eram quartos de apartamento (Figura 1), festas, bares, mas somente o primeiro ambiente era compatível com o Oculus Quest 1, usado na pesquisa. Em relação às bebidas alcoólicas, havia opções de escolha entre destilados, cervejas, bebidas que existem aqui no Brasil, mas não havia a opção de drinques, por exemplo, o que poderia ter auxiliado e promovido melhor adaptação ao cenário brasileiro, como a imagem de uma caipirinha ou cachaça.

Figura 1: Imagem do ambiente virtual do software C2 Addict utilizado no teste.

***Teste do software com pacientes***

A seleção dos participantes para o teste com o software foi realizada por conveniência, uma vez que o objetivo do estudo não foi a validação, mas a compreensão do instrumento e adaptação para a utilização no Brasil. Os pacientes convidados a participar do estudo foram provenientes do serviço de internação do setor da Psiquiatria de Adições, localizado no 9º Sul do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Os critérios de inclusão para a eleição ao estudo foram os seguintes: indivíduos em internação psiquiátrica, do sexo masculino, com idade entre 18 anos e 65 anos, que se voluntariassem para experimentar os óculos de RV e estivessem dispostos a participar de uma sessão de TEPARV; que apresentassem o diagnóstico de TUA definido pelo DSM-V; em abstinência de álcool e tabaco por pelo menos 3 semanas (definida como a total ausência de consumo de álcool) e de outras substâncias por pelo menos 12 meses, desintoxicados e na terceira semana de internação psiquiátrica em diante; indivíduos sem sintomas psiquiátricos ou clínicos que pudessem dificultar a interpretação dos dados, tais como: cardiopatias graves, problemas neurológicos (como acidente vascular cerebral, Alzheimer, retardo mental), surto psicótico, esquizofrenia, depressão grave com ideação suicida, transtorno delirante, entre outras comorbidades; indivíduos capazes de ler e escrever em português e que estivessem com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) assinado.

***Protocolo e procedimentos do teste***

De acordo com a pesquisa realizada, foi incluída a versão brasileira do Alcohol Craving Questionnaire – Short Form – Revised (ACQ-SFR), que foi aplicada pela pesquisadora no paciente imediatamente antes do uso do software de RV e após o término do uso do programa. O intuito do uso deste questionário consiste em avaliar o comportamento relacionado ao álcool e à fissura. Este instrumento é composto por 12 questões

para verificar a fissura de álcool. Cada pergunta contém uma pontuação que vai de 1 a 7 – discordo completamente a concordo completamente, respectivamente –, estando as pontuações iguais ou próximas a 7 mais relacionadas à fissura por álcool.

A sessão de TEPARV foi realizada após o paciente responder ao questionário (ACQ-SFR). A aplicação prática do software da C2 CARE com o uso dos óculos de RV Oculus Quest 1 foi realizada através do teste com software. Os pacientes colocaram os óculos de RV, que são conectados a dois controles que os pacientes seguraram no ambiente real e que foram suas mãos no ambiente virtual. Durante a sessão de TEPARV, os pacientes foram apresentados ao cenário de um apartamento, no qual poderiam se deslocar ou ficar sentados e visualizar uma garrafa de bebida alcoólica e um copo sobre a mesa. O tipo de bebida alcoólica foi escolhido a partir da bebida alcoólica usada pelo paciente e ele podia encher o copo com a bebida e pegar o copo com a mão, através dos controles manuais.

Nós usamos também o questionário Slater-Usoh-Steed Questionnaire (SUS) após a sessão de TEPARV, a fim de avaliar o senso de presença do paciente em ambiente virtual durante a técnica. Este instrumento é constituído por 6 perguntas que verificam se o paciente tem a sensação de estar no ambiente virtual, permitindo avaliar qualidade e resolução do cenário virtual, conexão e interatividade. As perguntas têm pontuação de 1 a 7, sendo a pontuação máxima relacionada ao maior senso de presença.

Além disso, utilizamos as escalas clínicas abreviadas de depressão e ansiedade Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) e General Anxiety Disorder (GAD7), para o rastreio de episódio depressivo maior e de transtorno de ansiedade, respectivamente. Elas foram realizadas antes e depois da sessão. O primeiro instrumento consiste em um questionário de 10 perguntas sobre sintomas depressivos, enquanto o segundo consiste em um questionário de 7 perguntas sobre sintomas ansiosos; ambos questionários apresentam uma pontuação de 0 a 3, sendo 3 a pontuação mais alta de cada pergunta.

Os pacientes usaram um smartwatch durante a sessão para o monitoramento de respostas fisiológicas associadas ao aparecimento do cenário virtual contendo imagens de bebidas alcoólicas. As respostas fisiológicas avaliadas com a utilização do smartwatch foram frequência cardíaca e pressão arterial.

Os cenários virtuais foram desenvolvidos pela empresa C2 CARE, nos quais o paciente interagiu com garrafas de bebidas alcoólicas em um ambiente virtual de um apartamento no qual aparecia uma mesa, uma sala de estar e uma sacada. Durante a sessão, o paciente poderia experimentar a sensação de fissura ao visualizar o cenário associado ao álcool. Caso ocorressem efeitos indesejáveis associados à RV, como tontura, cefaleia e náusea, a sessão seria interrompida e reagendada para outro dia, entretanto nenhum dos participantes apresentou estes sintomas. A sessão foi realizada no período de aproximadamente 20 minutos, sendo o tempo de 60 minutos o necessário para a execução do estudo e questionários.

### *Desenvolvimento do manual*

O manual foi desenvolvido pela mestranda através da utilização de modelos de outros manuais de RV, incluindo Fundamentos e Tecnologia de Realidade Virtual e Aumentada, White Paper C2 CARE – Virtual Reality in Mental Health Care, Global Status Report on Alcohol and Health 2018 – World Health Organization. Após a avaliação de 3 avaliadores, 2 psiquiatras e 1 profissional da tecnologia e informática e da empresa C2 CARE, ajustes foram realizados. O manual foi editorado pela Editora Acadêmica do Brasil e teve o auxílio da Biblioteca FAMED/HCPA, para o ISBN e ficha catalográfica.

Imagens do software C2 CARE foram incluídas com a liberação da empresa para o uso das imagens. Foi utilizado um questionário como modelo para o desenvolvimento das 13 questões de avaliação do manual de TEPARV, para avaliação do conteúdo, aparência, relevância, estrutura e apresentação[13].

Após esta etapa, o grupo de profissionais realizou uma avaliação, e as correções sugeridas foram ajustadas para a publicação e disponibilização do manual no LUME sob o formato de e-book.

## RESULTADOS

O resultado principal foi a criação de um manual prático para terapeutas e o teste com o software em pacientes em regime de internação, permitindo o relato destas experiências neste artigo, primordialmente ampliando a ideia de que é possível a adaptação da TEPARV para o contexto brasileiro.

Em relação ao manual, seguem os resultados das avaliações dos especialistas (Tabela 1). A avaliação foi feita através do envio do manual e questionário por e-mail aos 3 especialistas. Dois dos avaliadores deram nota máxima para o manual no questionário, mas sugeriram questões em relação à concordância verbal, uso de outros termos, melhora do desenvolvimento de alguns parágrafos em resposta à última pergunta, que era aberta a sugestões e críticas. Eles tinham que avaliar com notas entre 1 e 4, nota mínima e nota máxima, respectivamente.

Tabela 1: Resumo das avaliações dos especialistas.

| | Psiquiatra 1 | Psiquiatra 2 | Professor da área de desenvolvimento tecnológico |
|---|---|---|---|
| **Apresentação** | 4 | 4 | 3 |
| **Público-alvo** | 4 | 4 | 3 |
| **Objetivos** | 4 | 4 | 2 |
| **Informações e prática diária** | 4 | 4 | 2 |
| **Sequência e conteúdo** | 4 | 4 | 3 |
| **Ilustrações, legendas e imagens** | 4 | 4 | 3 |
| **Tema relevante para a área da saúde** | 4 | 4 | 4 |
| **Aplicação para TUA** | 4 | 4 | 2 |
| **Subsídios teóricos para a prática em saúde** | 4 | 4 | Não soube responder |
| **Construção para o conhecimento** | 4 | 4 | 2 |
| **Contempla assuntos necessários para o tema** | 4 | 4 | 3 |
| **Aparência** | 4 | 4 | 4 |

Fonte: Elaborado pela autora.

Em relação ao teste do software com os pacientes, o objetivo da análise estatística foi o de avaliar se os pacientes apresentaram modificações em sinais vitais e senso de presença, referentes às escalas usadas no teste com o software. Em relação ao teste com o software, foi realizada uma análise estatística exploratória dos resultados dos escores e das medidas avaliadas no teste com os pacientes. Em função do tamanho da amostra, as variáveis quantitativas foram descritas pela mediana e os valores mínimos e máximos. As variáveis qualitativas foram descritas por frequências absolutas. Comparações entre as medidas realizadas antes e depois do uso do programa foram realizadas através de estatística não paramétrica (Teste de Wilcoxon). Os dados foram digitados no programa Excel e posteriormente exportados para o programa SPSS v. 20.0 para análise estatística. Foram descritas as variáveis categóricas por frequências absolutas. As variáveis quantitativas foram descritas pela mediana, o mínimo e o máximo, em função do tamanho da amostra. Comparações entre as medidas antes e depois do uso do programa (ACQ-SFR, PHQ-9, GAD7) foram realizadas através de estatística não paramétrica (Teste de Wilcoxon). Para avaliar a frequência cardíaca e pressão arterial sistólica e diastólica antes, durante e depois da sessão, foi utilizado o Teste de Friedman. Foi considerado um nível de significância de 5%.

Em relação ao instrumento ASSIST, realizado antes da sessão para a avaliação de elegibilidade ao estudo, a mediana entre os pacientes alcoolistas e tabagistas foi de 21,50, com mínima de 12 e máxima de 33; a mediana entre os pacientes alcoolistas foi de 38, com mínima de 30 e máxima de 39.

O Teste de Wilcoxon que comparou os questionários realizados antes e após a sessão não denotou significância estatística, pois o *p* teve valor de 0,999.

Pelo Teste de Friedman, vemos que não há variação significativa da frequência cardíaca, sendo que o *p* teve o valor de 0,067. Além disso, não há variação significativa da pressão arterial visto que o *p* teve valor de 0,089. Vale ressaltar que, apesar de não haver variação significativa, quatro pacientes apresentaram aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial durante a TEPARV.

Em relação ao questionário SUS, realizado após a sessão de TEPARV para avaliar senso de presença e impressões dos pacientes sobre a sessão, a mediana foi de 24, sendo a mínima de 7 e a máxima de 42. Este teste não foi incluído na tabela pois somente foi realizado após o teste com software.

Tabela 2: Análise estatística.

| Variáveis | Antes | Durante | Depois | *p* |
|---|---|---|---|---|
| Frequência cardíaca | 78 (56-86) | 83 (75-101) | 76 (66-80) | 0,067* |
| Pressão arterial sistólica | 121 (102-140) | 122 (110-132) | 110 (106-118) | 0,089* |
| Pressão arterial diastólica | 75 (63-89) | 75 (70-82) | 72 (70-74) | 0,707* |
| Alcohol Craving Questionnaire | 36 (30-62) | – | 36 (30-62) | 0,999** |
| Patient Health Questionnaire-9 | 2 (0-14) | – | 2 (0-14) | 0,999** |
| General Anxiety Disorder | 2 (0-21) | – | 2 (0-21) | 0,999** |

Dados apresentados pela mediana (mínima e máxima). *Friedman; **Wilcoxon. Fonte: Elaborado pela autora.

## DISCUSSÃO

Este é um dos primeiros estudos a adaptar um software de RV para aplicação de uma técnica que possa ser agregada ao tratamento de usuários de substâncias, principalmente transtorno por uso de álcool, no contexto brasileiro.

No presente estudo, os pacientes submetidos ao teste com o software não apresentaram fissura, o que pode estar relacionado a diversos fatores como os relatados por um estudo de 2018. Segundo esta pesquisa, a pressão social para beber é um potente instrumento para provocar a fissura em comparação a imagens relacionadas ao álcool em pacientes sem TUS. Assim, uma limitação ao desenvolvimento de fissura no teste com os pacientes pode decorrer do ambiente virtual do software, cujos ambientes virtuais com contexto social não estavam disponíveis[8].

Contextos sociais também se configuram como os cenários virtuais nos quais a fissura é promovida mais rapidamente se comparados a contextos que não apresentam relação com o álcool[9].

Segundo Segawa et al.[14], ambientes virtuais associados ao uso de substâncias podem melhorar problemas associados com a fissura. A RV mostrou-se efetiva no desencadeamento da fissura e na diminuição dela após sucessivas sessões pela dessensibilização do desejo de usar álcool. Desta forma, uma outra limitação do estudo foi que somente uma sessão de TEPARV foi realizada.

Segundo Byrne et al.[15], a TEPARV é uma técnica amplamente indicada para o tratamento do TUA, embora ainda haja limitação de uso por parte dos pacientes e dos profissionais, reforçando a indicação de seguimento de estudos futuros como forma de ampliar a divulgação da técnica.

Algumas outras limitações necessitam ser consideradas em relação ao estudo, como o fato de a pesquisadora ter realizado os testes. Além disso, as imagens dos cenários e bebidas alcoólicas poderiam ser mais adaptadas ao contexto brasileiro, como o tipo de bebida usada no teste e o ambiente virtual no qual o paciente se encontrava, sendo limitações relacionadas ao software internacional e aos óculos escolhidos para a intervenção.

Outra questão que pode limitar a realização da TEPARV são os custos dos óculos de RV e do software usados para a sessão. Em relação ao software de RV, há necessidade de gráficos e imagens de boa definição e com boa qualidade de resolução; desta forma, o valor de licença para uso do programa também é economicamente alto, podendo dificultar a ampliação do uso e divulgação da TEPARV.

Sugere-se para estudos futuros que os pacientes sejam avaliados cognitivamente para facilitar a execução da TEPARV, sendo esta avaliação realizada durante o protocolo de triagem para a participação no teste com o software de RV, tendo em vista maior facilidade de entendimento da técnica, melhor imersão em ambiente virtual e senso de presença e também no desencadeamento de fissura.

## REFERÊNCIAS


1. Laranjeira R, supervisor. *II Levantamento Nacional de Álcool e Drogas (LENAD) – 2012*. São Paulo: Inpad; 2014.
2. Cooper R. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM). In: Hjørland B, Gnoli C, editors. *Encyclopedia of Knowledge Organization* [Internet]. Copenhagen: ISKO; 2017 [citado em 1 out 2020]. Disponível em: https://www.isko.org/cyclo/dsm
3. World Health Organization. *Global status report on alcohol and health 2018*. Geneva: WHO; 2018.
4. Chiamulera C, Ferrandi E, Benvegnù G, Ferraro S, Tommasi F, Maris B, et al. Virtual reality for neuroarchitecture: cue reactivity in built spaces. *Front Psychol*. 2017;8:185.
5. Machulska A, Eiler TJ, Grünewald A, Brück R, Jahn K, Niehaves B, et al. Promoting smoking abstinence in smokers willing to quit smoking through virtual reality-approach bias retraining: a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2020;21(1):227.
6. Kim S, Kim E. The use of virtual reality in psychiatry: a review. *Soa Chongsonyon Chongsin Uihak*. 2020;31(1):26-32.
7. Byrne SP, Haber P, Baillie A, Giannopolous V, Morley K. Cue exposure therapy for alcohol use disorders: what can be learned from exposure therapy for anxiety disorders? *Subst Use Misuse*. 2019;54(12):2053-63.
8. Ghiţă A, Gutiérrez-Maldonado J. Applications of virtual reality in individuals with alcohol misuse: a systematic review. *Addict Behav*. 2018;81:1-11.
9. Andersen INSK, Kraus AA, Ritz C, Bredie WLP. Desires for beverages and liking of skin care product odors in imaginative and immersive virtual reality beach contexts. *Food Res Int*. 2019;117:10-8.
10. Ghiţă A, Teixidor L, Monras M, Ortega L, Mondon S, Gual A, et al. Identifying triggers of alcohol craving to develop effective virtual environments for cue exposure therapy. *Front Psychol*. 2019;10:74.
11. Mellentin AI, Nielsen AS, Ascone L, Wirtz J, Samochowiec J, Kucharska-Mazur J, et al. A randomized controlled trial of a virtual reality based, approach-avoidance training program for alcohol use disorder: a study protocol. *BMC Psychiatry*. 2020;20(1):340.
12. Hernández-Serrano O, Ghiţă A, Figueras-Puigderrajols N, Fernández-Ruiz J, Monras M, Ortega L, et al. Predictors of changes in alcohol craving levels during a virtual reality cue exposure treatment among patients with alcohol use disorder. *J Clin Med*. 2020;9(9):3018.

13. Plesnik T. *Elaboração de um folder impresso de práticas corporais em saúde mental* [trabalho de conclusão]. Porto Alegre: Hospital de Clínicas de Porto Alegre; 2022.

14. Segawa T, Baudry T, Bourla A, Blanc JV, Peretti CS, Mouchabac S, et al. Virtual reality (VR) in assessment and treatment of addictive disorders: a systematic review. *Front Neurosci*. 2020;13:1409.

15. Byrne SP, Haber P, Baillie A, Giannopolous V, Morley K. Cue exposure therapy for alcohol use disorders: what can be learned from exposure therapy for anxiety disorders? *Subst Use Misuse*. 2019;54(12):2053-63.

*Recebido: 5 Nov, 2022*
*Aceito: 22 Jun, 2023*

https://doi.org/10.22491/2357-9730.128827



# Avaliação da satisfação dos pacientes com o telediagnóstico em oftalmologia

## *Evaluation of patient satisfaction with the telediagnosis in ophthalmology*

Maria Eulália Vinadé Chagas[1], Cassia Garcia Moraes Pagano[1], Hilda Maria Rodrigues Moleda Constant[1], Vanessa Cristina Jacovas[1], Roberto Umpierre[2], Maria Cristina Cotta Matte[1], Lucas Matturro[1], Luana Pereira Ribeiro[1], Marcio Gustavo Santanna da Silva[1], Alice Paul Waquil[1], Taís de Campos Moreira[1], Felipe Cezar Cabral[1]

## RESUMO

**Introdução:** Com base no uso de telemedicina, é necessário obter os indicadores da satisfação dos serviços prestados a fim de descobrir se a qualidade do cuidado está sendo levada em consideração, bem como a equidade no acesso e promoção à saúde e tempo de espera para os atendimentos. O objetivo deste estudo foi avaliar a satisfação dos usuários de um programa de teleoftalmologia no Rio Grande do Sul, utilizando um questionário validado para avaliação da satisfação por telemedicina previamente traduzido e adaptado culturalmente.

**Métodos:** Foi realizado um estudo transversal, com pacientes atendidos nos pontos de telediagnóstico oftalmológico realizado via telemedicina síncrona. As respostas do questionário variam de 1 a 5, e o resultado é avaliado pela média ou mediana de todos os itens; quanto maior a média, maior a satisfação.

**Resultados:** A amostra foi composta de 355 pacientes, sendo 238 (67%) do sexo feminino e com idade média de 43,92 anos (DP ± 13,39). Com relação à satisfação, a mediana total do escore de avaliação foi de 4,71 (IIQ: 4,65-4,72) o que indica um índice de satisfação elevado com o serviço de oftalmologia por telemedicina.

**Conclusão:** A satisfação elevada dos pacientes demonstra que esse modelo pode ser implementado em outros locais do Brasil, pois atende as expectativas dos pacientes.

**Palavras-chave:** *Satisfação do paciente; Teleoftalmologia; Atenção à saúde; Telemedicina*

## ABSTRACT

**Introduction:** Through the use of telemedicine in health, it is necessary to obtain indicators of satisfaction with the services provided in order to find out if the quality of care is being taken into account, as well as equity in access and health promotion and waiting time for consultations. The objective of this study was to evaluate the satisfaction of users of a teleophthalmology program in Rio Grande do Sul, using a validated questionnaire to assess satisfaction with telemedicine previously translated and culturally adapted.

**Methods:** A cross-sectional study was carried out with patients assisted at ophthalmological telediagnosis points performed via synchronous telemedicine. The answers to the questionnaire range from 1 to 5, the result is evaluated by the mean or median of all items, the higher the mean, the greater the satisfaction.

Clin Biomed Res. 2023;43(3):235-241

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

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

Autor correspondente:
Maria Eulália Vinadé Chagas
mariaeulaliavinade@gmail.com
Responsabilidade Social, Hospital Moinhos de Vento
Rua Ramiro Barcelos, 630, sala 1016
90035-001, Porto Alegre, RS, Brasil.



CC BY

**Results:** The sample consisted of 355 patients, 238 (67%) female, with a mean age of 43,92 years (SD ± 13,39). Regarding satisfaction, the total median of the evaluation score was 4.71 (IQR: 4,65-4,72), which indicates a high level of satisfaction with the telemedicine ophthalmology service.

**Conclusion:** The high satisfaction of patients demonstrates that this model can be implemented in other places in Brazil, as it meets the expectations of patients.

***Keywords:*** *Patient satisfaction; Teleophthalmology; Health care; Telemedicine*

## INTRODUÇÃO

Nos serviços de saúde, a satisfação pode ser entendida como um indicador-chave na qualidade do cuidado, visto que é um dos resultados mais desejados no processo de atenção à saúde[1,2]. A avaliação da satisfação nos serviços médicos deve levar em consideração a equidade no acesso e promoção à saúde, o tempo de espera para atendimentos e as internações[3]. Com o uso de tecnologias nos cuidados em saúde, avaliar a satisfação do paciente na telemedicina é de extrema importância, pois os pacientes são a fonte de informação mais precisa para descrever se o atendimento cumpriu as expectativas[4].

Em muitos serviços de saúde, incluindo os de telemedicina, a satisfação é avaliada através de uma única pergunta que engloba todos os componentes do atendimento: os equipamentos, as pessoas que auxiliam o processo da consulta e as conexões de internet[5,6]. Essa avaliação global da satisfação, oculta as insatisfações dos pacientes, que muitas vezes não podem pontuar as experiências negativas com alguns tópicos da telemedicina[6]. Além disso, quando são utilizados questionários para a avaliação da satisfação dos atendimentos por telemedicina, geralmente são questionários breves, qualitativos, não validados e sem padronização, o que dificulta a compreensão detalhada desse modelo de atendimento[7,8].

A satisfação do paciente com o uso da telemedicina passou a ser medida intensivamente com o avanço da pandemia do SARS-CoV-2, visto que seu uso teve um aumento exponencial no mundo[9,10]. A fim de garantir a qualidade dos serviços prestados, os gestores destes serviços consideram importante que, mesmo com o aumento da demanda, a qualidade do serviço seja mantida. Além disso, quando o paciente expressa sua opinião acerca da qualidade do serviço, melhorias são implementadas e mudanças positivas são adotadas[11]. Sobretudo, o paciente estar satisfeito é um requisito para o sucesso na adesão ao tratamento[12].

Portanto, o objetivo deste trabalho foi avaliar a satisfação dos usuários de um programa de teleoftalmologia no estado do Rio Grande do Sul, utilizando um questionário validado para avaliação da satisfação por telemedicina previamente traduzido e adaptado culturalmente.

## MÉTODOS

### *Delineamento e local do estudo*

Foi realizado um estudo transversal para avaliação da satisfação dos pacientes atendidos nos seis pontos remotos do projeto TeleOftalmo. O TeleOftalmo é um projeto de pesquisa e assistência que está em andamento desde julho de 2017 no estado do Rio Grande do Sul, RS, Brasil. É composto por uma sala de comando e por consultórios remotos espalhados nas macrorregiões de saúde do estado. Os pontos remotos são conectados à sala de comando por link dedicado de internet, onde os exames são realizados, tais como de acuidade visual, teste de refração, imagem do segmento anterior, exame de fundo de olho sem midríase medicamentosa e medição da pressão intraocular. O telediagnóstico oftalmológico é realizado via telemedicina síncrona, em que o oftalmologista, além de supervisionar toda a coleta de dados e imagens, interage diretamente com o paciente e a equipe de enfermagem dos pontos remotos, controlando uma câmera robotizada de alta definição instalada em um computador com sistema telepresença. Além de operar remotamente a câmera robotizada, o oftalmologista comanda o refrator para a aferição da acuidade visual. Após a análise dos dados e imagens, o oftalmologista emite o laudo via plataforma web para o médico solicitante, junto com as recomendações de conduta. O projeto é desenvolvido pelo Hospital Moinhos de Vento no âmbito do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS) do Ministério da Saúde e em parceria com o TelessaúdeRS-UFRGS[13].

### *Participantes e seleção da amostra*

Foram incluídos de forma consecutiva pacientes maiores de 18 anos e que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), referenciados pela Atenção Primária à Saúde para realizar o teleatendimento oftalmológico. Foram excluídos pacientes que não realizaram a etapa síncrona do atendimento com o oftalmologista, que se recusaram a assinar o TCLE ou que não tinham capacidade cognitiva ou de comunicação para responder ao questionário. Mais detalhes da forma de atendimento do projeto TeleOftalmo podem ser encontrados em Lutz de Araujo et al.[13].

A coleta de dados aconteceu entre setembro e dezembro de 2020 nos consultórios remotos localizados nos municípios de Porto Alegre, Santa Rosa, Farroupilha, Passo Fundo, Santa Cruz do Sul e Santiago, no Rio Grande do Sul, Brasil. O município de Pelotas, que também faz parte do projeto, não conseguiu incluir o questionário de satisfação na rotina assistencial. O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Moinhos de Vento aprovou o projeto de pesquisa (CAAE:16316919.1.0000.5330) e todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

### *Coleta de dados e avaliação da satisfação*

Para realização da coleta de dados, os técnicos de enfermagem de todos os pontos remotos que fazem parte das equipes foram treinados. O treinamento foi realizado de forma virtual devido às restrições de mobilidade impostas pela pandemia do SARS-CoV-2. Inicialmente, um treinamento teórico sobre a importância da satisfação do paciente e conhecimento do questionário foi realizado com todas as equipes. Posteriormente, foram agendadas simulações de aplicação do questionário pelo mesmo profissional que realizou o treinamento teórico.

Após a realização do telediagnóstico em oftalmologia, os pacientes foram convidados a assinar o TCLE e foi realizada entrevista face a face para a coleta de dados sociodemográficos como sexo, idade, raça autodeclarada, escolaridade e renda familiar. Para avaliação da satisfação, foi utilizado o Questionário para Avaliação da Satisfação de Pacientes Atendidos via Telemedicina (QAS-Tele) composto de 14 perguntas, validado para língua portuguesa[14]. As questões abordam os domínios: satisfação geral, a experiência do paciente ao utilizar a telemedicina, a conveniência para o paciente, a relação médico-paciente e a capacidade de comunicação via telemedicina (Tabela 1). As respostas do questionário são em escala Likert de 5 pontos, em que o participante respondia às afirmações: 1 – Não, definitivamente não; 2 – Provavelmente não; 3 – Talvez; 4 – Provavelmente sim; 5 – Sim, com certeza. O resultado da satisfação é avaliado pela média ou mediana numérica de todos os itens[14].

Tabela 1: Questões para avaliação da satisfação apresentadas no questionário QAS-Tele.

| Identificador da questão | Questão |
|---|---|
| Questão 1 | O atendimento por telemedicina é melhor do que eu esperava. |
| Questão 2 | Eu estou satisfeito com meu atendimento por telemedicina. |
| Questão 3 | Eu fiquei preocupado com minha privacidade durante o atendimento por telemedicina. |
| Questão 4 | O atendimento que eu recebi por telemedicina foi tão bom quanto um atendimento presencial. |
| Questão 5 | O atendimento por telemedicina me fez economizar tempo com deslocamento. |
| Questão 6 | O atendimento por telemedicina me fez economizar dinheiro. |
| Questão 7 | Eu me senti confortável em conversar com o médico por vídeo. |
| Questão 8 | Eu senti que meu atendimento foi completo. |
| Questão 9 | Eu prefiro perder mais tempo com deslocamento para ter meu próximo atendimento pessoalmente ao invés de utilizar a telemedicina. |
| Questão 10 | Eu tive dificuldade de ouvir ou de enxergar o médico através do vídeo. |
| Questão 11 | Eu fui capaz de desenvolver uma relação de confiança com o médico. |
| Questão 12 | Eu fui capaz de explicar meus problemas com clareza ao médico durante o atendimento por telemedicina. |
| Questão 13 | O atendimento por telemedicina foi bom para mim. |
| Questão 14 | Eu recomendaria o atendimento por telemedicina para outros pacientes. |

### *Cálculo de amostra e análises estatísticas*

O desfecho estudado foi a satisfação do paciente com o uso da telemedicina para telediagnóstico oftalmológico. O cálculo de tamanho da amostra foi baseado nos resultados de estudo de Kurji et al.[15], considerando a média de satisfação de 4,15 e desvio padrão de 0,97, avaliada por meio de escala Likert, erro amostral de 0,1, nível de confiança de 0,05, a amostra necessária foi de 361 pacientes. Foi utilizada amostragem estratificada por ponto remoto para o recrutamento dos pacientes, proporcional ao número de atendimentos mensais em cada ponto remoto (Porto Alegre, 31% do total de todos os atendimentos, Santa Rosa, 19%, Farroupilha, 14%, Passo Fundo, 9%, Santa Cruz do Sul, 9% e Santiago, 9%).

Os dados coletados foram armazenados em tabelas informatizadas e analisados no programa estatístico R Core Team 2017 (https://www.R-project.org/).

Estatísticas descritivas, como medidas de tendência central e de dispersão, distribuição por frequência e porcentagem, foram utilizadas para a caracterização da amostra. Os resultados da avaliação de satisfação são apresentados através da mediana total e intervalo interquartílico do escore de avaliação, considerando as 14 questões aplicadas, uma vez que valores numéricos de 1 a 5 foram atribuídos às respostas da escala Likert. As questões 3, 9 e 10 são afirmações negativas, dessa forma, as respostas tiveram pontuação em disposição invertida, apenas para fins de análise. Os percentuais das cinco respostas para cada questão foram calculados e apresentados em um gráfico de barras, no qual os respondentes que concordaram com a afirmação foram apresentados à direita da linha zero; os respondentes que discordaram foram mostrados à esquerda. A pontuação numérica média e seu intervalo de confiança de 95% associado foram calculados para cada questão e apresentados no gráfico Forest Plot, adjacente ao gráfico de barras. O nível de significância adotado foi de 5%.

## RESULTADOS

Foram convidados a participar 389 pacientes, dos quais 34 não aceitaram participar do estudo porque não tinham tempo para responder ao questionário; assim, a amostra foi composta de 355 pacientes, sendo 238 (67%) do sexo feminino e com idade média de 43,92 anos (DP ± 13,39). Todas as características da amostra estão descritas na Tabela 2.

Tabela 2: Características sociodemográficas dos pacientes atendidos para o telediagnóstico em oftalmologia que responderam ao questionário de satisfação.

| Variável | n (%) |
|---|---|
| *Sexo (n = 355)* | |
| Feminino | 238 (67) |
| Masculino | 117 (33) |
| *Faixa etária (n = 350)** | |
| 18 a 24 anos | 39 (11,1) |
| 25 a 65 anos | 302 (86,3) |
| Acima de 65 anos | 9 (2,6) |
| *Raça autodeclarada (n = 352)** | |
| Branca | 247 (70,2) |
| Parda | 69 (19,6) |
| Preta | 28 (8,0) |
| Amarela ou indígena | 2 (0,6) |
| NS/NR | 4 (1,1) |
| *Escolaridade (n = 350)** | |
| Não estudou | 3 (0,9) |
| < 8 anos (fundamental incompleto) | 106 (30,3) |
| 8 a 10 anos (fundamental ou médio incompleto) | 78 (22,3) |
| 11 anos (médio completo) | 138 (39,4) |
| 16 anos ou mais (faculdade ou pós) | 25 (7,1) |
| *Renda familiar (n = 347)** | |
| Menos que 1 salário mínimo (R$ 998,00) | 32 ( 9,2) |
| Exatamente 1 salário mínimo (R$ 998,00) | 80 (23,1) |
| Entre 1 e dois salários mínimo | 150 (43,2) |
| Mais do que 2 salários mínimos | 85 (24,5) |
| *Macrorregião de saúde** (n = 355)* | |
| Farroupilha | 57 (16,1) |
| Porto Alegre | 119 (33,5) |
| Passo Fundo | 34 (9,6) |
| Santa Cruz do Sul | 36 (10,1) |
| Santa Rosa | 75 (21,1) |
| Santiago | 34 (9,6) |

* Algumas variáveis não foram informadas por todos os respondentes.
** Macrorregiões de saúde definidas com base no Conselho das Secretarias Municipais de Saúde do Rio Grande do Sul (https://www.cosemsrs.org.br/regioes-de-saude).

Com relação à satisfação, a mediana total do escore de avaliação, considerando todas as 14 questões, foi de 4,71 (IIQ: 4,65-4,72), o que indica um índice de satisfação elevado com o serviço de oftalmologia por telemedicina.

A Figura 1 apresenta o gráfico de barras com o percentual obtido em cada possibilidade de resposta na escala Likert para cada uma das 14 questões, bem como o Forest Plot contendo a pontuação numérica média e seu intervalo de confiança de 95% para cada questão. As questões 5 – "O atendimento por telemedicina me fez economizar tempo com deslocamento" – e 9 – "Eu prefiro perder mais tempo com deslocamento para ter meu próximo atendimento pessoalmente ao invés de utilizar a telemedicina" – apresentaram menor pontuação média de resposta. Enquanto as questões 2 – "Eu estou satisfeito com meu atendimento por telemedicina" – e 13 – "O atendimento por telemedicina foi bom para mim" – apresentaram pontuação média próxima da máxima (5 pontos).

Continua...

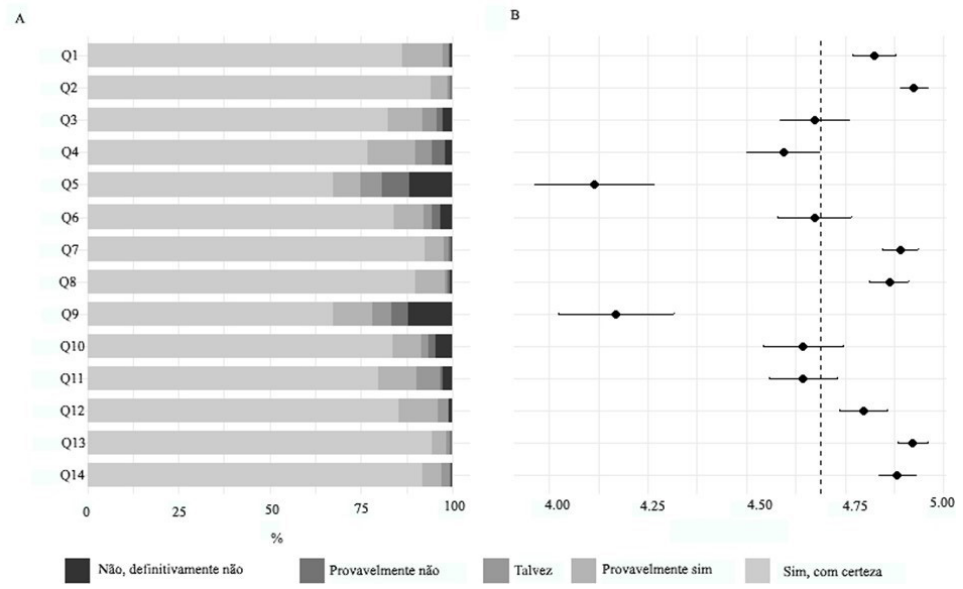



Figura 1: A: Gráfico de barras apresentando a porcentagem de respostas para cada questão de avaliação da satisfação (Q1-Q14); B: Gráfico de Forest Plot mostra a pontuação média de resposta com intervalo de confiança de 95% à direita. As questões Q3, Q9 e Q10 são afirmações negativas, portanto tiveram pontuação em disposição invertida nas respostas, para fim de análise.

## DISCUSSÃO

No nosso conhecimento, este é o primeiro estudo que avalia a satisfação de pacientes submetidos ao diagnóstico oftalmológico por telemedicina no Brasil, com questionário validado para língua portuguesa. Os resultados demonstram um nível elevado de satisfação global dos pacientes com o uso da telemedicina na oftalmologia. O alto grau de satisfação pode ser favorável para que outros usuários utilizem este modelo de atendimento, aumentando o impacto do projeto na população. A fim de compreender os motivos pelos quais a teleoftalmologia tem deixado os pacientes muito satisfeitos, cabe destacar aspectos específicos de alguns itens. A avaliação da questão Q1 – "O atendimento por telemedicina é melhor do que eu esperava" – nos mostra que, embora a média de satisfação seja alta, os pacientes que realizaram o atendimento por telemedicina podiam estar inicialmente desconfiados, mas que, após o diagnóstico, surpreenderam-se com a tecnologia e os resultados. Isso também foi encontrado nos estudos de Mair et al.[16], em que alguns pacientes estavam surpresos e impressionados com a telemedicina, e admitiram curiosidade e apreensão antes da primeira consulta. Isso foi demonstrado em nossa amostra também pelos resultados da questão Q4 – "O atendimento que eu recebi por telemedicina foi tão bom quanto um atendimento presencial".

Um elevado índice de satisfação no uso de tecnologias em saúde pode indicar que serviços deste modelo de atendimento podem auxiliar na ampliação do acesso ao cuidado, aproximando o médico do paciente, e na resolução dos problemas com qualidade[17]. Estudo realizado na Austrália que avaliou a satisfação da consulta por teleoftalmologia mostrou que 94% dos pacientes estavam satisfeitos ou muito satisfeitos, validando o sucesso dos programas de teleoftalmologia[18]. Quando avaliamos as questões em separado no questionário, observamos que a Q2 – "Eu estou satisfeito com meu atendimento por telemedicina" – e a Q13 – "O atendimento por telemedicina foi bom para mim" – apresentaram uma pontuação alta, o que demonstra a satisfação na resolução dos problemas oculares com qualidade no uso da teleoftalmologia em nossa amostra. Em outro estudo com a teleoftalmologia, este realizado na Finlândia, os pacientes atendidos a distância ficaram muito satisfeitos e queriam a próxima consulta por telemedicina também[19].

A alta satisfação do paciente com a teleoftalmologia reside principalmente na economia de tempo e financeira, além de que, com a boa qualidade da videoconferência e da internet, o atendimento fica semelhante ao presencial[18]. As questões Q5 – "O atendimento por telemedicina me fez economizar tempo com deslocamento" – e Q9 – "Eu prefiro perder mais tempo com deslocamento para ter meu próximo atendimento pessoalmente ao invés de utilizar a telemedicina" – tiveram as menores médias. Isso pode ter ocorrido devido ao fato de que os pacientes atendidos no projeto precisaram

realizar deslocamentos dentro da macrorregião de saúde, um deslocamento mais curto do que para um atendimento presencial na capital do estado, mas que pode ter feito com eles tenham tido algum custo com a viagem, o que contrasta com a realidade do SUS, em que todo o atendimento é de forma gratuita e sem qualquer desembolso por parte do paciente. Mesmo assim, as distâncias percorridas para atendimento no projeto são menores, visto que em cada macrorregião de saúde há um ponto remoto. Nos estudos de Tuulonen et al.[19], os pacientes relataram estar satisfeitos com a telemedicina pois tinham economizado em função da redução de tempo e custo com as viagens.

Os serviços de oftalmologia presenciais no Brasil são concentrados em grandes centros, e irregularmente distribuídos no território, de modo que as queixas relacionadas a visão requerem da Atenção Primária à Saúde (APS) um encaminhamento para atenção especializada, que muitas vezes possui um longo tempo de espera. São bem estabelecidos na literatura os resultados da alta satisfação com a teleoftalmologia e os benefícios do uso deste modelo nos atendimentos aos pacientes, principalmente aqueles de locais remotos com difícil acesso ao cuidado em saúde[4]. Um estudo conduzido no Zimbábue mostrou que o rastreio da retinopatia diabética por telemedicina auxiliou a diagnosticar patologias em pacientes que jamais teriam a oportunidade de fazer uma consulta com especialista oftalmologista[20]. A alta satisfação com a telemedicina síncrona também foi encontrada em estudo conduzido em Israel, mostrando 98% dos pacientes satisfeitos com a teleoftalmologia[21].

Durante a pandemia do SARS-CoV-2, a teleoftalmologia mostrou-se eficiente e satisfatória para manejo de urgências oftalmológicas[22]. Além disso, sabe-se que a implantação de um serviço de teleoftalmologia no Brasil é factível e possui grande potencial para qualificar a fila de espera de atendimento oftalmológico na APS[23]. O objetivo do projeto TeleOftalmo é equilibrar a demanda e a oferta por atendimento oftalmológico, a fim de diagnosticar problemas oculares com maior agilidade, em comparação com o tempo de espera para consulta presencial. Com resolutividade, muitas doenças oculares podem ser tratadas na APS quando diagnosticadas adequadamente, tendo os médicos da APS o apoio por telemedicina dos médicos oftalmologistas. A telemedicina, independente da especialidade atendida, deve ser segura, eficaz, centrada no paciente, disruptiva, oportuna, eficiente e capaz de promover a equidade[24]. Contudo, a teleoftalmologia não é apropriada para todos os pacientes, visto que aqueles com dificuldade auditivas, e ou de comunicação, podem ter problemas em compreender as instruções dadas por videoconferência e isso pode atrapalhar a conduta do médico e o diagnóstico adequado[18]. Além disso, no caso da oftalmologia, algumas patologias, como o glaucoma, têm mais benefícios quando são utilizadas nos casos iniciais e/ou no seu acompanhamento, visto que nos estágios mais graves requerem consultas presenciais[23].

A pandemia do SARS-CoV-2 provocou limitações dos dados coletados pelo estudo, principalmente no que diz respeito à população atendida, uma vez que foram reduzidas as consultas para pacientes com comorbidades e idosos, os quais podem apresentar percepções distintas referentes ao uso da tecnologia, sendo esse um fator de influência sobre a satisfação do atendimento por telemedicina. Seria interessante em estudos futuros a comparação da satisfação por teleoftalmologia com atendimentos presenciais em oftalmologia.

Por outro lado, por meio deste estudo foi possível transformar a percepção subjetiva dos pacientes que foram atendidos por teleoftalmologia em indicadores quantitativos do uso deste serviço. Com base nestes indicadores, é possível monitorar a qualidade do serviço e a possibilidade de adequações, caso sejam necessárias, visto que as tecnologias em saúde tendem a atualizar-se rapidamente.

A satisfação elevada destes pacientes atendidos no TeleOftalmo demonstra que esse modelo de atendimento pode ser implementado, pois utiliza tecnologia acessível e atende as expectativas dos pacientes. O projeto leva o atendimento especializado a quem não teria a oportunidade de realizar uma consulta com oftalmologista, entregando qualidade no diagnóstico e satisfação dos pacientes.

***Agradecimentos***

Aos técnicos de enfermagem Wagner da Rosa, Ana Paula Lopes, Daiana Michelli e Simone Previdi, que coletaram as informações dos pacientes, e a Juliana Assis, que organizou a logística da coleta.

***Financiamento***

Fornecido pelo Ministério da Saúde do Brasil, por meio do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS).

***Conflitos de interesse***

Os autores declaram que não têm interesses financeiros concorrentes em relação com o trabalho descrito.

## REFERÊNCIAS


1. Donabedian A. The quality of care. How can it be assessed? *JAMA*. 1988;260(12):1743-8.
2. Jalil A, Zakar R, Zakar MZ, Fischer F. Patient satisfaction with doctor-patient interactions: a mixed methods study among diabetes mellitus patients in Pakistan. *BMC Health Serv Res*. 2017;17(1):1-13.
3. Mpinga EK, Chastonay P. Satisfaction of patients: a right to health indicator? *Health Policy*. 2011;100(2-3):144-50.
4. Kruse CS, Krowski N, Rodriguez B, Tran L, Vela J, Brooks M. Telehealth and patient satisfaction: a systematic review and narrative analysis. *BMJ Open*. 2017;7(8):1-12.
5. Dlugonski D, Motl RW, Mohr DC, Sandroff BM. Internet-delivered behavioral intervention to increase physical activity in persons with multiple sclerosis: sustainability and secondary outcomes. *Psychol Health Med*. 2012;17(6):636-51.
6. Williams TL, May CR, Esmail A. Limitations of patient satisfaction studies in telehealthcare: a systematic review of the literature. *Telemed J e-health Off J Am Telemed Assoc*. 2001;7(4):293-316.
7. Mair F, Whitten P. Systematic review of studies of patient satisfaction with telemedicine. *Br Med J*. 2000;320(7248):1517-20.
8. Collins K, Nicolson P, Bowns I. Patient satisfaction in telemedicine. *Health Informatics J*. 2000;6(2):81-5.
9. Mann DM, Chen J, Chunara R, Testa PA, Nov O. COVID-19 transforms health care through telemedicine: evidence from the field. *J Am Med Informatics Assoc*. 2020;27(7):1132-5.
10. Ramaswamy A, Yu M, Drangsholt S, Ng E, Culligan PJ, Schlegel PN, et al. Patient satisfaction with telemedicine during the COVID-19 pandemic: retrospective cohort study. *J Med Internet Res*. 2020;22(9):e20786.
11. DuPree E, Anderson R, Nash IS. Improving quality in healthcare: start with the patient. *Mt Sinai J Med*. 2011;78(6):813-9.
12. Kraai IH, Luttik MLA, de Jong RM, Jaarsma T, Hillege HL. Heart failure patients monitored with telemedicine: patient satisfaction, a review of the literature. *J Card Fail*. 2011;17(8):684-90.
13. Lutz de Araujo A, Moreira TC, Varvaki Rados DR, Gross PB, Molina-Bastos CG, Katz N, et al. The use of telemedicine to support Brazilian primary care physicians in managing eye conditions: the Teleoftalmo project. *PLoS One*. 2020;15(4):1-12.
14. Moreira TC, Constant HM, Gomes Faria A, Matzenbacher AMF, Balardin GU, Matturro L, et al. Tradução, adaptação transcultural e validação de questionário de satisfação em telemedicina. *Rev Bras Med Fam Comunidade*. 2022;17(44):2837.
15. Kurji K, Kiage D, Rudnisky CJ, Damji KF. Improving diabetic retinopathy screening in Africa: patient satisfaction with teleophthalmology versus ophthalmologist-based screening. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2013;20(1):56-60.
16. Mair F, Whitten P, May C, Doolittle GC. Patients' perceptions of a telemedicine specialty clinic. *J Telemed Telecare*. 2000;6(1):36-40.
17. Byrne E, Watkinson S. Patient and clinician satisfaction with video consultations during the COVID-19 pandemic: an opportunity for a new way of working. *J Orthod*. 2021;48(1):64-73.
18. Host BK, Turner AW, Muir J. Real-time teleophthalmology video consultation: an analysis of patient satisfaction in rural Western Australia. *Clin Exp Optom*. 2018;101(1):129-34.
19. Tuulonen A, Alanko HI, Hyytinen P, Juutinen A, Toppinen E, Ohinmaa A. Remote ophthalmology care in Northern Finland BT. In: Krieglstein GK, editor. *Glaucoma update VI*. New York: Springer; 2000. p. 11-5.
20. Matimba A, Woodward R, Tambo E, Ramsay M, Gwanzura L, Guramatunhu S. Tele-ophthalmology: opportunities for improving diabetes eye care in resource- and specialist-limited Sub-Saharan African countries. *J Telemed Telecare*. 2016;22(5):311-6.
21. Bar-Sela SM, Glovinsky Y. A feasibility study of an Internet-based telemedicine system for consultation in an ophthalmic emergency room. *J Telemed Telecare*. 2007;13(3):119-24.
22. Gerbutavicius R, Brandlhuber U, Glück S, Kortüm GF, Kortüm I, Navarrete Orozco R, et al. Evaluierung der Patientenzufriedenheit mit einer augenärztlichen Videosprechstunde während der COVID-19-Pandemie. *Ophthalmologe*. 2021;118:89-95.
23. Zanotto BS, Etges APBDS, Siqueira AC, Silva RSD, Bastos C, Araujo AL, et al. Economic evaluation of a telemedicine service to expand primary health care in Rio Grande do Sul: teleoftalmo's microcosting analysis. *Cienc Saude Colet*. 2020;25(4):1349-60.
24. Schwamm LH. Telehealth: seven strategies to successfully implement disruptive technology and transform health care. *Health Aff (Millwood)*. 2014;33(2):200-6.


*Recebido: 12 Dez, 2022*
*Aceito: 11 Ago, 2023*

Original Article https://doi.org/10.22491/2357-9730.129384

# Adverse drug events, comorbidities, and older age are statistically more prevalent in COVID-19 hospitalized patients treated with remdesivir than tocilizumab in a private hospital from Southern Brazil

Jonas Wolf[1], Bianca Gubert Borges[1], Pamela Pereira Fagundes[2], Vinicius de Souza[1], Aline Brenner[1], Helena Petek[1], William Michelon dos Santos[1], Juçara Gasparetto Maccari[1], Vania Rohsig[1], Mohamed Parrini Mutlaq[1], Luiz Antonio Nasi[1]

Clin Biomed Res. 2023;43(3):242-250

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

2 Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

Corresponding author:
Jonas Michel Wolf
jonas.wolf@hmv.org.br
Hospital Moinhos de Vento
Rua Tiradentes, 333, 13º andar
90560-030, Porto Alegre, RS, Brasil.

## ABSTRACT

**Introduction:** COVID-19 pandemic spread rapidly with more than 670 million cases and 6.8 million deaths. Since the emergence of the COVID-19 pandemic, the purpose of treating the disease has become a priority. To date, there is no consensus on the best pharmacological therapy. The objective of the present study was to compare two pharmacological therapies, evaluating the adverse drug events, one on the label (remdesivir) and another off-label (tocilizumab) used to treat patients hospitalized for COVID-19 in a private hospital in southern Brazil.

**Methods:** The study analyzed data from hospital records of 124 patients hospitalized with COVID-19 (n = 80 treated with tocilizumab and n = 34 with remdesivir), confirmed by RT-PCR, between 2020 and 2021. Poisson regression models with prevalence ratio (PR) with 95% confidence intervals (95%CI) were applied to confirm the association between dependent variables and with treatment used.

**Results:** Patients treated with remdesivir were older than those treated with tocilizumab (median 70.0 *vs* 61.0; $p = 0.02$). Adverse drug effects were more frequent in patients treated with remdesivir (35.3%) than tocilizumab (3.8%) ($p < 0.01$). Comorbidities ≥ 3 were 58.8% in the remdesivir group and 25.0% in the tocilizumab ($p = 0.01$). In the multivariate analysis, patients treated with remdesivir had a higher prevalence of advanced age (PR: 1.58; 95%CI: 1.11–3.05), adverse reaction (PR: 13.21; 95%CI: 3.74–54.96), mechanical ventilation (PR: 5.60; 95%CI: 1.51–11.20), comorbidities ≥ 3 (PR: .11; 95%CI: 1.76–10.56), hypertension (PR: 2.47; 95%CI: 1.08–5.98), cardiac disease (PR: 3.15; 95%CI: 1.35–7.75), dyslipidemia (PR: 3.83; 95%CI: 1.15–13.55), cancer (PR: 3.81; 95%CI: 1.33–13.21) and kidney disease (PR: 4.21; 95%CI: 1.02–19.66).

**Conclusion:** Remdesivir-treated patients had more adverse events, were older, and had more comorbidities than tocilizumab-treated patients.

**Keywords:** *COVID-19; Tocilizumab; Remdesivir; Adverse drug events*

## INTRODUCTION

The Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic spread rapidly and this scenario is concerning worldwide with more than 670 million cases and 6.8 million deaths[1]. Brazil is the Latin American country with the largest number of deaths due to COVID-19 recording more than 37 million reported cases and 699,000 deaths[2]. COVID-19 is a disease of public importance in southern Brazil, causing a lethality rate higher than 30% in the ICU and occupancy rates ranging from 79.1% to 91.6% during the pandemic period[3]. Additionally, readmissions in ≤ 30 days may occur frequently, with the respiratory cause being the main one[4].

Drug treatment alternatives for COVID-19 include antiviral therapy (lopinavir/ritonavir, interferons, chloroquine/hydroxychloroquine, and remdesivir), anti-inflammatory agents (glucocorticoids and tocilizumab), immunotherapy (convalescent

plasma), adjunctive (natural components and with mesenchymal stem cells)[5-8]. Since the emergence of the SARS-CoV-2 pandemic, strategies for treating the infection have become a priority. To date, there is no consensus on the best pharmacological therapy for the treatment of coronavirus patients[7,8].

Tocilizumab is a monoclonal antibody against interleukin 6 (IL-6) that has been evaluated as an alternative therapy for the treatment of critically ill patients with COVID-19[9-13]. Remdesivir is a nucleotide prodrug, is metabolized intracellularly to the active nucleoside triphosphate (ATP) and interferes with viral RNA-dependent RNA polymerase activity. This produg, was initially developed for the treatment of Ebola infections, which has been considered a promising antiviral against RNA viruses such as SARS-CoV-2, as it has shown decreased viral replication[14-18].

This study aims to compare clinical features and adverse drug events of two groups (one treated with an off-label drug [monoclonal antibody] and another with an on-the-label drug [adenosine analogue antiviral]) used to treat patients hospitalized for COVID-19 in a private hospital in southern Brazil.

## METHODS

### *Data collection*

This was a retrospective longitudinal study carried out in Brazil, in the city of Porto Alegre, State of Rio Grande do Sul (RS), at the Hospital Moinhos de Vento (HMV) (Figure 1). Eligible patients were adults (aged ≥ 18 years) admitted to the hospital with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection, confirmed by RT-PCR, with an interval from symptom onset to the enrolment of 12 days or less, oxygen saturation of 95% or less on room air or a ratio of arterial oxygen partial pressure to fractional inspired oxygen of 300 mmHg or less, and radiologically confirmed pneumonia. In this sense, the study analyzed data from hospital records of 124 patients hospitalized with COVID-19 (n = 80 treated with tocilizumab and n = 34 with remdesivir), between January 2021 and February 2022. All participants signed an informed consent form and this study was approved by the Institutional Review Board of the National Health Council of Brazil (approval number 4.497.118).

Figure 1: Map of South America, highlighting Rio Grande do Sul (Porto Alegre city), Brazil.

An adverse effect was considered the concept used by the World Health Organization: "Any harmful or undesirable and unintentional response that occurs with drugs at doses normally used in humans for prophylaxis, diagnosis, treatment of disease or to modify physiological functions"[19]. Comorbidity was considered any pre-existing disease, reported in the medical records, which, when associated with COVID-19, had the potential to aggravate the patient's clinical condition or worsen the outcome.

### *Statistical analysis*

Kolmogorov-Smirnov with Lilliefors correction and Shapiro-Wilk tests were performed to evaluate the normality of the continuous data. All continuous data are presented as median followed by the interquartile range (IQRs) and differences between groups were tested with the Mann-Whitney test. Categorical variables were reported as numbers (percentage), and Pearson's chi-squared test was used for study comparisons. Kaplan-Meier survival test was performed

for the length of stay (LOS), and treatment groups (Tocilizumab and Remdesivir) with log-rank Mantel-Cox chi-square distribution. Prevalence ratio (PR) and 95% confidence intervals (95% CIs) adjusted by Poisson regression were estimated. A priori confounders considered in the multivariable analysis were sex, age, length of stay (LOS), intensive care units (ICU) admission, mechanical ventilation, and comorbidities (cardiac, pulmonary, diabetes, kidney, liver, central nervous system disease, depression, thrombosis, cancer, and arthritis). *P*-values ≤ 0.05 was considered significant for all tests performed. SPSS, Version 25.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for data analysis.

## RESULTS

In the present study, 124 patients hospitalized for COVID-19 were evaluated, and divided into two groups treated with tocilizumab (n = 80) and remdesivir (n = 34). The male was 73.5% in the remdesivir group and 62.5% in the tocilizumab group ($p$ = 0.13). Patients treated with remdesivir (70.0; IQR: 59.7–84.3) were significantly older than those treated with tocilizumab (61.0; IQR: 51.0–73.7) ($p$ = 0.02). Length of stay (LOS) was not statistically different between patients treated with tocilizumab (21.0; IQR: 11.0–38.0) and remdesivir (16.0; IQR: 10.7–42.0) ($p$ = 0.15). The median body mass index (BMI) in the tocilizumab group was 29.1 (IQR: 26.1–34.9) and 26.0 (IQR: 24.7–29.0) remdesivir ($p$ = 0.13). Adverse drug effects were significantly more frequent in patients treated with remdesivir (n = 12; 35.3%) than tocilizumab (n = 3; 3.8%) ($p$ < 0.01). Intensive care unit patients were 50.0% in tocilizumab group and 32.4% in remdesivir ($p$ = 0.08). Mechanical ventilation was higher in remdesivir group (31.3% *vs* 12.6%; $p$ < 0.01). Comorbidities ≥ 3 were 58.8% in the remdesivir group and 25.0% in the tocilizumab ($p$ = 0.01). Comorbidities such as hypertension, heart disease, diabetes, pulmonary disease, cancer, dyslipidemia, and kidney disease were statistically more frequent in the remdesivir-treated group (70.6%, 47.1%, 35.3%, 29.4%, 26.5%, 20.6%, and 14.7% respectively) (Figure 2). Comorbidities such as liver disease, depression, thrombosis, and central nervous system (CNS) disease showed no differences between groups ($p$ > 0.05). Additionally, the frequency of deaths did not differ between the groups evaluated ($p$ = 0.67) (Table 1).

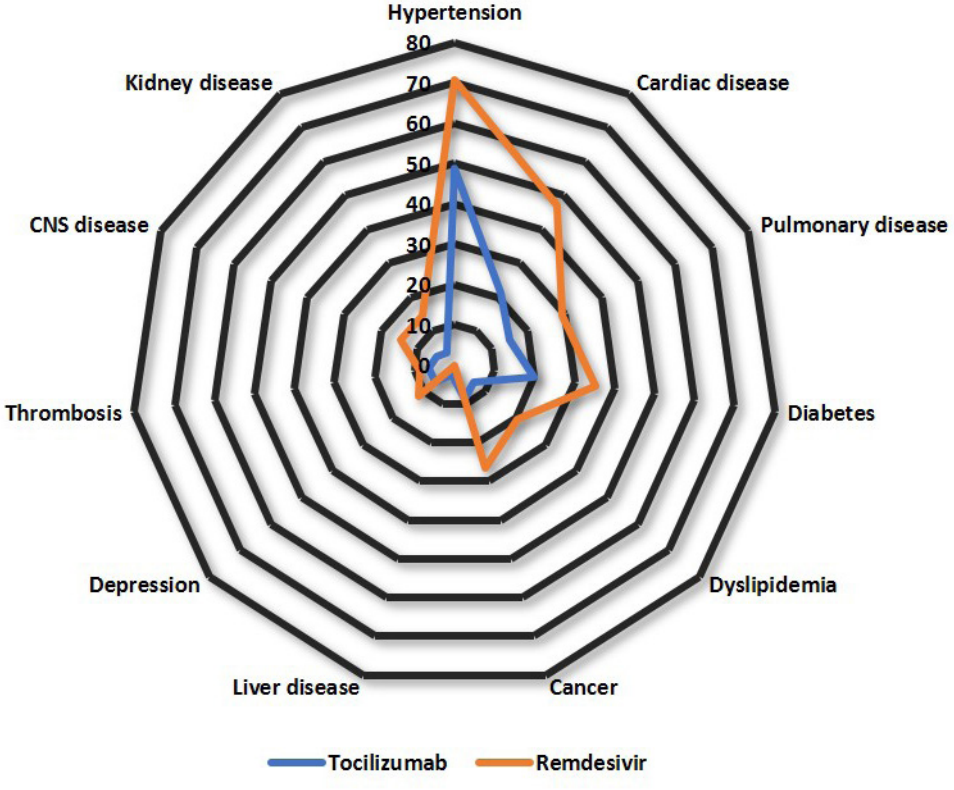



Figure 2: Radar chart of distributions of comorbidities among groups treated with tocilizumab or remdesivir between January 2021 and February 2022.

Table 1: Characteristics of patients treated with tocilizumab or remdesivir in a private hospital in southern Brazil between January 2021 and February 2022.

| Variables | Tocilizumab (n = 80) | | Remdesivir (n = 34) | | *p*-values |
|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % | |
| Male | 50 | 62.5 | 25 | 73.5 | 0.13 |
| Age, median (IQR) | 61.0 (51.0–73.7) | | 70.0 (59.7–84.3) | | **0.02** |
| LOS, median (IQR) | 21.0 (11.0–38.0) | | 16.0 (10.7–42.0) | | 0.15 |
| BMI, median (IQR) | 29.1 (26.1–34.9) | | 26.0 (24.7–29.0) | | 0.11 |
| Adverse drug events | 3 | 3.8 | 12 | 35.3 | **< 0.01** |
| ICU | 40 | 50.0 | 11 | 32.4 | 0.08 |
| Mechanical ventilation | 10 | 12.6 | 10 | 31.3 | **< 0.01** |
| Comorbidities ≥3 | 20 | 25.0 | 20 | 58.8 | **< 0.01** |
| Hypertension | 39 | 48.8 | 24 | 70.6 | **< 0.01** |
| Heart disease | 17 | 21.3 | 16 | 47.1 | **< 0.01** |
| Pulmonary disease | 12 | 15.0 | 10 | 29.4 | **0.03** |
| Diabetes | 16 | 20.0 | 12 | 35.3 | **0.02** |
| Dyslipidemia | 5 | 6.3 | 7 | 20.6 | **0.03** |
| Cancer | 7 | 8.8 | 9 | 26.5 | **0.01** |
| Liver disease | 2 | 2.5 | 0 | 0.0 | 0.99 |
| Depression | 5 | 6.3 | 4 | 11.8 | 0.60 |
| Thrombosis | 5 | 6.3 | 3 | 8.8 | 0.84 |
| CNS disease | 4 | 5.0 | 5 | 14.7 | 0.11 |
| Kidney disease | 3 | 3.8 | 5 | 14.7 | **0.04** |
| Death | 15 | 18.8 | 8 | 23.5 | 0.67 |

IQR: Interquartile range; LOS: Lenght of stay; BMI: Body mass index; ICU: Intensive Care Unit; CNS: Central Nervous System. In bold, significant *p*-values are highlighted.

In Table 2, the characteristics of patients with adverse drug reactions are shown. 80.0% (n = 12) treated with remdesivir and 20.0% (n = 3) treated with tocilizumab were identified. Men were 60.0% (n = 9) and 40.0% (n = 6) women. The median age was 67.0 (IQR: 56.0–81.0), the BMI was 28.1 (28.1; IQR: 25.0–30.0) and the length of stay (LOS) was 15.0 (IQR: 9.0–33.8). Patients with no comorbidity were 20.0% (n = 3), with 2 were 26.7% (n = 4), with 3 were 20.0% (n = 3), with 4 were 20.0% (n = 3), 6.7% (n = 1) with 7 and 6.7% with 8 (n = 1). The outcome of deaths was 40.0% (n = 6) and 60.0% (n = 9) were discharged.

Table 2: Characteristics of patients treated with tocilizumab and remdesivir with adverse drug events in a private hospital in Southern Brazil between January 2021 and February 2022.

| ID | Treatment | Sex | Age | BMI | LOS | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| A | Tocilizumab | Male | 67 | 23.67 | 12 | Discharged |
| B | Tocilizumab | Female | 56 | 29.41 | 31 | Discharged |
| C | Tocilizumab | Male | 81 | 28.41 | 42 | Dead |
| D | Remdesivir | Male | 55 | 31.77 | 5 | Discharged |
| E | Remdesivir | Female | 83 | 29.38 | 16 | Dead |
| F | Remdesivir | Male | 66 | 39.9 | 15 | Discharged |
| G | Remdesivir | Female | 55 | 25.01 | 7 | Discharged |
| H | Remdesivir | Male | 67 | 27.76 | 9 | Discharged |
| I | Remdesivir | Female | 90 | 27.12 | 11 | Dead |
| J | Remdesivir | Female | 68 | 28.14 | 7 | Discharged |
| K | Remdesivir | Male | 74 | 25.18 | 46 | Dead |
| L | Remdesivir | Male | 81 | 28.69 | 26 | Dead |
| M | Remdesivir | Male | 68 | 47.78 | 42 | Dead |
| N | Remdesivir | Female | 63 | 19.81 | 11 | Discharged |
| O | Remdesivir | Male | 29 | 17.44 | 18 | Discharged |

LOS: Lenght of stay; BMI: Body mass index.

Survival analysis by Kaplan-Meier test was performed, and no differences were observed between the groups treated with tocilizumab and remdesivir (log-rank, chi-square statistics: 0.6741; $p$ = 0.41) (Figure 3). In the multivariate analysis, patients treated with remdesivir had a higher prevalence of advanced age (PR: 1.58; 95%CI: 1.11–3.05; $p$ = 0.01), adverse reaction (PR: 13.21; 95%CI: 3.74–54.96; $p$ <0.01), mechanical ventilation (PR: 5.60; 95%CI: 1.51–11.20; $p$ = 0.02), comorbidities ≥ 3 (PR: 4.11; 95%CI: 1.76–10.56; $p$ < 0.01), hypertension (PR: 2.47; 95%CI: 1.08–5.98; $p$ = 0.03), cardiac disease (PR: 3.15; 95%CI: 1.35–7.75; $p$ < 0.01), dyslipidemia (PR: 3.83; 95%CI: 1.15–13.55; $p$ = 0.03), cancer (PR: 3.81; 95%CI: 1.33–13.21; $p$ = 0.01) and kidney disease (PR: 4.21; 95%CI: 1.02–19.66; $p$ = 0.04) (Table 3).

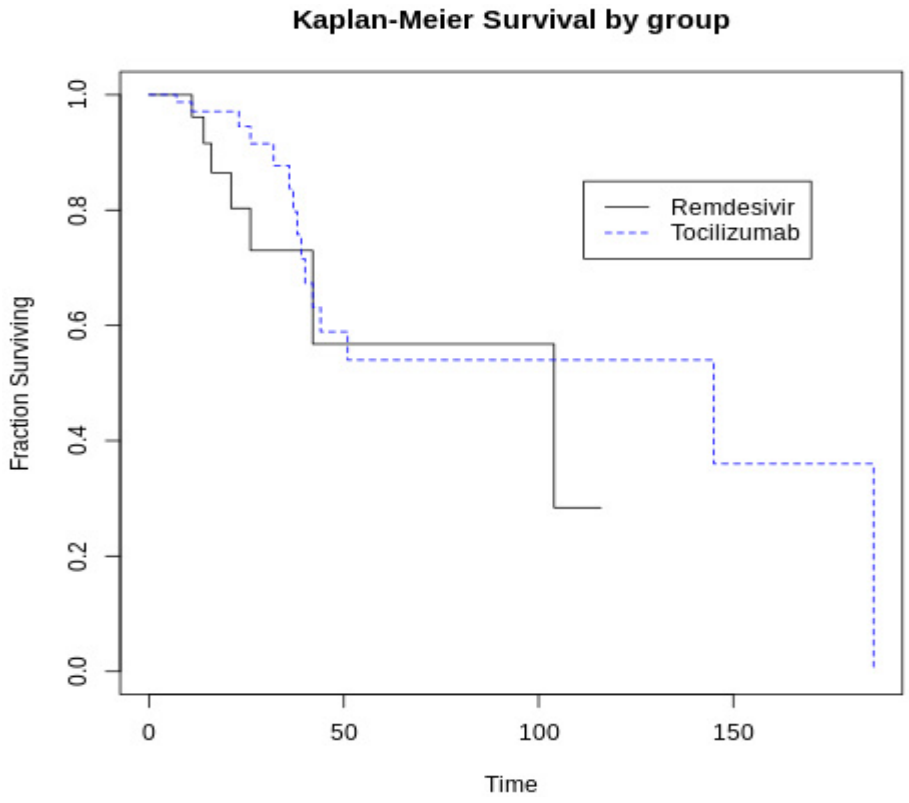



Figure 3: Survival curve by Kaplan-Meier analysis of patients treated with tocilizumab or remdesivir in a private hospital in Southern Brazil between January 2021 and February 2022.

Table 3: Multivariable associations of risk factors for remdesivir-treated group.

| Variables | Prevalence Ratio | CI 95% lower | CI 95% upper | *p*-values |
|---|---|---|---|---|
| Male | 1.68 | 0.71 | 4.09 | 0.33 |
| **Age (scale)** | **1.58** | **1.11** | **3.05** | **0.01** |
| LOS (scale) | 0.88 | 0.77 | 2.99 | 0.21 |
| BMI (scale) | 0.93 | 0.67 | 2.87 | 0.29 |
| **Adverse drug events** | **13.21** | **3.74** | **54.96** | **< 0.01** |
| ICU | 0.47 | 0.22 | 1.15 | 0.09 |
| **Mechanical ventilation** | **5.60** | **1.51** | **11.20** | **0.02** |
| **Comorbidities ≥ 3** | **4.11** | **1.76** | **10.56** | **< 0.01** |
| **Hypertension** | **2.47** | **1.08** | **5.98** | **0.03** |
| **Cardiac disease** | **3.15** | **1.35** | **7.75** | **< 0.01** |
| Pulmonary disease | 2.28 | 0.88 | 6.15 | 0.08 |
| Diabetes | 2.35 | 0.89 | 5.35 | 0.11 |
| **Dyslipidemia** | **3.83** | **1.15** | **13.55** | **0.03** |
| **Cancer** | **3.81** | **1.33** | **13.21** | **0.01** |
| Liver disease | 0.51 | 0.05 | 10.58 | 0.89 |
| Depression | 2.06 | 0.55 | 8.24 | 0.44 |
| Thrombosis | 1.49 | 0.41 | 6.84 | 0.74 |
| CNS disease | 3.45 | 0.85 | 13.25 | 0.10 |
| **Kidney disease** | **4.21** | **1.02** | **19.66** | **0.04** |
| Death | 1.25 | 0.87 | 3.55 | 0.31 |

CI: Confidence Interval; LOS: Lenght of stay; BMI: Body mass index; ICU: Intensive Care Unit; CNS: Central Nervous System. In bold, significant *p*-values are highlighted.

## DISCUSSION

Evidence on the quality and safety of therapies for the treatment of COVID-19 in hospitalized patients is still scarce and sometimes inconclusive. Thus, in the context of the seasonal aspect of infectious outbreaks of COVID-19, ongoing analysis, and studies to improve the management of the disease become paramount. In this regard, our study sought to compare two therapies with robust scientific evidence. In the present study, there was no difference between the prevalence of deaths in the group treated with remdesivir (23.5%) when compared with the group treated with tocilizumab (18.8%). There was also no difference in the need for ICU admission between the groups, however, the group treated with remdesivir required mechanical ventilation more frequently, this was possibly influenced by the fact that these patients are older and comorbid, which aggravates the symptoms of covid-19.

Some studies have shown that treatment with remdesivir[20,21] and tocilizumab[22,23] in patients with COVID-19 had a beneficial effect and reduced the length of stay, the likelihood of intensive care unit care, reducing the likelihood of mechanical ventilation, and the time of intubation. However, the data did not demonstrate a significant reduction in mortality when remdesivir administration was compared with placebo[20-25]. Nevertheless, different from what was observed in our study, a systematic review followed by a meta-analysis showed that remdesivir was associated with a lower rate of need for mechanical ventilation and a lower rate of mortality, compared to the placebo group, there was a reduction of 47% and 39%, respectively. These benefits were observed especially up to day 14 of treatment, i.e., the benefit for treatment with remdesivir could be better if started early[26]. Furthermore, some studies report that treatment with remdesivir[24,25] or tocilizumab[22,23,27] has no clinical effects. The most common adverse events in the remdesivir group were hypoalbuminemia, hypokalemia, anemia, thrombocytopenia, increased aspartate aminotransferase and increased total bilirubin; and in the tocilizumab group, the most common were hypoalbuminemia, anemia, hypokalemia, and increased aspartate aminotransferase. These findings were similar to those found in a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial[20,28]. In this study, it was identified that adverse reactions occurred in 66% of patients treated with remdesivir, a value higher than that observed in the present study (35%), but it indicates a common trend of adverse reactions with this type of treatment[20]. Furthermore, the types of adverse reactions were similar to those observed by us (constipation, hypoalbuminemia, hypokalemia, anemia, thrombocytopenia, and increased total bilirubin).

The new National Institute of Health (NIH) guidelines on December 1, 2022, recommends prioritizing remdesivir for use in hospitalized patients on COVID-19 who require supplemental low-flow oxygen but do not require oxygen delivery through a high-flow device, non-invasive ventilation, invasive mechanical ventilation, or ECMO. The panel recommends that remdesivir be given for 5 days or until hospital discharge, except for patients who require high-flow oxygen or more[29]. To date, although the drug has been approved for critically ill patients by the FDA and EMA, the results cannot be considered uniformly conclusive as some clinical trials have shown discordant results[24,25,28,30-35].

Although tocilizumab therapy is still considered off-label, Stone et al.[27] report that tocilizumab had no significant effect on the risk of intubation or death in moderately ill patients hospitalized with COVID-19. However, a multicenter cohort study involving 3,924 critically ill patients with COVID-19 showed that early administration of tocilizumab was associated with prolonged survival[36]. The most widely evaluated IL-6 inhibitor is tocilizumab. Initial results from observational studies were very encouraging but were not always followed by similar results in clinical trials. The registry clinical trials failed to show benefits in patients with severe pneumonia, including patients requiring ICU admission or mechanical ventilation[22,27,37]. Some subsequent clinical trials showed that tocilizumab administration in patients with severe pneumonia is associated with a significant decrease in mortality and organ support-free time[22,38].

The present study fails in a comparison with the placebo group, unfortunately, we do not have this group for comparison, since our sampling was for convenience, based on real-world data. Thus, we did not have methodological control of a clinical trial, which limits our conclusions about the therapeutic capacity of the drugs studied. Also, we observed some limitations, since our sample is small, as it is a convenience method. This affects the statistical inferences presented. Additionally, the compared groups were not paired for variables that may interfere with the results (such as age, sex, and ethnicity). Studies with larger samples should be conducted, for a more detailed understanding of the profile of patients treated with tocilizumab and remdesivir, verifying the frequencies of adverse reactions in these samples.

The data corroborate the scarcity of validated therapeutic alternatives for COVID-19 but also ratify the possibility that the studied medications are an alternative to reduce the duration or severity of SARS-COV-2 infection.

### *Compliance with Ethical Standards*

All participants signed an informed consent form and this study was approved by the Institutional

Review Board of the National Health Council of Brazil (approval number 4.497.118).

### *Funding*

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

### *Conflicts of interest*

The authors declare no conflicts of interest.

### *Data availability statement*

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

## REFERENCES

1. *Coronavirus Resource Center* [Internet]. Baltimore: John Hopkins University of Medicine, 2022 [cited 2022 Dec 8]. Available from: https: //coronavirus.jhu.edu/map.html
2. *Painel Coronavírus* [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde (BR); 2022 [cited 2022 Dec 8]. Available from: https: //covid.saude.gov.br/.
3. Wolf JM, Petek H, Maccari JG, Nasi LA. COVID-19 pandemic in Southern Brazil: Hospitalizations, intensive care unit admissions, lethality rates, and length of stay between March 2020 and April 2022. *J Med Virol*. 2022;94(10):4839-49.
4. Peixoto SG, Wolf JM, Glaeser AB, Maccari JG, Nasi LA. Longer length of stay, days between discharge/ first readmission, and pulmonary involvement ≥50% increase prevalence of admissions in ICU in unplanned readmissions after COVID-19 hospitalizations. *J Med Virol*. 2022;94(8):3750-6.
5. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res*. 2020;7(1):11.
6. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell J, Linsell L, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with covid-19 – preliminary report [Preprint]. *medRxiv 2020.06.22.20137273*. 2020 [cited 2023 Oct 19] Available from: https:// doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273
7. Tsang HF, Chan LWC, Cho WCS, Yu ACS, Yim AKY, Chan AKC, et al. An update on COVID-19 pandemic: the epidemiology, pathogenesis, prevention and treatment strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021;19(7):877-88.
8. *Clinical management of COVID-19* [Internet]. Geneva: WHO; 2022 [cited 2022 Dec 8]. Available from: https: //covid19.who.int/.
9. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-10: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(8):E474-84.
10. Toniati P, Piva S, Cattalini M, Garrafa E, Regola F, Castelli F, et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: a single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmun Rev*. 2020;19(7):102568.
11. Lan SH, Lai CC, Huang HT, Chang SP, Lu LC, Hsueh PR. Tocilizumab for severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(3):106103.
12. Klopfenstein T, Gendrin V, Kadiane-Oussou NJ, Conrozier T, Zayet S; HNF Hospital Tocilizumab Multidisciplinary Team. Tocilizumab in COVID-19 pneumonia: practical proposals based on a narrative review of randomised trials. *Rev Med Virol*. 2022;32(1):e2239.
13. Boretti A, Banik B. Modulation of Covid-19 cytokine storm by tocilizumab. *J Med Virol*. 2022;94(3):823-8.
14. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *Mbio*. 2018;9:1-15.
15. de Wit E, Feldmann F, Cronin J, Jordan R, Okumura A, Thomas T, et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117:6771-6.
16. Wang Y, Zhou F, Zhang D, Zhao J, Du R, Hu Y, et al. Evaluation of the efficacy and safety of intravenous remdesivir in adult patients with severe COVID-19: study protocol for a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Trials*. 2020;21(1):422.
17. Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, Peiffer-Smadja N, Poissy J, Belhadi D, et al. Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(2):209-21.
18. Angamo MT, Mohammed MA, Peterson GM. Efficacy and safety of remdesivir in hospitalised COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Infection*. 2022;50(1):27-41.
19. *COVID-19: Safety of vaccines and medicines* [Internet]. Geneva: WHO; 2022 [cited 2022 Dec 8]. Available from: https://www.who.int/teams/ regulation-prequalification/regulation-and-safety/pharmacovigilance
20. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020;395(10236):1569-78. Erratum in: *Lancet*. 2020;395(10238):1694.
21. Ali K, Azher T, Baqi M. Remdesivir for the treatment of patients in hospital with COVID-19 in Canada: a randomized controlled trial. *CMAJ*. 2022;194(7):E242-51.
22. Gupta S, Wang W, Hayek SS, Chan L, Mathews KS, Melamed ML, et al. Association between early treatment with tocilizumab and mortality among critically ill patients with COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2021;181(1):41-51.
23. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;384(1):20-30.

24. Barratt-Due A, Olsen IC, Nezvalova-Henriksen K, Kåsine T, Lund-Johansen F, Hoel H, et al. Evaluation of the effects of Remdesivir and Hydroxychloroquine on viral clearance in COVID-19: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2021;174(9):1261-9.

25. Lai CC, Chen CH, Wang CY, Chen KH, Wang YH, Hsueh PR. Clinical efficacy and safety of remdesivir in patients with COVID-19: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother*. 2021;76(8):1962-8.

26. Angamo MT, Mohammed MA, Peterson GM. Efficacy and safety of remdesivir in hospitalised COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Infection*. 2022;50(1):27-41.

27. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383:2333-44.

28. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020 15;324(11):1048-57.

29. *COVID-19 treatment guidelines* [Internet]. London: National Institute of Health; 2022 [cited 2022 Dec 8]. Available from: https: //www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antivirals-including-antibody-products/remdesivir/#: ~: text=In%20nonhospitalized%20patients%20with%20mild,hospital%20discharge%2C%20whichever%20comes%20first

30. Porter DP, Weidner JM, Gomba L, Bannister R, Blair C, Jordan R, et al. Remdesivir (GS-5734) is efficacious in cynomolgus macaques infected with marburg virus. *J Infect Dis*. 2020;222(11):1894-901.

31. Abd-Elsalam S, Salama M, Soliman S, Naguib AM, Ibrahim IS, et al. Remdesivir efficacy in COVID-19 treatment: a randomized controlled trial. *Am J Trop Med Hyg*. 2021;106(3):886-90.

32. Lin HXJ, Cho S, Meyyur Aravamudan V, Sanda HY, Palraj R, Molton JS, et al. Remdesivir in coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment: a review of evidence. *Infection*. 2021;49(3):401-10.

33. Santoro MG, Carafoli E. Remdesivir: from ebola to COVID-19. *Biochem Biophys Res Commun*. 2021;538:145-50.

34. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*. 2020;323(18):1824-36.

35. Sodani P, Mucci L, Girolimetti R, Tedesco S, Monaco F, Campanozzi D, et al. Successful recovery from COVID-19 pneumonia after receiving baricitinib, tocilizumab, and remdesivir. A case report: review of treatments and clinical role of computed tomography analysis. *Respir Med Case Rep*. 2020;31:101115.

36. Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, et al. Tocilizumab in hospitalized patients with severe Covid-19 pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;384(16):1503-16.

37. Stone JH. Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. Reply. *N Engl J Med*. 2021;384:1473-4.

38. Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, Arabi YM, et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(16):1491-502.

*Received: Jan 13, 2023*
*Accepted: June 22, 2023*

https://doi.org/10.22491/2357-9730.130505



# Idosos e aposentadoria: aspectos sociodemográficos, de qualidade de vida e de coerção associada

## *Elderly and Retirement: sociodemographic, quality of life and associated coercion aspects*

Bruna Borba Neves[1], Bruna da Silva Conter[2], José Roberto Goldim[1,3]


## RESUMO

**Introdução:** O objetivo deste estudo é descrever características sociodemográficas, qualidade de vida de idosos, e coerção associada a aposentadoria.

**Métodos:** Estudo transversal, com idosos já aposentados. Os dados foram coletados por meio de três instrumentos sobre os aspectos sociodemográficos, avaliação de expressão de coerção em relação a aposentadoria e qualidade de vida. Após, os dados foram analisados quantitativamente, através de estatística descritiva e analítica.

**Resultados:** A amostra foi composta por 50 idosos aposentados com média de idade de 70,78 anos. Dos idosos, 37 (74%) eram do sexo feminino, a maioria dos participantes eram casados e tinham uma média de escolaridade de 19,3 anos. A qualidade de vida média da amostra foi de 80,1%. Em relação à coerção, os resultados demonstram que 84% dos entrevistados tiveram baixa percepção de coerção associada à sua tomada de decisão em se aposentar.

**Conclusão:** Na amostra estudada, foi possível verificar que a maioria dos idosos foram os responsáveis pela tomada de decisão em se aposentar.


**Palavras-chaves:** *Idosos; Aposentadoria; Coerção; Qualidade de vida; Bioética*


## ABSTRACT

**Introduction:** The aim of this study is to describe sociodemographic characteristics, quality of life of the elderly, and coercion associated with retirement.

**Methods:** Cross-sectional study, with elderly people already retired. Data were collected using three instruments on: sociodemographic aspects, evaluation of expression of coercion in relation to retirement and quality of life. After the data were analyzed quantitatively, through descriptive and analytical statistics.

**Results:** The sample consisted of 50 retired elderly people with an average age of 70.78 years. Of the elderly, 37 (74%) were female, with most participants being married and with an average of 19.3 years of schooling. The average quality of life of the sample was 80.1%. Regarding coercion, the results show that 84% of the interviewees had a low perception of coercion associated with their decision to retire.

**Conclusion:** In the sample studied, it was possible to verify that most of the elderly were responsible for making the decision to retire**.**


**Keywords:** *Aged; Retirement; Coercion; Quality of life; Bioethics*

Clin Biomed Res. 2023;43(3):251-256

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

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

3 Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica, Escola de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

Autor correspondente:
Bruna Borba Neves
bneves@hcpa.edu.br
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350
90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.



CC BY

## INTRODUÇÃO

Nos dias atuais, já se observa um contingente cada vez mais significativo de pessoas com 60 anos ou mais de idade[1]. Neste processo de envelhecimento, é necessário realizar escolhas difíceis, muitas vezes relacionadas à própria saúde do idoso e aos processos pelos quais ele pode vir a passar[2].

Ainda, a autonomia pode ser um dos fatores fundamentais para uma boa qualidade de vida e uma necessidade básica para a tomada de decisão, ao permitir uma vida mais satisfatória, acompanhada da manutenção da capacidade de direcionar a vida e da independência[3]. Algumas perspectivas podem sugerir fatores relacionados com a tomada de decisão entre os idosos, como a presença de morbidades como a depressão, alterações cognitivas e do estado da capacidade[4].

Do ponto de vista vivencial, o idoso está numa situação de perdas contínuas, seja pela diminuição do suporte sociofamiliar, pela perda do status ocupacional e econômico, declínio físico continuado, maior incidência de doenças físicas e incapacidade pragmática crescente. Estas perdas provocam, muitas vezes, sentimentos de desânimo e tristeza[5].

Desde a juventude até o envelhecimento, as pessoas passam por diversas transições no âmbito da formação profissional. Estas incluem, por exemplo, concluir o ensino médio ou superior e ingressar no primeiro emprego; mudar de um trabalho para outro em um mesmo ramo ou em ramo distinto; deixar o trabalho por diversas razões, como mudança geográfica, desemprego, e retornar às atividades laborais após um período de afastamento; e, por fim, a aposentadoria[6].

O trabalho representa um papel ocupacional de elevado grau de centralidade na vida dos indivíduos, criando padrões de referência e influenciando diretamente na forma como eles se reconhecem e são reconhecidos. Trata-se de um fenômeno psicossocial que consiste em uma das principais fontes de significados e de identificações para os sujeitos; mais do que suprir necessidades de sobrevivência física, proporciona realização e possibilita status econômico, social e pode estar relacionado com uma melhor qualidade de vida[7]. Desta forma, é importante descrever características sociodemográficas, qualidade de vida de idosos e coerção associada a aposentadoria.

## MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal e descritivo. A amostra estudada foi composta por 50 idosos já aposentados. Foram utilizados como critérios de inclusão ser idoso, ou seja, pessoa com idade igual ou superior a 60 anos, estar aposentado, não exercer atividades profissionais vinculadas a sua ocupação original e ter condições de participar de uma entrevista. Os participantes foram selecionados por conveniência, tendo sido obtida uma listagem de professores aposentados da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) que foi utilizada para realizar os primeiros convites. A partir destes primeiros participantes, foram sendo incluídas outras pessoas. Houve também o estabelecimento de uma rede de contatos sociais que permitiu coletar dados de outras pessoas que preenchiam os critérios de inclusão.

Foram utilizados três instrumentos de avaliação, sendo um questionário sociodemográfico contendo variáveis como sexo, idade, escolaridade, número de pessoas que residem com o idoso, quem são essas pessoas e tempo de aposentadoria. Para avaliar a coerção associada a aposentadoria, foi utilizada a Escala de Expressão de Coerção, que é composta por quatro sentenças nas quais o participante deverá assinalar se concorda ou discorda de questões referentes ao momento de aposentadoria, e cada resposta em que o participante opta em assinalar a alternativa “concordo” é considerada um nível de percepção de coerção. O instrumento foi adaptado para a proposta de trabalho. Para avaliação de qualidade de vida, foi utilizado instrumento WHOQOL-OLD, que é constituído de 24 perguntas e cujas respostas seguem uma escala de Likert (de 1 a 5) atribuídas a seis facetas: “Funcionamento do Sensório” (FS), “Autonomia” (AUT), “Atividades Passadas, Presentes e Futuras” (PPF), “Participação Social” (PSO), “Morte e Morrer” (MEM) e “Intimidade”(INT). Cada uma das facetas possui quatro perguntas; as respostas podem oscilar de 4 a 20. Existem três formas de apresentação do instrumento e no presente estudo será utilizado o percentual (0 a 100), sendo que, quanto mais perto de 100%, melhor a qualidade de vida[8]. A coleta de dados ocorreu entre os meses de julho de 2019 e fevereiro de 2020. Os dados foram avaliados quantitativamente, utilizando medidas estatísticas descritivas. De acordo com a distribuição simétrica ou assimétrica dos dados, foi utilizada a média ou a mediana, e o desvio padrão ou intervalo interquartil. As variáveis foram descritas por meio de frequências simples.

Todos os participantes foram convidados a participar por meio de um processo de consentimento, que culminou com a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Este documento foi elaborado de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos (Resolução nº 466/2012), e foi submetido e aprovado pela Comissão Científica do IGG e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS.

## RESULTADOS

A amostra foi composta por 50 idosos aposentados. A idade apresentada pelo grupo foi de no mínimo 60 anos e máximo de 91 anos, com idade média de 70,78 anos (Tabela 1). De todos os idosos, 37 (74%) eram do sexo feminino e apenas 13 (26%), do sexo masculino. A maioria dos participantes 23 eram casados, 20 eram divorciados/separados e 7, viúvos. Todos os participantes se autodeclararam da cor branca. Quanto à escolaridade, variou de 3 anos até 37 anos de estudo, com uma média de 19,32 anos. Entre esses idosos, 18 moravam sozinhos, 32 idosos moravam com outra pessoa, que podia ser a mãe, esposa(o), filho, irmão. Mais da metade dos indivíduos 36 (72%) não referiram ter alguma alteração ou problema de saúde que afetasse suas atividades de vida diária. Entre os 14 (28%) que relataram problemas, citaram: fibromialgia, diabetes, obesidade, pressão alta, hérnia, tireoide, asma, enfisema pulmonar e catarata.

Tabela 1: Dados sociodemográficos na amostra dos 50 idosos aposentados.

| Dados sociodemográficos | n (%) | Média e desvio padrão |
|---|---|---|
| *Sexo* | | |
| Feminino | 37 (74) | |
| Masculino | 13 (26) | |
| Idade (em anos) | | 70,78 ± 6,34 |
| 60-70 | 19 (38) | |
| 70-80 | 31 (62) | |
| Escolaridade (em anos) | | 19,32 ± 7,25 |
| Ensino fundamental | 3 (12) | |
| Ensino médio | 6 (24) | |
| Ensino superior | 7 (28) | |
| Pós-graduação | 9(36) | |
| *Estado civil* | | |
| Casado | 23 (46) | |
| Divorciado/separado | 20 (40) | |
| Viúvo | 7 (14) | |
| *Com quem mora* | | |
| Sozinho | 18 (36) | |
| Acompanhado | 32 (64) | |
| *Alteração em saúde* | | |
| Sim | 14 (28) | |
| Não | 36 (72) | |
| *Trabalha* | | |
| Sim | 11 (22) | |
| Não | 39 (78) | |

A média de tempo de aposentadoria é 3 anos e 8 meses. A grande maioria, 39 participantes, se aposentou e não está mais trabalhando. Apenas 11 participantes mantêm trabalho remunerado em outra função.

Foram avaliados seis domínios relacionados com a qualidade de vida (Tabela 2). O primeiro domínio, Funcionamento dos Sentidos, avalia o impacto da perda do funcionamento dos sentidos (perdas na audição, visão, paladar, olfato, tato) na qualidade de vida e apresentou o valor de 83,8%. O domínio Autonomia avalia a independência do idoso para tomar suas próprias decisões, sentir que controla seu futuro, fazer as coisas que gostaria de fazer ou acreditar que as pessoas ao seu redor respeitam sua liberdade; nele, o percentual da amostra foi de 82,5%. Nas Atividades Passadas, Presentes e Futuras, avaliou-se a satisfação com as realizações na vida, oportunidades de novas realizações, reconhecimento merecido na vida, felicidade com o que ainda se espera do futuro e com objetivos a serem alcançados, e o percentual obtido foi 81,5%. O domínio Participação Social demonstrou a satisfação pessoal com as atividades diárias, com o uso do tempo, com o nível pessoal de atividade e com as oportunidades de participar nas atividades da comunidade, e o percentual obtido foi 79%. O domínio Morte e Morrer avalia as preocupações e os medos acerca da morte e do morrer, e o percentual encontrado foi 70,9%. O domínio Intimidade avalia a capacidade de estabelecer relacionamentos íntimos e pessoais e apresentou o percentual de 82,4%. Em relação ao escore total, a amostra apresentou um percentual de 80,1% de qualidade de vida.

Tabela 2: Percentual de facetas do instrumento WHOQOL-Old na amostra dos 50 idosos aposentados.

| Escala WHOQOL-Old | % |
|---|---|
| Funcionamento dos Sentidos | 83,8 |
| Autonomia | 82,5 |
| Atividades Passadas, Presentes e Futuras | 81,5 |
| Participação Social | 79 |
| Morte e Morrer | 70,9 |
| Intimidade | 82,4 |
| Escore total | 80,1 |

Em relação à coerção e à aposentadoria, foi possível identificar que 23 dos entrevistados tiveram uma percepção nula de coerção associada a sua decisão. As demais respostas foram de 12 dos entrevistados com uma percepção de 25% de coerção; 7 com uma percepção de 50%, 7 entrevistados com 75% de percepção de coerção, e apenas 1 com 100% de coerção.

Estes resultados demonstram que 42 dos 50 aposentados entrevistados tiveram percepção de coerção considerada baixa, ou seja, com valores iguais ou menores a 50%. Apenas 7 dos entrevistados tiveram percepção de coerção mais alta, na faixa de 75%, e 1 com 100%, que é o escore máximo de 4 pontos.

## DISCUSSÃO

A amostra foi composta por 50 idosos aposentados, com prevalência no sexo feminino (74%). As mulheres caracterizam a maioria da população idosa em todas as regiões do mundo[9]. De acordo com dados da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua (PNADC), a população brasileira é composta por 48,3% de homens e 56% de mulheres[10]. Tanto no estudo como na literatura, o público feminino é maior entre os idosos, o que na literatura já vem sendo discutido como a chamada feminilização do envelhecimento, que explica alguns fatores atribuídos ao maior envelhecimento feminino, como, por exemplo, o fato de às mulheres se atribuir menor exposição a determinados fatores de risco do que a homens – relacionados ao ambiente de trabalho –, menor prevalência de tabagismo e uso de álcool, diferenças quanto à atitude em relação a doenças e incapacidades, maior procura pelos serviços preventivos e de saúde[11,12].

O estado civil mais frequente na amostra foi casado, com 46%. Em outros estudos, o estado civil casado também foi o predominante, com 47% dos participantes[13]. Acredita-se que a qualidade de vida do idoso está amplamente associada ao apoio social que ele recebe, sendo um fator importante para a pessoa com mais idade a capacidade de manter-se com autonomia e ter um envelhecimento satisfatório. As pessoas de mais idade que participam de redes sociais de forma ativa e que recebem apoio social informal são as que possuem melhor saúde física e mental[14].

As condições de saúde adversas aparecem frequentemente em idosos e potencializam os efeitos deletérios do envelhecimento. No presente estudo, 14 (28%) referiram ter alguma alteração ou problema de saúde que afeta suas atividades de vida diária. Entre os participantes que relataram problemas, foram citadas: fibromialgia, diabetes, obesidade, pressão alta, hérnia, tireoide, asma, enfisema pulmonar e catarata. O combate às doenças comuns em idosos, como as que apareceram no estudo, pode ter impacto tanto na redução de mortalidade quanto na promoção de qualidade de vida durante o envelhecimento[15].

No presente estudo, foi verificado que 84% dos entrevistados tiveram uma percepção baixa de coerção, ou seja, eles que decidiram se aposentar. Resultado similar é encontrado em estudo realizado com 552 idosos no Rio Grande do Sul, Brasil, com o objetivo de avaliar a capacidade de tomada de decisão em idosos, no qual todos preservavam a capacidade para a tomada de decisão, ou seja, estavam aptos a fazer suas escolhas de acordo com seu melhor interesse[16]. É importante a construção, com o idoso, de uma relação livre de perspectivas preconceituosas. Fato também encontrado em estudo realizado no Rio Grande do Sul com 25 idosos com o objetivo de avaliar a expressão de coerção com o uso da teleassistência. Neste grupo de idosos que utilizavam esta tecnologia, 48% foram os principais responsáveis por tomar a decisão de utilizar a teleassistência[17]. O que demonstra que, devido à complexidade do processo de envelhecimento, não é possível estabelecer uma idade limite para a perda da capacidade para tomada de decisão. Isto poderá possibilitar o exercício da autonomia pelo idoso, ou seja, o poder de decisão sobre si mesmo, para assumir o controle de sua própria vida[18].

A maioria, 39 dos 50 participantes (78%), não está em uma atividade remunerada, e apenas 11 estão com trabalho remunerado, mas em função diferente da que tinham antes de se aposentarem. No presente estudo, não foram traçados os motivos pelos quais os idosos reingressaram em outros serviços após a aposentadoria, mas em um estudo que teve por objetivo encontrar os motivos que influenciaram o (re)ingresso do idoso no mercado de trabalho, foi observado, na grande maioria dos entrevistados, que foram a necessidade financeira e o benefício do trabalho nos outros aspectos da vida, como saúde e sensação de utilidade, de continuar capaz, de fazer algo importante para as empresas, para a sociedade e para si[19].

No quesito qualidade de vida, uma das facetas mais identificadas com uma melhor qualidade de vida foi a autonomia, o que também foi encontrado em outro estudo no estado do Rio Grande do Sul, o qual destaca que a autonomia e a liberdade para gerenciar a própria vida significa estar apto para tomar as próprias decisões, com uma melhor qualidade de vida. A autonomia, entendida como respeito à pessoa, é condição para um processo de envelhecimento mais prazeroso e significativo[20].

O quesito intimidade também apresentou maior percentual, o que pode se justificar pelo fato de a maioria dos participantes da amostra serem casados. A ideia de que há pessoas disponíveis para ajudar no dia a dia nas eventuais necessidades especiais atua como moderador do efeito dos eventos estressantes sobre o bem-estar psicológico dos idosos e afeta positivamente sua saúde física e mental[21]. A manutenção de relações sociais com cônjuge, familiares e amigos da mesma geração favorece o bem-estar psicológico e social dos idosos[22].

Os sentimentos decorridos diante da morte de um idoso são difíceis, por incitarem a reflexão de algo que é próprio no homem: sua finitude. A morte é vista social e culturalmente como parte do processo de vida dos indivíduos. Isso foi diferente há algum tempo, em que a morte era vista como um castigo ou uma punição dos ancestrais aos que cometessem algum tipo de pecado. Essa cultura modificou-se ao longo da

história, porém os sentimentos humanos continuam a existir de forma a não haver uma forma concreta de explicá-lá[23]. Essas diferenças culturais podem ser vistas no fato de que, enquanto no presente estudo o quesito morte e morrer foi o que apresentou a menor média relacionada com a qualidade de vida, em estudo realizado na Eslováquia com 102 idosos, a maior qualidade de vida foi relacionada ao quesito morte como algo tranquilo de se lidar no envelhecimento[24], ou seja, tal percepção varia em diferentes culturas.

Em resumo, o presente estudo encontrou um perfil de idosos com uma média de idade de 70,9 anos, com a maioria dos participantes sendo do sexo feminino, casados, morando com outra pessoa, referindo não ter alteração ou problema de saúde, aposentados e não mais trabalhando. Na avaliação da qualidade de vida, a autonomia e a intimidade tiveram uma melhor qualidade de vida associada e o domínio morte e morrer teve uma pior qualidade de vida associada. Em relação à coerção, foi possível verificar que a maioria dos idosos foram os responsáveis pela tomada de decisão em se aposentar.

Nosso estudo apresenta algumas limitações, como as características de escolaridade, que foram influenciadas pela origem dos primeiros participantes e dos contatos por eles sugeridos. Como a primeira lista foi de professores universitários aposentados, a maioria conta com uma escolaridade bastante alta, o que pode vir a justificar uma incompatibilidade com diferentes estudos referentes à população em geral. Este estudo é uma primeira tentativa de avaliar, em nosso meio, a presença de comportamentos coercitivos associados à aposentadoria. A amostra de conveniência não permite a generalização dos dados e indica a necessidade de realização de outros estudos com maior representatividade da população. É um primeiro estudo que apresenta estas características, sem ter outros grupos para realizar as comparações, sendo necessários novos estudos referentes ao tema.

***Financiamento***

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal Nível Superior – Brasil (CAPES), Código de Financiamento 001. O projeto também contou com recursos do Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE/HCPA) e com uma bolsa de Iniciação Científica do Programa de Bolsas de Iniciação Científica FAPERGS/HCPA.

## REFERÊNCIAS<sub1>

1. Miranda GMD, Mendes ACG, Silva ALA. O envelhecimento populacional brasileiro: desafios e consequências sociais atuais e futuras. *Rev Bras Geriatr Gerontol*. 2016;19(3):507-19.

2. Mocellin MR, Goldim JR. Moral-psychological development related to the capacity of adolescents and elderly patients to consent. *J Med Ethics*. 2008;34(8):602-5.

3. Deon RG, Goldim JR. Capacidade de tomada de decisão em idosos institucionalizados e não institucionalizados. *Estud Interdiscipl Envelhec*. 2016;21(1):123-33.

4. Morsch P, Mirandola AR, Caberlon IC, Bós AJG. Factors associated with health-related decision-making in older adults from Southern Brazil. *Geriatr Gerontol Int*. 2017;17(5):798-803.

5. Martins RML, Mestre MA. Esperança e qualidade de vida em idosos. *Millenium*. 2014;47:153-62.

6. Murta SG, Abreu S, França CL, Pedralho M, Seidl J, Lira NPM, et al. Preparação para a aposentadoria: implantação e avaliação do Programa Viva Mais! *Psicol Reflex Crit*. 2014;27(1):1-9.

7. Krawulski E, Boehs STM, Cruz KO, Medina PF. Docência voluntária na aposentadoria: transição entre o trabalho e o não trabalho. *Psicol Teor Prat*. 2017;19(1):55-66.

8. Fleck MPA, Chachamovich E, Trentini CM. Projeto WHOQOL-OLD: método e resultados de grupos focais no Brasil. *Rev Saude Publica*. 2003;37(6):793-9.

9. World Health Organization. *World report on ageing and health*. Luxembourg: WHO; 2015.

10. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Pesquisa nacional de amostras por domicílio*. Rio de Janeiro: IBGE; 2015.

11. Pilger C, Menon MH, Mathias TAF. Características sociodemográficas e de saúde de idosos: contribuições para os serviços de saúde. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2011;19(5):1230-8.

12. Maximiano-Barreto MA, Portes FA, Andrade L, Campos LB, Generoso FK. A feminização da velhice: uma abordagem biopsicossocial do fenômeno. *Interfaces Cient Hum Soc*. 2019;8(2):239-52.

13. Dawalibi NW, Goulart RMM, Prearo LC. Fatores relacionados à qualidade de vida de idosos em programas para a terceira idade. *Cienc Saude Colet*. 2014;19(8):3505-12.

14. Areosa SVC, Benitez LB, Wichmann FMA. Relações familiares e o convívio social entre idosos. *Textos Contextos (Porto Alegre)*. 2012;11(1):184-92.

15. Vagetti GC, Barbosa Filho VC, Moreira NB, Oliveira V, Mazzardo O, Campos W. Condições de saúde e variáveis sociodemográficas associadas à qualidade de vida em idosas de um programa de atividade física de Curitiba, Paraná, Sul do Brasil. *Cad Saude Publica*. 2013;29(5):955-69.

16. Deon RG, Goldim JR. Capacidade para tomada de decisão em idosos institucionalizados e não institucionalizados. *Estud Interdiscipl Envelhec*. 2016;21(1):123-33.

17. Neves BB, Goldim JR. Teleassistência em idosos: coerção, confiança e satisfação associadas à sua utilização. *Rev Bras Geriatr Gerontol*. 2018;21(4):464-71.

18. Cunha JXP, Oliveira JB, Nery VAS, Sena ELS, Boery RNSO, Yarid SD. Autonomia do idoso e suas

implicações éticas na assistência de enfermagem. *Saude Debate*. 2012;36(95):657-64.

19. Santos AS, Thomazetti CCF, Oliveira ED. O (re)ingresso do idoso no mercado de trabalho: uma ruptura do cotidiano na “melhor idade”. *Rev CONBRAD*. 2018;3:118-37.

20. Celich KLS, Creutzberg M, Goldim JR, Gomes I. Envelhecimento com qualidade de vida: a percepção de idosos participantes de grupos de terceira idade. *REME Rev Min Enferm*. 2010;14(2):226-32.

21. Rabelo DF, Neri AL. Avaliação das relações familiares por idosos com diferentes condições sociodemográficas e de saúde. *Psico USF*. 2016;21(3):663-75.

22. Silva DC, Coutinho DJG, Barbosa JKC, Aguiar DS. Qualidade de vida do idoso na perspectiva dos gêneros. Um estudo baseado em dados secundários. *Braz J Develop*. 2020;6(7):46160-75.

23. Trevisan M, Alves KC, Resende WC, Oliveira ZA, Trevisan JAT, Faleiros VP. Olhares acerca da finitude em idosos. *RBCEH*. 2013;10(3):271-84.

24. Soósova MS. Determinants of quality of life in the elderly. *Cent Eur J Nurs Midw*. 2016;7(3):484-93.

*Recebido: 1 Mar, 2023*
*Aceito: 3 Jul, 2023*

https://doi.org/10.22491/2357-9730.130715



# Desenvolvimento de um protocolo de atendimento multiprofissional para um ambulatório de cardiopatia isquêmica

## *The development of a multiprofessional care protocol for an ischemic heart disease outpatient*

Heloíse Benvenutti[1], Jordana Silva dos Santos[1], Emily Justiniano[1], Paloma de Borba Schneiders[1], Stefannie Brehm Mendes[1], Claudia Severgnini Eugenio[1], Fernanda Cecilia dos Santos[1], Simoni Chiarelli da Silva Pokorski[1], Oellen Stuani Franzosi[1], Cecilia Helena Glanzner[1]

## RESUMO

**Introdução:** As doenças crônicas não transmissíveis, incluindo as doenças cardiovasculares, são responsáveis por 70% das mortes no mundo. A educação em saúde pode melhorar o conhecimento da doença, desenvolver habilidades e capacidades para o autocuidado, melhorar a adesão farmacológica e não farmacológica, a qualidade de vida e, consequentemente, reduzir as reinternações hospitalares. Na atenção a cardiopatas, uma equipe interdisciplinar que atue alinhando e otimizando condutas é considerada padrão-ouro. O desenvolvimento de protocolos assistenciais traz a oportunidade de viabilizar a qualificação dos cuidados prestados e assegurar efetividade para a tomada de decisão.

**Métodos:** Utilizou-se uma adaptação do método ADDIE para o desenvolvimento de um protocolo de atendimento multiprofissional para um ambulatório de cardiopatia isquêmica.

**Resultados:** Foi desenvolvido um protocolo composto por 13 tópicos: uma questão subjetiva para descrição do período pós-alta; medicamentos em uso; escala de autocuidado para angina crônica; instrumento para medida de adesão aos tratamentos; avaliação de risco nutricional; avaliação de risco de sarcopenia; análise do apetite; dados sobre qualidade da dieta; capacidade funcional; realização de exercício físico; questionário internacional de atividade física; estratificação de risco para realização de exercícios não supervisionados; e dados objetivos.

**Conclusão:** A elaboração do protocolo de atendimento permitiu sistematizar a condução de uma consulta compartilhada para planejamento e construção de um cuidado integral ao paciente, evidenciando a importância da atuação interdisciplinar.

**Palavras-chave:** *Cardiopatia isquêmica; Equipe multiprofissional; Assistência ambulatorial*

Clin Biomed Res. 2023;43(3):257-264

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

Autor correspondente:
Heloíse Benvenutti
heloise.benvenutti@gmail.com
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350
90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.

## Abstract

**Introduction:** Non-communicable chronic diseases, including cardiovascular diseases, are responsible for 70% of deaths worldwide. Health education can improve knowledge of the disease, develop skills and abilities for self-care, improve pharmacological and non-pharmacological adherence, quality of life and, consequently, reduce hospital readmissions. In the care of cardiac patients, an interdisciplinary team that acts by aligning and optimizing conducts is considered the gold standard. The development of care protocols brings the opportunity to enable the qualification of care provided and ensure effectiveness for decision-making.

**Methods:** An adaptation of the ADDIE method was used to develop a multidisciplinary care protocol for an ischemic heart disease outpatient clinic.



ISSN 2357-9730

**Results:** A protocol composed of thirteen topics was developed: a subjective question to describe the post-discharge period; medications in use; self-care scale for chronic angina; instrument for measuring adherence to treatments; nutritional risk assessment; sarcopenia risk assessment; appetite analysis; data on diet quality; functional capacity; carrying out physical exercise; international physical activity questionnaire; risk stratification for performing unsupervised exercises; and, objective data.

**Conclusion:** The elaboration of the care protocol made it possible to systematize the conduction of a shared consultation for the planning and construction of comprehensive care for the patient, highlighting the importance of interdisciplinary action.

**Keywords:** *Myocardial ischemia; Patient care team; Ambulatory care*

## INTRODUÇÃO

As doenças crônicas não transmissíveis são responsáveis por 70% das mortes mundiais. Nesse escopo, incluem-se doenças cardiovasculares, tendo como principais causas doença isquêmica coronariana, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca[1].

A educação em saúde pode melhorar o conhecimento da doença, desenvolver habilidades e capacidades para o autocuidado, melhorar a adesão farmacológica e não farmacológica, qualidade de vida e, consequentemente, reduzir reinternações hospitalares. Diferentes estratégias podem ser utilizadas a fim de promover educação em saúde, entre elas as consultas compartilhadas. Constituem-se por atendimentos conduzidos em simultâneo por profissionais de distintas áreas e objetivam construir, de maneira articulada com o paciente, uma proposta de adesão às demandas em saúde, com enfoque biopsicossocial e interdisciplinar[2]. Essa metodologia surge na dimensão da clínica ampliada e permite que os profissionais atuem em conjunto ante a complexidade das problemáticas e dos diagnósticos, expandindo o conhecimento quanto ao sujeito em tratamento[3,4].

Na atenção àqueles com cardiopatia, uma equipe multiprofissional que atue alinhando e otimizando suas condutas é considerada padrão-ouro para acompanhamento de pacientes com insuficiência cardíaca e suas comorbidades. Entre os profissionais recomendados para integrar a equipe multiprofissional, estão os médicos, enfermeiros, nutricionistas, fisioterapeutas, farmacêuticos e psicólogos[5]. No que concerne à reabilitação de indivíduos com cardiopatia isquêmica, a educação em saúde busca manejar fatores de risco cardíacos com objetivo de controlar aqueles considerados modificáveis, bem como a recorrência de eventos coronarianos[6].

Para qualificar o cuidado em saúde, o desenvolvimento de protocolos assistenciais traz a oportunidade de viabilizar a qualificação dos cuidados prestados e assegurar efetividade para a tomada de decisão. Eles devem ser construídos com base em evidências científicas, nas atribuições dos profissionais envolvidos e nas características do público-alvo. Assim, permitem reduzir a variabilidade entre condutas e se prestam como indicadores dos processos de trabalho e seus resultados[7]. Nesse ínterim, também se tornam úteis na assistência compartilhada, que necessita de um direcionamento objetivo para trazer resolutividade às intervenções[2].

Com esse propósito, entende-se que a elaboração de um protocolo de atendimento pode sistematizar a condução de uma consulta compartilhada multiprofissional para planejamento e construção de um cuidado integral ao paciente. O objetivo do estudo foi descrever a elaboração de um protocolo multiprofissional para uma consulta compartilhada de pacientes com cardiopatia isquêmica, realizada 30 dias após a alta hospitalar.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo metodológico seguindo uma adaptação do método de ADDIE para o desenvolvimento de um protocolo de atendimento multiprofissional para um ambulatório de cardiopatia isquêmica de um hospital de referência do Sul do Brasil. Este método consiste em cinco fases (ADDIE – *Analyze*, *Design*, *Develop*, *Implement* e *Evaluate*) do plano de design instrucional, que, traduzindo para o português, é descrito como: Análise, Desenho, Desenvolvimento, Implementação e Avaliação. Esta metodologia é amplamente utilizada no cenário da educação e da saúde, por ter um caráter de avaliação contínua de feedbacks para a melhoria do projeto[8].

O instrumento desenvolvido destina-se a aplicação em consulta multiprofissional, realizada por enfermeiros, fisioterapeutas e nutricionistas, em um ambulatório de cardiopatia isquêmica de um hospital de referência. Estas consultas destinam-se ao período pós-alta hospitalar de pacientes que foram internados por evento cardíaco isquêmico, em até 30 dias após a alta.

Neste trabalho, a primeira etapa do modelo consistiu na fase de Análise. Foram elencadas fragilidades e potencialidades das consultas, além da verificação dos principais acometimentos clínicos, funcionais e nutricionais evidenciados pela literatura para pacientes com cardiopatia isquêmica.

Na segunda etapa, o Desenho, foram selecionados instrumentos e ferramentas já traduzidos e validados para língua portuguesa e também instrumentos que foram adaptados em pesquisas para esse perfil de paciente. Desse modo, conhecendo o público-alvo, foi necessário estipular a extensão e a abrangência das informações que seriam contempladas, com o objetivo de responder dúvidas específicas e pertinentes referentes ao agravo. Para a definição do Desenho, foram levados em consideração os instrumentos de avaliação sugeridos por cada núcleo profissional que compõe este ambulatório, bem como o tempo disponível para a consulta, que é de 30 minutos. Esta etapa foi desenvolvida pelas residentes responsáveis pelas consultas realizadas no ambulatório de cardiopatia isquêmica, sob responsabilidade do programa de Residência Multiprofissional em Atenção Cardiovascular do hospital, visto o contexto de necessidade de organização e padronização das consultas para melhor atendimento ao paciente.

No Desenvolvimento, foram reunidas todas as informações relevantes e necessárias para a avaliação dos profissionais que compõem o ambulatório: enfermeiros, fisioterapeutas e nutricionistas. Após uma discussão multiprofissional, os tópicos elencados foram agrupados de acordo com semelhança e divididos conforme os momentos da consulta: subjetivo, objetivo, impressões e condutas.

Durante a implementação, foi realizada uma capacitação para padronizar a execução da consulta, tendo como base o protocolo criado. Neste treinamento, foram incluídos os residentes do programa e os preceptores que compõem o ambulatório. Após, foram realizadas consultas utilizando o protocolo para verificar sua usabilidade na rotina do ambulatório.

A avaliação inicial do protocolo de atendimento para verificar a usabilidade, adequação conforme a literatura e assertividade foi realizada por um grupo multiprofissional, incluindo cardiologistas, enfermeiros, fisioterapeutas e nutricionistas com experiência na área de cardiopatia isquêmica, e que atuam em ambulatórios desta mesma área. Nota-se que este foi um processo contínuo no desenvolvimento deste protocolo, visto que a avaliação se deu de forma constante ao longo de todas as etapas anteriormente descritas, sendo necessário um tempo total de três meses para atingir a versão final do protocolo.

## RESULTADOS

O protocolo é composto por 13 tópicos, sendo eles: uma questão subjetiva para que o paciente descreva seu período pós-alta; uma questão sobre os medicamentos em uso; escala de autocuidado para angina crônica; instrumento para medida de adesão aos tratamentos (MAT); avaliação de risco nutricional; avaliação de risco de sarcopenia; análise do apetite; dados sobre qualidade da dieta; capacidade funcional; realização de exercício físico; questionário internacional de atividade física (IPAQ); estratificação de risco para realização de exercícios não supervisionados; e dados objetivos.

Inicia-se a consulta com uma pergunta aberta ao paciente, questionando como foi o período entre a alta hospitalar e o momento da consulta. Neste momento, os pacientes ficam livres para falar sobre sintomas, mudanças realizadas no estilo de vida e adesão às orientações de alta. Em caso de surgimento de tópicos de interesse, os profissionais avaliam e aprofundam as falas para coleta de informações. Em sequência, são abordados os medicamentos em uso pelo paciente e descritos todos os fármacos e sua posologia, sendo realizada uma conferência com a receita de medicamentos fornecida na última consulta médica. Questiona-se sobre a necessidade de auxílio para organização e administração, capacidade de aquisição dos medicamentos e recebimento destes pelo Sistema Único de Saúde, além de dúvidas, dificuldades e esquecimentos.

A segunda etapa aborda a Escala de Autocuidado para Angina Crônica, que possui uma classificação do tipo Likert com variação de 1 a 4 para obtenção da pontuação, sendo: 1: nunca ou raramente; 2: às vezes; 3: frequentemente; e 4: sempre ou diariamente. É considerado o automanejo dos pacientes quanto a esse agravo, sendo dividido nos seguintes aspectos: manutenção da angina crônica, manejo do autocuidado e autoconfiança quando da tomada de decisão[9].

A terceira etapa do protocolo é composta pelo instrumento para medida de adesão aos tratamentos. Para a padronização e preenchimento, as respostas são obtidas por meio de uma escala ordinal de seis pontos, sendo: 1: sempre; 2: quase sempre; 3: com frequência; 4: algumas vezes; 5: raramente; e 6: nunca[10].

A quarta etapa é composta pela triagem de risco nutricional. É considerado o Índice de Massa Corporal (IMC) do paciente, a fim de verificar se o valor é menor do que 20,5 kg/m$^2$. Verifica-se a existência de perda de peso nos últimos três meses e se houve redução da ingestão na última semana. Considera-se risco nutricional a presença de ao menos uma das três questões supracitadas. Se houver risco nutricional, é realizada a avaliação de risco de sarcopenia e avaliação do apetite. Para a padronização e preenchimento, o risco de sarcopenia também possui uma escala do tipo Likert com variação de 0 a 2 pontos[11]. Do mesmo modo ocorre para a avaliação de apetite, em que a escala do tipo Likert contempla pontuação de 0 a 5 para diferentes classificações contempladas em quatro

perguntas[12]. Ainda, nesta etapa, é avaliada a qualidade da dieta do paciente, com a utilização de cinco pontos principais: consumo de temperos industrializados; de produtos ultraprocessados; de óleos e gorduras; adição de sal e açúcar às preparações; e ingestão de frutas e verduras.

A sexta etapa é composta pela avaliação da capacidade funcional. A escala DASI avalia 12 situações de atividades possivelmente realizadas no cotidiano dos pacientes. Cada item possui uma pontuação correspondente aos METS (equivalentes metabólicos) gastos para tal. As atividades realizadas pelo paciente são pontuadas com o MET respectivo, e as atividades não realizadas recebem pontuação zero[13]. Com base na pontuação final, é possível realizar um cálculo para predição do $VO_2$ máximo, através da fórmula: 0,43 × pontuação DASI + 9,6[14].

A sétima etapa é composta por perguntas abertas para a avaliação sobre prática de exercício físico. Neste momento, o paciente é questionado sobre a realização de exercícios físicos, com descrição de tipo de exercício, frequência, autopercepção de esforço, e presença de sintomas durante o exercício.

A oitava etapa é composta pelo instrumento IPAQ versão curta. Na aplicação deste instrumento, são realizados os questionamentos e descrita a periodização das atividades descritas ao longo da semana do paciente. Com as atividades avaliadas, classifica-se os pacientes entre quatro níveis, de acordo com suas atividades diárias: Muito ativo; Ativo; Insuficientemente ativo; e Sedentário[15].

Na Tabela 1, são apresentados os instrumentos aplicados e seus respectivos pontos de corte, bem como as referências pertencentes a cada um.

Tabela 1: Pontos de corte dos instrumentos utilizados no protocolo.

| Instrumento | Ponto de corte | Referência |
|---|---|---|
| Escala de autocuidado para angina crônica | Não foram encontrados pontos de corte estabelecidos pela literatura | Pokorski e Silva (2013) |
| Instrumento para medida de adesão aos tratamentos (MAT) | Aderente: 5-6 pontos<br>Não aderente: ≤ 4 pontos | Carvalho et al. (2010) |
| Strength, assisting with walking, rising from a chair, climbing stairs, and falling and calf circumference (SARC-F+CC) | Sem sinais sugestivos de sarcopenia: 0-10 pontos<br>Sinais sugestivos de sarcopenia: 11-20 pontos | Barbosa-Silva et al. (2016) |
| Simplified Nutritional Appetite Questionnaire (SNAQ) | Risco de perda de peso: ≤ 14 pontos | Zukeran et al. (2020) |
| Duke Activity Status Index (DASI) | Condição funcional através da predição do $VO_2$ e gasto energético em METS | Coutinho-Myrrha, et al. (2014) |
| Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) | Muito ativo<br>Ativo<br>Insuficientemente ativo<br>Sedentário | Matsudo et al. (2012) |
| Estratificação de risco | Alto<br>Médio<br>Baixo | Elaborado pelos autores |

Fonte: Elaborado pelos autores.

A nona etapa é composta pela estratificação de risco para a reabilitação cardiovascular. Esta estratificação foi desenvolvida por meio da adaptação da Diretriz Brasileira de Reabilitação Cardiovascular de 2020[16] e Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST de 2021[17], realizada por consenso de profissionais envolvidos no ambulatório de cardiopatia isquêmica.

Na décima etapa, é realizada a coleta de dados objetivos do paciente, que contempla variáveis relacionadas ao exame físico, antropometria e funcionalidade e força (Figura 1).

Ao final destas etapas, os profissionais analisam os achados subjetivos, objetivos e as pontuações obtidas pelos instrumentos aplicados. Com isso, são elaboradas impressões diagnósticas que, em conjunto com as percepções e necessidades do paciente, fundamentam a construção de seu plano terapêutico individual. A Figura 2 traz a sequência de coleta de dados realizada durante a consulta compartilhada.

Figura 1: Dados objetivos coletados. Fonte: elaborado pelos autores.

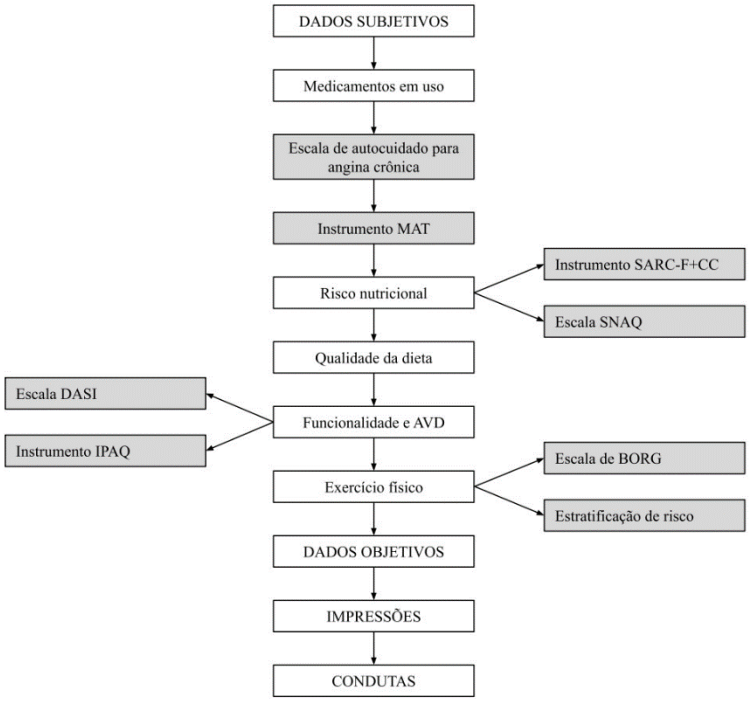



Figura 2: Fluxo do protocolo de atendimento multiprofissional. AVD: Atividade de vida diária; DASI: Duke Activity Status Index; IPAQ: Questionário Internacional de Atividade Física; MAT: Instrumento para medida de adesão aos tratamentos; SARC-F+CC: Strenght, assisting with walking, rising from a chair, climbing stairs and falling, and calf circumference; SNAQ: The Simplified Nutricional Appetite Questionnaire. Fonte: Elaborado pelos autores.

## DISCUSSÃO

A utilização de protocolos durante as consultas multiprofissionais para pacientes com cardiopatia isquêmica é necessária, visto que a padronização e a documentação desses dados auxiliam na monitorização e acompanhamento destes pacientes. Diante disso, foi realizada a construção de um protocolo composto por 13 tópicos, com escalas e instrumentos validados para a utilização durante as consultas ambulatoriais multiprofissionais. Vale ressaltar que, durante a construção do protocolo, foram realizadas discussões e avaliações para a escolha dos instrumentos, visando a melhor satisfação, controle e monitorização que se enquadrassem no perfil dos pacientes atendidos neste ambulatório, como proposto pela metodologia ADDIE.

Sabe-se que a polifarmácia é uma característica do paciente com cardiopatia isquêmica. Durante as consultas em ambulatório, é necessário que sejam

avaliados o controle das medicações em uso pelo paciente e a conferência com a prescrição médica. Prevenção de erros, controle de doses e esclarecimento de dúvidas são algumas das atribuições que devem ser realizadas com todo o paciente com polifarmácia[18]. A utilização de um instrumento como o MAT, que avalia a adesão ao tratamento, contribui para a eficácia do tratamento, visto que é capaz de averiguar se o paciente utiliza as medicações de acordo com a posologia prescrita[19]. Para o paciente com cardiopatia isquêmica, a utilização deste instrumento pode ser considerada como um fator protetor, visto que identifica erros precocemente, evitando complicações e hospitalizações por má adesão medicamentosa.

Em conjunto com a adesão medicamentosa, a capacidade e o entendimento de autocuidado é um fator fundamental a ser avaliado neste perfil de paciente. A escala de autocuidado para angina crônica é um instrumento construído e validado, composto por dez itens que avaliam o nível de autocuidado do paciente em relação a sua condição clínica. Ela é utilizada pelos profissionais para identificar as fragilidades do paciente e elencar estratégias para desenvolver o processo de educação em saúde[9]. Sua utilização em nível ambulatorial é adequada, visto que, durante a realização das consultas, o paciente pode sanar suas dúvidas e entender maneiras de promover a melhora neste item. Entretanto, para além disso, deve-se avaliar também as habilidades dos pacientes para sua plena realização, uma vez que estas ações podem promover uma melhora exponencial no quadro clínico do sujeito em tratamento[9].

Por meio de indicadores antropométricos, é possível acompanhar as mudanças de composição corporal do momento da alta até a consulta de retorno ambulatorial. Um dos parâmetros utilizados é o IMC, que classifica o estado nutricional dos indivíduos com pontos de corte que se distinguem entre adultos[20] e idosos[21]. Sabe-se que o excesso de peso está ligado ao aumento no risco cardiovascular devido às alterações em mediadores pró-inflamatórios, provocado pelo aumento da adiposidade, o que pode levar à formação de placas ateroscleróticas[22]. Além disso, o avanço da idade traz consigo modificações corporais e fisiológicas como a redução da massa muscular e o aumento da gordura corporal total com prevalência central, abdominal e visceral[23]. Outro ponto de atenção é a identificação do risco nutricional, com objetivo de realizar intervenção precoce na sua presença. Nesse ambulatório, esta avaliação baseou-se na primeira parte do instrumento de triagem nutricional Nutritional Risk Screening-2002 (NRS-2002), que considera valores de IMC abaixo de 20,5 kg/m² e verifica histórico de perda de peso nos últimos três meses e de redução da ingestão na última semana[24]. Foi considerado como risco nutricional pelo menos uma resposta afirmativa para qualquer uma das questões. Na existência de risco, são aplicadas as escalas Simple Questionnaire to Rapidly Diagnose Sarcopenia com circunferência da panturrilha (SARC-Calf)[11] e The Simplified Nutritional Appetite Questionnaire (SNAQ)[12], que avaliam, respectivamente, o risco de desenvolver sarcopenia e o de perda de peso em função do declínio do apetite. Nesse cenário, as condutas nutricionais são baseadas, também, nesses instrumentos e podem ser consideradas a prescrição de suplementos nutricionais e orientações dietéticas a fim de otimizar a oferta calórico-proteica, bem como estratégias que facilitem a ingestão alimentar.

Optou-se por avaliar a qualidade da dieta destes indivíduos com base nas recomendações do *Guia Alimentar para a População Brasileira*[25]. Foram elencadas cinco questões em que são exploradas, de forma qualitativa, a relação do paciente com o consumo de grupos alimentares elencados, buscando entender, caso presente, a frequência de ingestão e porções habituais. Desse modo, é possível orientar e propor mudanças quanto ao grau de processamento dos alimentos, consumo de frutas e verduras, uso de óleos e gorduras dietéticas, além da utilização de sal, açúcar e temperos industrializados em preparações culinárias.

A capacidade funcional é a habilidade que o indivíduo possui para cuidar de si mesmo e para realizar suas atividades de vida diária de forma independente. Optou-se pela utilização da escala DASI para avaliação da capacidade funcional por tratar-se de uma avaliação de atividades diárias com classificação em METs que pode ser utilizada para pacientes com cardiopatia isquêmica[13]. A DASI possui uma variação de 0 a 58,2 pontos, e, quanto maior a pontuação, maior a capacidade funcional do paciente. Entende-se que este dado possui uma ampla utilização na prática clínica, pois auxilia nas decisões clínicas e na reabilitação cardíaca[13-26]. A sua avaliação e uso no ambulatório dá-se pela necessidade de o profissional conhecer as potencialidades do paciente e seu grau de independência. Diante do resultado, são pensadas estratégias de orientação e indicação de atividades diárias e exercícios visando a saída do quadro de sedentarismo.

O exercício físico é considerado como toda e qualquer atividade capaz de aumentar a aptidão física, tendo frequências e intensidades predefinidas. A recomendação padrão de realização é de 150 minutos semanais, de acordo com a diretriz brasileira de reabilitação cardiovascular[16]. Pacientes com cardiopatia isquêmica podem apresentar limitações para a realização de exercícios físicos, como a baixa capacidade física e a possibilidade de apresentação de angina aos esforços. O IPAQ versão curta é um instrumento construído e validado capaz de verificar o nível de atividade diária do paciente[15]. Por meio

do resultado gerado por esta avaliação, podemos classificar o nível de atividade do paciente e traçar condutas adequadas para o caso, visando alcançar a meta estabelecida pela diretriz, bem como a saída do nível de sedentarismo.

Com base nesses dados coletados e na história clínica do paciente, em conjunto com a avaliação da sintomatologia, é possível estratificar o risco deste paciente para a realização de exercícios não supervisionados. A estratificação de risco proposta para este ambulatório engloba as principais recomendações para pacientes isquêmicos propostas pelas diretrizes de cardiopatia isquêmica e de reabilitação cardiovascular, visando a segurança do paciente para realização do treinamento[16-17].

A partir de evidências encontradas na literatura científica, foi possível elaborar um protocolo de atendimento multiprofissional. Nesse sentido, o protocolo de atendimento permitiu sistematizar a condução de uma consulta compartilhada para planejamento e construção de um cuidado integral ao paciente.

Nota-se a importância de uma equipe atuando de maneira multiprofissional não somente ante as necessidades dos pacientes, mas, também, na busca por soluções para o enfrentamento de barreiras à assistência clínica, como a dificuldade de colocar em prática a continuidade do cuidado, observada através da dificuldade de acesso às redes de saúde e, consequentemente, de manutenção do autocuidado. Além disso, ao elencar abordagens primordiais para pacientes com cardiopatia isquêmica, torna-se possível nortear as condutas mais assertivas para cada caso, visando a educação para mudança de estilo de vida e prevenção secundária de doenças cardiovasculares.

## REFERÊNCIAS


1. Oliveira GMM, Brant LCC, Polanczyk CA, Biolo A, Nascimento BR, Malta DC, et al. Estatística cardiovascular – Brasil 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(3):308-439.
2. Lima RD. Consulta compartilhada: numa dimensão biopsicossocial. *Humanidades e Inovação*. 2021;8(55):329-33.
3. Campos GWS, Amaral MA. A clínica ampliada e compartilhada, a gestão democrática e redes de atenção como referenciais teórico-operacionais para a reforma do hospital. *Cienc Saude Colet*. 2007;12(4):849-59.
4. Nascimento AG, Cordeiro JC. Núcleo ampliado de saúde da família e atenção básica: análise do processo de trabalho. *Trab Educ Saude*. 2019;17(2):e0019424.
5. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e895-1032.
6. Précoma DB, Oliveira GMM, Simão AF, Dutra OP, Coelho OR, Izar MCO, et al. Atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2019. *Arq Bras Cardiol*. 2019;113(4):787-891.
7. Silva JASV, Hinrichsen SL. Glosas hospitalares e o uso de protocolos assistenciais: revisão integrativa da literatura. *Rev Adm Saude*. 2017;17(66):1-18.
8. Branch RM. *Instructional design: the ADDIE approach*. New York: Springer Science+Business Media; 2009.
9. Pokorski SCS, Silva ERR. *Tradução, adaptação transcultural e fidedignidade da Self-Care of Chronic Angina Index para o uso no Brasil* [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2013.
10. Ferrão A, Carvalho P, Mendes C, Castelo-Branco M. Avaliação dos níveis de adesão ao tratamento numa amostra de doentes com hipertensão arterial. In: Pereira H, Monteiro S, Esgalhado G, Leal I, organizadores. *13º Congresso Nacional de Psicologia da Saúde – Actas*. Lisboa: Edições ISPA; 2020. p. 153-61.
11. Barbosa-Silva TG, Menezes AM, Bielemann RM, Malmstrom TK, Gonzalez MC; Grupo de Estudos em Composição Corporal e Nutrição (COCONUT). Enhancing SARC-F: improving sarcopenia screening in the clinical practice. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17(12):1136-41.
12. Zukeran MS, Aprahamian I, Vicente BM, Ribeiro SML. Portuguese version of the SNAQ questionnaire: translation and cultural adaptation. *Arq Gastroenterol*. 2020;57(2):178-81.
13. Coutinho-Myrrha MA, Dias RC, Fernandes AA, Araújo CG, Hlatky MA, Pereira DG, et al. Duke Activity Status Index em doenças cardiovasculares: validação de tradução em português. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(4):383-90.
14. Hlatky MA, Boineau RE, Higginbotham MB, Lee KL, Mark DB, Califf RM, et al. A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (the Duke Activity Status Index). *Am J Cardiol*. 1989;64(10):651-4.
15. Matsudo S, Araújo T, Matsudo V, Andrade D, Andrade E, Oliveira LC, et al. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Rev Bras Ativ Fisica Saude*. 2012;6(2):5-18.
16. Carvalho T, Milani M, Ferraz AS, Silveira AD, Herdy AH, Hossri CAC, et al. Diretriz Brasileira de Reabilitação Cardiovascular – 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(5):943-87.
17. Nicolau JC, Feitosa Filho GS, Petriz JL, Furtado RHM, Précoma DB, Lemke W, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre angina instável e infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento ST – 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2021;117(1):181-264.
18. Dias JD, Mekaro KS, Tibes CMS, Zem-Mascarenhas SH. Compreensão de enfermeiros sobre segurança do paciente e erros de medicação. *REME Rev Min Enferm*. 2014;4(18):866-73.

19. Delgado AB, Lima ML. Contributo para a validação concorrente de uma medida de adesão aos tratamentos. *Psicol Saude Doenças*. 2001;2(2):81-100.

20. World Health Organization. *Obesity: preventing and managing the global epidemic – report of a World Health Organization Consultation*. Geneva: WHO; 2000.

21. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. *Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde: Norma técnica do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional – SISVAN*. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2011.

22. Roos CJ, Quax PHA, Jukema JW. Cardiovascular metabolic syndrome: mediators involved in the pathophysiology from obesity to coronary heart disease. *Biomark Med*. 2012;6(1):35-52.

23. Santos RR, Bicalho MAC, Mota P, Oliveira DR, Moraes EN. Obesity in the elderly. *Rev Med Minas Gerais*. 2013;23(1):64-73.

24. Kondrup J. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr*. 2003;22(3):321-36.

25. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. *Guia alimentar para população brasileira*. 2a ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2014.

26. Scotto CJ, Waechter DJ, Rosneck J. Adherence to prescribed exercise and diet regimens two months post-cardiac rehabilitation. *Can J Cardiovasc Nurs*. 2011;21(4):11-7.

*Recebido: 09 Mar, 2023*
*Aceito: 28 Jul, 2023*

https://doi.org/10.22491/2357-9730.125709

Review Article

# Systemic erythematous lupus and gut microbiota: a review on its relationship with the development of cardiovascular diseases from the point of view of clinical nutrition

Jéssica Härter[1], Letícia Souza Muza[1], Ricardo Machado Xavier[1,2], Odirlei André Monticielo[1,2]

## ABSTRACT

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is an autoimmune disease featuring pleomorphic clinical manifestations whose etiology basically depends on the abnormalities in the functioning of the immunological system coupled to environmental and hormonal factors characterized by the production of antibodies and immunocomplex deposition. People suffering from SLE are prone to have cardiovascular diseases when compared to people in general. Further, several studies suggest that intestine microbiota may have an important role in the progress of such diseases. Microbiota is generally associated with the functioning of the immunological system whose response gets worse due to intestine dysbiosis which may result in a chronic inflammatory stage and, consequently, great cardiovascular risk. Several authors discuss the mechanism by which response to microbiota takes place and the possibility of dietetic interventions. These may comprise probiotics to modify intestine dysbiosis to thwart the disease´s progress and frequent cardiovascular disorders in the population. Current paper revises the available literature on the relationship between intestine microbiota and its nutritional characteristics in SLE patients and the development of cardiovascular diseases.

**Keywords:** *Systemic Lupus Erythematosus; Microbiota; Cardiovascular diseases*

Clin Biomed Res. 2023;43(3):265-273

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

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

Corresponding author:
Jéssica Härter
jessicaharter@gmail.com
Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Rua Ramiro Barcelos, 2400
90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil.

## INTRODUCTION

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is an autoimmune disease featuring clinical pleomorphic manifestations whose etiology basically depends on abnormalities in the functioning of the immunological system coupled to environmental and hormonal factors characterized by the production of antibodies and immunocomplex deposition. The most common features comprise photo-sensitive skin lesions, constitution symptoms, changes in the hematological and lymphatic system, lupus nephrites, inflammation of joints and membranes. It may also attack the heart, lung and nervous system[1].

The disease, currently diagnosed by clinical criteria and laboratory tests, is more prevalent among young females and may have different manifestations with regard to chronicity, graveness and association with primary immunodeficiency, especially among young people and adults. In the case of people with earlier symptoms of the disease, particularly during childhood, a more serious phenotype may be extant[2-5].

In its earlier stages, the disease´s mortality condition is rather more linked to infection, followed by kidney or central nerval system issues, whilst in more advanced stages of the disease, there is an increase in cardiovascular causes associated with atherosclerosis, partially related to corticosteroid therapy and chronic inflammation[6-8].

Studies on data derived from the Information System on Mortality of the Brazilian NHS Database (Datasus) with regard to SLE patients

have shown that a greater control of risk factors should exist in Brazil for cardiovascular diseases. Further, deaths related to infectious causes are the most frequent in the country and a better management is required especially with regard to the disease´s early stages[9].

Cardiovascular disease (CVD) is an important cause of early death[10] and SLE patients have a greater number of risk factors, such as obesity, dyslipidemia and metabolic syndrome, when compared to the population in general[8]. Further, hypertension may be an important risk factor for cardiovascular episodes in this population[11].

The role of gut microbiota as an immunological response is still under analysis[12]. Several studies have suggested that probiotics may be an aid in the decrease of the patients´ intestine dysbiosis and may possibly thwart the advancement of the disease and cardiovascular disorders[13,14].

Current paper features a review of the available literature on the relationship of gut microbiota of SLE patients and the development of CVD from the point of view of clinical nutrition.

## GUT MICROBIOTA

Human intestine microbiota hosts several micro-organisms that colonize the surface of the gastrointestinal tract[15]. Are mainly composed of strict anaerobes, and some facultative anaerobes. The composition of microbiota in healthy people is relatively stable, with six predominant bacterial phyla: Firmicutes, Proteobacteria, Bacteroidetes, Fusobacteria, Actinobacteria and Verrucomicrobia. There is a predominance of gram-positive Firmicutes, followed by gram-negative Bacteroidetes[16,17].

The Bacteroidetes and Firmicutes are conserved in almost all individuals, although the proportions of these phyla may vary. However, when considered at the level of bacterial species, the variation in the composition of interindividual microbial communities is considerably greater than that observed at the phylum level. It should be highlighted that the composition of gut microbiota differs along the digestive tract[15].

Moreover, different factors may cause or may be related to changes in the gut microbiota due to its malleability and fragility within environmental and diet alterations which may include the use of antibiotics, place, pathologies, lifestyle, existence of fibers, aging, type of delivery and others[15,17-19].

It is a well-known fact that microbiota works out basic functions for the human organism, including digestion of nutrients, protection against pathogens, interaction with the immune system and the production of metabolites[20-22]. Some intestinal bacteria can produce antimicrobial compounds and compete for nutrients and sites of attachment in the gut, avoiding colonization by pathogenic microorganisms.

As cited before, the gut bacteria are also able to produce a variety of vitamins, synthesize amino acids and perform biotransformation of bile. In addition, the microbiome is related to biochemical pathways for the metabolism of nondigestible carbohydrates, which include large polysaccharides. As result of this, occurs a recovery of energy and substrates for the host and for bacterial growth and proliferation.

The microbiota may be considered a virtual and metabolic organ[23] which as a rule acts as a physical, functional and immunological barrier of the gastro-intestine tract[24]. Consequently, it is of paramount importance to observe that changes in the microbiota´s state of equilibrium, from eubiosis to dysbiosis, may result in the loss of health´s good effects[25].

Further, it should be highlighted, together with the mucous barrier and the gut associated lymphoid tissue (GALT), microbiota form a defense intestine barrier, with GALT as a communication vehicle of lymphocytes T and B with cells from other tissues and production of immunoglobulin A[26]. Consequently, they have a crucial role in the proper functioning of the immune system.

## MICROBIOTA AND SLE

There is evidence of a possible interference of gut microbiota in SLE (Table 1). A study on animal models has shown decrease in gut microbiota diversity in diseased mice when compared to animals of the control group. Pathology is, therefore, associated to changes in gut microbiota. The authors showed that the microbiota of mice with lupus may induce the production of antibodies, stimulate inflammatory immune response and positively regulate genes´ susceptibility to SLE in germ-free mice. They also suggest that microbiota have a relevant role in SLE pathogenesis, even though further assays are needed to determine the specific microbial species related to the process and to the mechanism involved[27].

Table 1: Findings about microbiota in patients and animal models of SLE.

| First author, year | Type of study | Sample | Microbiota in SLE |
|---|---|---|---|
| Zhang et al., 2014 | Experimental | Murine lupus model × age-matched healthy controls | ↓ Lactobacilli<br>↑ Lachnospiraceae and overall diversity |
| Hevia et al., 2014 | Cross-sectional | 20 SLE patients in remission × 20 age- and sex-matched healthy control subjects | Diversity comparable based on Shannon's index<br>↓ Firmicutes/Bacteroidetes<br>↓ some Firmicutes families |
| Johnson et al., 2015 | Experimental | Mouse model of SLE<br>Female mice<br>Acidic pH drinking water (AW) × Neutral pH drinking water (NW) | ↓ β-diversity and ↑ Christensenellaceae family in AW recipients<br>Firmicutes/bacteroidetes ratio was not significantly different<br>↑ Rikenellaceae Family in NW recipients |
| Zegarra-Ruis et al., 2019 | Experimental | Toll-like receptor 7 (TLR7)-dependent mouse models of SLE | Culture of internal organs and 16S rDNA sequencing revealed TLR7-dependent translocation of L. reuteri in mice and fecal enrichment of Lactobacillus in a subset of SLE patients |
| Toral et al., 2019 | Experimental | Female mouse model of lupus × control groups | ↑ Pedobacter, Lactobacillus, Prevotella LC40 treatmen<br>↑ Bifidobacterium |
| Ma et al., 2019 | Experimental | TC (SLE) mice × Control mice (C57/B6)<br>All mice were female | ↓ Community richness<br>↓ Diversity |

One of the first studies with SLE people revealed a decrease in the amount of Firmicutes and in Firmicutes/Bacteroidetes ratio[28], when compared to healthy controls. The ratio has been related to health conditions since it affects the production of short-chain fatty acids with acknowledged benefits. Firmicute-produced butyrate, one of the fatty acids acknowledged for its role in intestine health, interferes in the differentiation of regulatory T cells in the intestine, spleen and lymph system by suppressing inflammation, one of SLE characteristics. Consequently, decrease of Firmicutes and the reduction of butyrate may contribute towards the patients´ inflammation conditions. Increase of Bacteroidetes has been related to an increase of Toll-like Receptor-4 (TLR-4), the latter being associated to the spontaneous development of SLE[29].

Another study provided data on the microbiota of SLE patients, showing a significant increase of the genera Lactobacillus, Streptococcus, Megasphaera, Fusobacterium, Veillonella, Oribacterium, Odoribacter, Blautia and Campylobacter, whereas a decrease of the genera Faecalibacterium, Roseburia and species *Ruminococcus gnavus* may be observed in receding disease, or rather, it denoted a difference in microbiota according to the disease´s activity[30].

The composition of intestine microbiota in males and females may also be a relevant factor when one takes into account a greater diagnose ratio in females. Estrogen and its receptor are also related to an increase in TLR-4 activity[31]. Research works that focus on the relationship between intestine microbiota and SLE, particularly the predominance of the disease in females, would be highly relevant[32].

## RELATIONSHIP BETWEEN MICROBIOTA AND CVD

Risks of development of CVD are high not merely among obese people but in people suffering from several self-immune diseases, among which SLE may be mentioned[29]. Several studies suggest the importance of microbiota within the context of cardio-metabolite diseases, comprising cardiovascular diseases, obesity, diabetes, non-alcohol hepatic steatosis, atherosclerosis, hypertension and dyslipidemia[24,33-39], or rather, conditions in which a pro-inflammation condition and intestine dysbiosis are extant.

Although the mechanism related to the development of CVD in patients with self-immune diseases is still unknown, inflammation is highly relevant[29]. In the case of SLE, chronic inflammation has been associated with atherosclerosis lesions. Further, thrombosis, arthritis, vascular spasms have also been reported, or rather, leading towards coronary arterial diseases or coronary cardiovascular diseases.

An increase in TLR-4 activity related to an increase of Bacteroidetes in the patients´ microbiota may have an important role in the development of several

cardiovascular diseases since TLR-4 activation by lipopolysaccharides (LPS) may increase CD40 levels in macrophages and microglia in the hepatic and kidney tissues, linked to the activation of the immune response and taking into account that the increase of CD40 in macrophages are related to pathogenesis of atherosclerosis and atherothrombosis[40,41].

Several authors have thus shown that SLE-associated cardiovascular risk would be the result of an immune response increased by a great number of antigen-providing bacteria, such as Bacteroidetes and Lachnospiraceae, coupled to a decrease of Firmicutes and, consequently, butyrate, dysfunction of T cells (deregulation Treg/Th17), starting and continuing a chronic condition state[29,30].

## DIETETIC INTERVENTIONS: RELATIONS WITH MICROBIOTA, SLE AND CVD

As mentioned above, intestine microbiota has a relevant role in the metabolic function, maintenance and homeostasis of the immune system, activity against pathogens and the maintenance of the epithelial barrier. It seems that differences exist in the intestine microbiota of slim and obese people and between people with different dietary habits. However, there is a relationship between diet, inflammation, resistance to insulin and cardiometabolic risk which may be linked to the composition of bacteria of the intestine microbiota[42]. Several studies discuss this relationship (Table 2).

Table 2: Studies and reviews that found and/or discuss relation between diet and microbiota that may be related to cardiovascular risk.

| First author, year | Type of study | Dietetic factor | Microbiota and cardiovascular risk factors |
|---|---|---|---|
| Moraes et al., 2014 | Review | High fat diet, prebiotics, probiotics | Dietary patterns interfere with the composition of the microbiota and have relevance in metabolic modulation and regulation of body adiposity. Higher proportion of Firmicutes in relation to Bacteroidetes it is related to obesity and metabolic disorders. |
| Marques et al., 2017 | Experimental, animal model | High fiber diet and supplementation with the short-chain fatty acid (SFCA) acetate | A diet high in fiber led to changes in the gut microbiota which played a protective role in the development of cardiovascular disease. The favorable effects of fiber may be explained by the generation and distribution of one of the main metabolites of the gut microbiota, the SCFA acetate. Acetate effected several molecular changes associated with improved cardiovascular health and function. |
| Djekic et al., 2020 | Randomized crossover study | Isocaloric vegetarian diet versus meat diet | Differences between vegetarian diet and meat diet were observed in the relative abundance of several microbe genera within the families Ruminococcaceae, Lachnospiraceae, and Akkermansiaceae. The vegetarian diet in conjunction with optimal medical therapy reduced levels of oxidized LDL-C, improved cardiometabolic risk factors, and altered the relative abundance of gut microbes and plasma metabolites in patients with ischemic heart disease. Results suggest that composition of the gut microbiota at baseline may be related to the reduction of oxidized LDL-C observed with the vegetarian diet. |
| Kono et al., 2021 | Review | High fat diets | The long duration of high disease activity is a significant risk factor for cardiovascular events. A high-fat diet can give rise to dysbiosis, and patients who are affected by obesity and/or have SLE possess less diverse microbiota. |
| García-Monteiro et al., 2021 | Review | Western Diet (WD) Versus Mediterranean Diet (MD) | Diet must be the most important environmental factor positively or negatively affecting both gut microbiota and immune system. WD is characterized by low-quality “food matrix” and is a pattern in countries where NCDs, obesity, T2DM, MetS, CVD, and IBD are prevalent. Adherence to an MD may ameliorate inflammation and gut microbiota dysbiosis, thanks to its abundance in PUFAs, dietary fiber, polyphenols, vitamins and trace elements. |
| Xu et al., 2021 | Meta-analysis of randomized controlled trials | Microbiota-accessible carbohydrates (MAC) | When compared with lower intake, increased MAC intake improved glycemic control, blood lipid, body weight, and inflammatory markers for people with T2DM. |

NCDs: Noncommunicable diseases; T2DM: Type 2 diabetes mellitus; MetS: Metabolic Syndrome; CVD: cardiovascular disease; IBD: intestinal bowel disease; PUFA: polyunsaturated fatty acids.

Evidenced and above-mentioned imbalance can also refer to the Bacteroidetes and Firmicutes ratio. In fact, Firmicutes are relevant for the absorption of fatty acids and energy of carbohydrates, whereas Bacteroidetes are also important in the absorption of polysaccharides[43]. Changes in micro-organisms may be related to weight gain and obesity, a condition with chronic inflammation. This fact would highlight need of caution regarding weight in SLE cases.

Consequently, it is highly important to understand the role of different genera and species in diverse weight-related mechanisms since diversity of micro-organisms of intestine microbiota may affect body adiposity and not merely the number of phyla[44]. In fact, the phylon Firmicutes has more than 250 genera, whereas Bacteroidetes has approximately 20[45]. The above may be related to divergences in studies on obesity and SLE cases[42], even though diet is a crucial factor in this context.

Caution should be taken on the relationship between obesity and its comorbidities, diets rich in fats and self-immune diseases, among which SLE may be mentioned. According to a hypothesis by Kono et al., obesity may affect immune response and contribute towards SLE pathogenesis. The above may be related to changes in adipokines (increase in leptin and adiponectin), deficiency in vitamin D and intestine dysbiosis caused by diets rich in fats[46]. Excessive consumption of fats, particularly saturated and trans fats, would, in itself, be a risk factor for cardiovascular episodes[47]. Since great activity of SLE during a long period is a risk factor for cardiovascular events, further studies that would investigate the impact of diet and alterations in microbiota within the context of SLE for the analysis of the relationship in the outcome, are crucial for their decrease. The literature on such an approach is rare, even though several studies are extant on the relationship of such aspects.

Several authors have compared the components of Western and Mediterranean diets with special reference to changes in microbiota and immune system. The nutritional condition and cardiovascular diseases, diseases related to inflammation coupled to deficient immunity and commonly with intestine dysbiosis are mentioned[22]. Diet is related to the modulation of the immune system and intestine microbiota simultaneously. It establishes a two-way communication with the signalization of paths and the production of metabolites that affect each other´s function. The authors underscore that deficiencies of micronutrients usually present in malnutrition cases are determinant in the physiopathology of immunodeficiencies and inflammatory diseases such as obesity, metabolic syndrome, diabetes type 2, intestine inflammatory disease and others. They are common diseases especially in developing countries which follow a Western diet rich in carbohydrates and saturated fats, refined food rich in sugars and additives, and ultra-processed foods. On the other hand, it should be underscored that the Mediterranean diet, rich in polyunsaturated fatty acids, fibers, polyphenols, vitamins and trace elements, such as zinc, iron and selenium, may decrease inflammation and dysbiosis. The diet is an aid in Th17/Treg equilibrium and maintains the diversity of intestine microbiota[22]. Nutrient-rich foods, such as those that comprise the Mediterranean diet, may decrease inflammation caused by diets poor in nutrients and rich in calories, lowering cardiovascular risk factors. Due to its metabolic assets, it is the diet recommended by the American Diabetes Association[48]. However, we may underscore several food components in Mediterranean diet which may be relevant in SLE cases when cardiovascular risks are involved.

Microbiota-accessible carbohydrates (MAC), non-digestible oligosaccharides and polysaccharides in the soluble fibers of the diet (fruit-oligosaccharides, insulin, resistant starch, Beta glucan, pectin) are crucial for the maintenance of the intestine´s microbial ecosystem, whereas poor diets are related to the loss of intestine diversity[49,50]. Fiber-rich diets are associated with a decrease in arterial pressure, improvement of metabolism, changes in intestine microbiota with protection in the development of cardiovascular diseases[22,49]. Marques et al. report that fibers´ positive effects are due to the generation and distribution of the intestine microbiota´s metabolites, such as short-chain fatty acid acetate. Studies in animal models revealed that high consumption of fibers increased the number of acetate-producing bacteria in the microbiota regardless of excess of mineral corticoids employed. Fibers and acetate supplements improved the Firmicutes/Bacteroidetes ratio, reduced systolic and diastolic arterial pressure, heart fibrosis and left ventricular hypertrophy when compared to control animal groups. The authors hypothesize that the acetate may be the cause of several molecular changes associated with an improvement of cardiovascular function and health[51].

On the other hand, the consumption of extra virgin olive oil, rich in monounsaturated fatty acids would increase the bacteria Bifidobacterium and Lactobacillus and their bioactive metabolites in GALT. The process would reduce pro-inflammatory factors and arterial pressure and stimulate the production of butyrate by microbiota. Further, polyunsaturated fatty acids Omega 3 seem to be favorable to microbiota and interfere positively in the Firmicutes-Bacteroidetes equilibrium, increasing Lachnospiraceae and Bifidobacterium families and reducing the growth of LPS-producing enterobacteria, with anti-inflammatory results[22].

Richness in polyphenols constitutes another characteristic of Mediterranean diet due to abundance of fruit, spices, herbs, olives and oleaginous products in the diet. Polyphenols, characteristics

of the diet, comprise hydroxytyrisol in extra virgin olive oil, resveratrol in grapes and quercetin in onions, broccolis, apples and others. In fact, hydroxytyrisol increases bifidobacteria with anti-inflammatory and antioxidant activities[22].

It seems that the effects of meatless diets are highly positive towards microbiota and cardiometabolic risks according to a randomized study with patients suffering from ischemic cardiac disease which evaluated the effects of vegetarian diets and diets with meat. Vegetarian diet coupled to proper medicament therapy decreased the levels of oxidized LDL-C, improved the factors of cardio-metabolic risks and changed the number of intestine microbes and metabolites in the plasma of patients with ischemic cardiac disease. Differences between the vegetarian diet and meat diets were characterized by the abundance of different microbial genera within the Ruminococcaceae, Lachnospiraceae and Akkermansiaceae families. There is a lower rate of the first two families and a higher rate in the latter family in the vegetarian diet[52].

In the wake of already mentioned mechanisms and innovatory ones, one may analyze the production of short-chain fatty acids, secondary biliary acids and the recent discovery of trimetylamin (TMA)/ trimetylamin N-oxide (TMAO), participants in the development and progression of cardiovascular diseases[53]. TMAO is produced from dietetic precursors with TMA, such as phosphatidylcholine, choline and L-carnitine. These nutrients, found in fat-rich food, especially in fish, produce TMA through multiple enzymatic microbial complexes of the small intestine, composed of Firmicutes, Proteobacteria and Actinobacteria[47]. High TMAO rates in the blood have been associated with cardiovascular risk, prevalence of DCV, worsening of prognostic and increase in death risks, probably due to severity of the inflammatory response of the vascular wall and the production of TMAO-caused oxygen reaction species[47]. Early studies have revealed a high association between intestine microbiota-dependent phospholipidic metabolism and atherosclerosis risks mediated by the generation of pro-atherosclerotic TMAO metabolite. Analyses have been undertaken on the possibility of intestine microbiota as a new therapeutic target in CVD[53].

Further, several authors have analyzed aspects of the diet and the relationship with self-immune diseases. They have hypothesized that the good effects of calorie restriction in self-immune models, including lupus, may be partially mediated by the effects of intestine microbiome and associated virome[54]. They suggest that alterations in diet-related intestine microbiota are one of the reasons for well-known but inexplicable fluctuations of self-antibody levels in self-immune and asymptomatic patients.

Since diet modifications may change SLE progress, it may be said that the relationship is partially mediated by the effects of the gut microbiota. A study on SLE animal models showed that even small diet changes, such as pH of water, may affect the composition of intestine microbiota and SLE occurrence. The same assay revealed that mice which took acid pH value developed nephritis at a slower rate than those which received water with normal pH value. Further, mice which took water with normal pH value had higher circulating antinuclear self-antibodies levels than those who received water acid pH value, among other results[55].

Although SLE is the focus of current paper, it would not be preposterous to analyze certain mechanisms by which microbiota participate in the physio-pathological processes highlighted in a review that evaluated the relationship between microbiota and cardiometabolic risks, such as the suppression of Fasting-Induced Adipose Factor (FIAF), inhibition of 5'-adenosin-monophosphate protein kinases path (AMP-Q), stimulus to free fatty acids receptors (FFAR) and LPS translocation. The above mechanisms are involved in the deposition of fatty acids, increase of body adiposity, stimulus to inflammatory cytokines and resistance to insulin, which jeopardize the cardio-metabolic profile[42] and should be further investigated within the SLE context.

In fact, several studies had similar or complementary results, reinforcing the need for further studies properly designed by diet factors to evaluate microbiota-mediated alterations with special focus on SLE to investigate possible causal relationships with CVD. Several types of food and micronutrients which have not been mentioned in this review should be analyzed due to their potential in the modification of microbiota and immune system. They may impact CVD which is a very fertile field for investigation and with different intervention possibilities.

## THE USE OF PROBIOTICS IN SLE WITHIN THE CVD CONTEXT

Since the relationship with microbiota is not completely known, in the case of probiotics in the context of SLE and specifically with regard to DCV, most studies have been undertaken with animal models, with interesting results. Toral et al. investigated whether the bacterium *Lactobacillus fermentum* CECT5716 (LC40) would improve the disease´ activity and cardiovascular complications in a female model with lupus. Treatment with LC40 decreased lupus activity, arterial pressure, heart and kidney hypertrophy and splenomegaly. LC40 decreased T and B cells in the mesenteric lymph nodes and the plasma concentration of pro-inflammatory cytokines. The endothelial dysfunction related to the production increase of superoxide conducted by NADPH oxidase and phosphorylation of eNOS became normal after

a 15-week treatment with LC40. Plasmatic levels of LPS also decreased and may be related to an improvement in the integrity of intestine barrier. Treatment also increased the amount of Bifidobacterium in the gut microbiota of mice with SLE. The authors concluded that manipulation of intestine microbiota with LC40 may be an alternative for the prevention of SLE-associated vascular damage[13].

Another study revealed that the ingestion of retinoic acid may provide a decrease in SLE symptoms and normalize lactobacilli levels in lupus-prone mice. The study also showed that intestine colonization by Lactobacillaceae was negatively co-related with lupus activity. Consequently, the authors suggested that probiotics with lactobacilli may decrease the gravity of inflammatory crises of people suffering from lupus. Results were increased by an association with retinoic acid[56]. Increase of lactobacilli in mice models may reduce inflammation by an increase in the production of IL-10 and regulator T cells[56-58]. However, in another study with animal models, *L. reuteri* (strain SP-C2-NAJ0070) featured to be an exacerbator of SLE symptoms in a different way other than TLR7, an effect which is not attributed to other lactobacilli[59].

When the specificities and different approaches of the above-mentioned studies are taken into account, one should highlight that the means by which commensal organisms show pathogenic or beneficial trends depend on factors such as diet, host´s genetics, ingestion of drugs and others. Approaches with sequences of metagenomic ribosome DNA or 16S, the exclusive genome accessory of each strain and not merely phylogeny, may be relevant[21]. Consequently, such context should be taken into account with regard to the planning of approaches with probiotics for diseases such as SLE to ward off CVD.

Result of studies with probiotics in SLE patients for the prevention of kidney and cardiovascular diseases should be received with caution due to behavior difference of animal and human gut microbiota. Since the abundance of lactobacilli seems to be normal in patients with receding SLE, further analysis on the composition of microbiota should be undertaken for the planning of interventions with the proper probiotic and which effectively impacts on the outcome of the disease. In fact, quantity and quality of the proper micro-organisms should be observed to obtain the good effect of probiotics. Several authors warn that fermented food with probiotics may not be an interesting option since it has only few amounts of probiotic organisms. Further, there is only scanty evidence on the role of probiotics as modulators of microbiota in the human intestine and very little is known on the microbiota of SLE hypertensive patients which is an important factor in the development of cardiovascular diseases. They suggest that bacteria, such as *L. fermentum*, which seem to reduce dysbiosis, improve the function of the intestine barrier and reduce endotoxemia, may be able to prevent vascular complications in patients with SLE. However, further studies should be undertaken for the use in clinical practice[14].

## CONCLUSION

In spite of evidences in the literature relating SLE and the interaction with bacteria in gut microbiota, further studies are required to analyze the relationship and the manner it affects the development of cardiovascular diseases in patients. Exploratory investigations which evaluate and follow up the patients, the development of co-morbidities, the use of drugs, especially antibiotics, and short- and long-term alteration of the microbiota, may be promising so that diet interventions, included probiotics, may be planned in a more precise and adequate way according to the impact of outcome.

### *Conflicts of interest*

The authors declare no conflicts of interest.

### *Funding*

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

## REFERENCES

1. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):736-45.
2. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725.
3. Petri M. Review of classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2005;31(2):245-54.
4. Weiss JE. Pediatric systemic lupus erythematosus: more than a positive antinuclear antibody. *Pediatr Rev*. 2012;33(2):62-73; quiz 74.
5. Rivas-Larrauri F, Yamazaki-Nakashimada MA. Systemic lupus erythematosus: is it one disease? *Reumatol Clin*. 2016;12(5):274-81.
6. Assis MR, Baaklini CE. Lúpus eritematoso sistêmico. *RBM rev bras med*. 2019;66(9):274-85.
7. Voss A, Laustrup H, Hjelmborg J, Junker P. Survival in systemic lupus erythematosus, 1995-2010. A prospective study in a Danish community. *Lupus*. 2013;22(11):1185-91.
8. Medina G, Vera-Lastra O, Peralta-Amaro AL, Jiménez-Arellano MP, Saavedra MA,

Cruz-Domínguez MP, et al. Metabolic syndrome, autoimmunity and rheumatic diseases. *Pharmacol Res*. 2018;133:277-88.

9. Costi LR, Iwamoto HM, Neves DCO, Caldas CAM. Mortality from systemic erythematosus lupusin Brazil: evaluation of causes accordingto the government health database. *Rev Bras Reumatol*. 2017;57(6):574-82.

10. Li D, Yoshida K, Feldman CH, Speyer C, Barbhaiya M, Guan H, et al. Initial disease severity, cardiovascular events and all-cause mortality among patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(3):495-504.

11. Taylor EB, Ryan MJ. Understanding mechanisms of hypertension in systemic lupus erythematosus. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2016;11(1):20-32.

12. Zhong D, Wu C, Zeng X, Wang Q. The role of gut microbiota in the pathogenesis of rheumatic diseases. *Clin Rheumatol*. 2018;37(1):25-34.

13. Toral M, Robles-Vera I, Romero M, de la Visitación N, Sánchez M, O'Valle F, et al. *Lactobacillus fermentum* CECT5716: a novel alternative for the prevention of vascular disorders in a mouse model of systemic lupus erythematosus. *FASEB J*. 2019;33(9):10005-18.

14. de la Visitación N, Robles-Vera I, Toral M, Duarte J. Protective effects of probiotic consumption in cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Nutrients*. 2019;11(11):2676.

15. Savage DC. Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Annu Rev Microbiol*. 1977;31:107-33.

16. Bull MJ, Plummer NT. Part 1: the human gut microbiome in health and disease. *Integr Med (Encinitas)*. 2014;13(6):17-22.

17. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano GAD, Gasbarrini A, et al. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms*. 2019;7(1):14.

18. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005;308(5728):1635-8.

19. Aron-Wisnewsky J, Clément K. The gut microbiome, diet, and links to cardiometabolic and chronic disorders. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(3):169-81.

20. Gentile CL, Weir TL. The gut microbiota at the intersection of diet and human health. *Science*. 2018;362(6416):776-80.

21. Glowacki RWP, Martens EC. In sickness and health: effects of gut microbial metabolites on human physiology. *PLoS Pathog*. 2020;16(4):e1008370.

22. García-Montero C, Fraile-Martínez O, Gómez-Lahoz AM, Pekarek L, Castellanos AJ, Noguerales-Fraguas F, et al. Nutritional components in Western diet versus Mediterranean diet at the gut microbiota-immune system interplay. Implications for health and disease. *Nutrients*. 2021;13(2):699.

23. Evans JM, Morris LS, Marchesi JR. The gut microbiome: the role of a virtual organ in the endocrinology of the host. *J Endocrinol*. 2013;218(3):R37-47.

24. Weis M. Impact of the gut microbiome in cardiovascular and autoimmune diseases. *Clin Sci (Lond)*. 2018;132(22):2387-9.

25. Lee YK, Mazmanian SK. Has the microbiota played a critical role in the evolution of the adaptive immune system? *Science*. 2010;330(6012):1768-73.

26. Gonçalves JL, Yaochite JNU, Queiroz CAA, Câmara CC, Oriá RB. Bases do sistema imunológico associado à mucosa intestinal. In: Oriá RB, Brito GAC, editors. *Sistema digestório: integração básico-clínica*. São Paulo: Blucher; 2016. p. 370-88.

27. Ma Y, Xu X, Li M, Cai J, Wei Q, Niu H. Gut microbiota promote the inflammatory response in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Mol Med*. 2019;25(1):35.

28. Hevia A, Milani C, López P, Cuervo A, Arboleya S, Duranti S, et al. Intestinal dysbiosis associated with systemic lupus erythematosus. *mBio*. 2014;5(5):e01548-14.

29. Kasselman LJ, Vernice NA, DeLeon J, Reiss AB. The gut microbiome and elevated cardiovascular risk in obesity and autoimmunity. *Atherosclerosis*. 2018;271:203-13.

30. Vieira JRP, Rezende ATO, Fernandes MR, Silva NA. Intestinal microbiota and active systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Adv Rheumatol*. 2021;61(1):42.

31. Cunningham MA, Naga OS, Eudaly JG, Scott JL, Gilkeson GS. Estrogen receptor alpha modulates Toll-like receptor signaling in murine lupus. *Clin Immunol*. 2012;144(1):1-12.

32. Krasselt M, Baerwald C. Sex, symptom severity, and quality of life in rheumatology. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;56(3):346-61.

33. Brahe LK, Le Chatelier E, Prifti E, Pons N, Kennedy S, Blædel T, et al. Dietary modulation of the gut microbiota – a randomised controlled trial in obese postmenopausal women. *Br J Nutr*. 2015;114(3):406-17.

34. Tang WH, Kitai T, Hazen SL. Gut microbiota in cardiovascular health and disease. *Circ Res*. 2017;120(7):1183-96.

35. Lyu M, Wang YF, Fan GW, Wang XY, Xu SY, Zhu Y. Balancing herbal medicine and functional food for prevention and treatment of cardiometabolic diseases through modulating gut microbiota. *Front Microbiol*. 2017;8:2146.

36. Ahmad AF, Dwivedi G, O'Gara F, Caparros-Martin J, Ward NC. The gut microbiome and cardiovascular disease: current knowledge and clinical potential. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019;317(5):H923-38.

37. Trøseid M, Andersen GØ, Broch K, Hov JR. The gut microbiome in coronary artery disease and heart failure: current knowledge and future directions. *EBioMedicine*. 2020;52:102649.

38. Merkevičius K, Kundelis R, Maleckas A, Veličkienė D. Microbiome changes after type 2 diabetes treatment: a systematic review. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(10):1084.

39. An L, Wirth U, Koch D, Schirren M, Drefs M, Koliogiannis D, et al. The role of gut-derived lipopolysaccharides and the intestinal barrier in fatty liver diseases. *J Gastrointest Surg*. 2022;26(3):671-83.

40. Dong L, Wang S, Chen M, Li H, Bi W. The activation of macrophage and upregulation of CD40 costimulatory molecule in lipopolysaccharide-induced acute lung injury. *J Biomed Biotechnol*. 2008;2008:852571.

41. Jansen MF, Hollander MR, van Royen N, Horrevoets AJ, Lutgens E. CD40 in coronary artery disease: a matter of macrophages? *Basic Res Cardiol*. 2016;111(4):38.

42. Moraes ACF, Silva IT, Almeira-Pititto B, Ferreira SRG. Microbiota intestinal e risco cardiometabólico: mecanismos e modulação dietética. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2014;58(4):317-27.

43. Yacoub R, Jacob A, Wlaschin J, McGregor M, Quigg RJ, Alexander JJ. Lupus: the microbiome angle. *Immunobiology*. 2018;223(6-7):460-5.

44. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2014;506(7489):516. Corrected and republished from: *Nature*. 2011;473(7346):174-80.

45. Bajzer M, Seeley RJ. Physiology: obesity and gut flora. *Nature*. 2006;444(7122):1009-10.

46. Kono M, Nagafuchi Y, Shoda H, Fujio K. The impact of obesity and a high-fat diet on clinical and immunological features in systemic lupus erythematosus. *Nutrients*. 2021;13(2):504.

47. Izar MCO, Lottenberg AM, Giraldez VZR, Santos Filho RDS, Machado RM, Bertolami A, et al. Posicionamento sobre o consumo de gorduras e saúde cardiovascular – 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(1):160-212.

48. Esposito K, Maiorino MI, Bellastella G, Panagiotakos DB, Giugliano D. Mediterranean diet for type 2 diabetes: cardiometabolic benefits. *Endocrine*. 2017;56(1):27-32.

49. Xu B, Fu J, Qiao Y, Cao J, Deehan EC, Li Z, et al. Higher intake of microbiota-accessible carbohydrates and improved cardiometabolic risk factors: a meta-analysis and umbrella review of dietary management in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2021;113(6):1515-30.

50. Zhang N, Jin M, Wang K, Zhang Z, Shah NP, Wei H. Functional oligosaccharide fermentation in the gut: improving intestinal health and its determinant factors-A review. *Carbohydr Polym*. 2022;284:119043.

51. Marques FZ, Nelson E, Chu PY, Horlock D, Fiedler A, Ziemann M, et al. High-fiber diet and acetate supplementation change the gut microbiota and prevent the development of hypertension and heart failure in hypertensive mice. *Circulation*. 2017;135(10):964-77.

52. Djekic D, Shi L, Brolin H, Carlsson F, Särnqvist C, Savolainen O, et al. Effects of a vegetarian diet on cardiometabolic risk factors, gut microbiota, and plasma metabolome in subjects with ischemic heart disease: a randomized, crossover study. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(18):e016518.

53. Tang WHW, Li DY, Hazen SL. Dietary metabolism, the gut microbiome, and heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(3):137-54.

54. Vieira SM, Pagovich OE, Kriegel MA. Diet, microbiota and autoimmune diseases. *Lupus*. 2014;23(6):518-26.

55. Johnson BM, Gaudreau MC, Al-Gadban MM, Gudi R, Vasu C. Impact of dietary deviation on disease progression and gut microbiome composition in lupus-prone SNF1 mice. *Clin Exp Immunol*. 2015;181(2):323-37.

56. Zhang H, Liao X, Sparks JB, Luo XM. Dynamics of gut microbiota in autoimmune lupus. *Appl Environ Microbiol*. 2014;80(24):7551-60.

57. So JS, Kwon HK, Lee CG, Yi HJ, Park JA, Lim SY, et al. Lactobacillus casei suppresses experimental arthritis by down-regulating T helper 1 effector functions. *Mol Immunol*. 2008;45(9):2690-9.

58. Khailova L, Baird CH, Rush AA, McNamee EN, Wischmeyer PE. Lactobacillus rhamnosus GG improves outcome in experimental pseudomonas aeruginosa pneumonia: potential role of regulatory T cells. *Shock*. 2013;40(6):496-503.

59. Zegarra-Ruiz DF, El Beidaq A, Iñiguez AJ, Lubrano Di Ricco M, Manfredo Vieira S, Ruff WE, et al. A diet-sensitive commensal lactobacillus strain mediates TLR7-dependent systemic autoimmunity. *Cell Host Microbe*. 2019;25(1):113-27.e6.

*Received: July 6, 2022*
*Accepted: May 29, 2023*

https://doi.org/10.22491/2357-9730.126490

# Demandas administrativas de um centro de pesquisa clínica no Brasil: o descarte do produto investigacional

## *Administrative demands of a clinical research site in Brazil: the disposal of the investigational product*

Carolina de Lima Alves[1], Dario Fausto Saba[2], Heveline Rayane Moura Roesch[3]


## RESUMO

Centros de pesquisa clínica são estabelecimentos de saúde que possuem capacidade de conduzir estudos clínicos em medicamentos experimentais. Essa atuação é realizada em conformidade com a legislação do órgão regulador de cada país e com o padrão científico internacional de Boas Práticas Clínicas, por meio de documentos diretivos como o Good Clinical Practice (GCP), do International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), e o Documento das Américas, estabelecido pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Entre as demandas de um centro de pesquisas, o descarte adequado de resíduos, em especial do próprio produto em investigação usado ou não, é uma constante. Por fim, conclui-se que tanto os documentos de caráter reguladores (RDC nº 9/2015, RDC nº 506/2021 e IN nº 136/2022) quanto os documentos diretivos internacionais estão em consonância entre si, e estabelecem que a responsabilidade legal e funcional do descarte e da destinação final desse tipo de resíduo recai sobre o Patrocinador do estudo clínico, ou sobre aquele equiparado a ele. Desta forma, este trabalho objetiva discorrer sobre o adequado descarte dos medicamentos experimentais pelos centros de pesquisas, utilizando-se de análise descritiva de documentos reguladores nacionais, relacionando-os com os documentos a nível internacional.


**Palavras-chave:** *Pesquisa clínica; Medicamento experimental; Produto investigacional*


## ABSTRACT

Clinical research sites are healthcare institutions that have the capacity to conduct clinical studies on experimental drugs. This performance is done in accordance with the legislation of each country's regulatory agency and with the international scientific standard of Good Clinical Practice, the latter through directive documents such as the Good Clinical Practice (GCP) of the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) and the American's Document, established by the Pan American Health Organization (PAHO). Among the demands of site research, the appropriate disposal of residuals, especially of the used or unused investigation product, is a constant. Finally, it is concluded that both the regulatory documents (RDC No. 9/2015, RDC No. 506/2021 and IN No. 136/2022) and international directive documents are in line with each other, establishing that legal and functional responsibility of the disposal and final destination of this type of residual falls on the Sponsor of the clinical study, or one similar to it. Thus, this paper aims to discuss the proper disposal of experimental drug by research sites, using a descriptive analysis of national regulatory documents, relating them to documents at an international level.


**Keywords:** *Clinical research; Experimental drug; Investigational product*

Clin Biomed Res. 2023;43(3):274-281

1 Universidade Federal de Juiz de Fora. Juiz de Fora, MG, Brasil.

2 Universidade Paulista. São Paulo, SP, Brasil.

3 Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas. Campinas, SP, Brasil.

Autor correspondente:
Heveline Rayane Moura Roesch
hevelineroesch@gmail.com
Centro Universitário Max Planck
Av. Nove de Dezembro, 460
13343-060, Indaiatuba, SP, Brasil.


ISSN 2357-9730
CC BY

## INTRODUÇÃO

Os centros de pesquisa clínica são estabelecimentos de saúde, públicos ou privados, que possuem capacidade de conduzir estudos clínicos de novos medicamentos, patrocinados ou não. Toda sua operação está sujeita a legislação própria, além de princípios éticos, determinados pelos padrões científicos internacionais. É crucial que tanto a infraestrutura quanto as práticas clínicas adotadas estejam de pleno acordo com os documentos de referência, a fim de promover uma produção científica confiável e não incorrer em infrações sanitárias[1].

Fazendo um breve histórico dos documentos internacionais que colocaram a pesquisa clínica sob os holofotes do mundo, podemos citar: (i) o Código de Nuremberg de 1947, um importante documento que estabeleceu os dez princípios éticos para pesquisas com seres humanos, com o objetivo primordial de evitar os abusos cometidos em experimentos de pesquisas, tais qual fora feito pelos médicos nazistas para com os prisioneiros de guerra; (ii) a Declaração de Helsinque de 1964, documento elaborado pela Associação Médica Mundial que teve como finalidade aprimorar o Código de Nuremberg, ampliando seu alcance, de forma a fornecer orientações aos médicos e outros participantes em pesquisas clínicas envolvendo seres humanos[2] (importante destacar que este documento vem sofrendo revisões periódicas ao longo de décadas, o que denota sua imprescindibilidade para o cenário da pesquisa clínica na atualidade); e (iii) o Relatório de Belmont de 1978, que agregou princípios éticos basilares que norteiam a pesquisa biomédica com seres humanos: o princípio do respeito às pessoas, o princípio da beneficência e o princípio da justiça[3].

Além dos referidos diplomas éticos, a pesquisa clínica mundial é regida pelas diretrizes de Boas Práticas Clínicas (BPC), que estabelecem um padrão internacional de ética e qualidade científica para desenhar, conduzir, registrar e reportar ensaios que envolvam a participação de seres humanos[4]. O cumprimento desse padrão oferece uma garantia pública de que os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes do ensaio estão protegidos, de forma consistente com os princípios éticos internacionais. Os principais documentos são: o "Good Clinical Practice – International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use" (ICH-GCP) e o "Buenas Prácticas Clinicas: Documento de las Américas", elaborado para os países membros da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), sendo que o segundo derivou do primeiro[4,5].

Com base nos princípios éticos e nas diretrizes internacionais para condução dos estudos clínicos, entram em cena os governos locais e suas agências reguladoras de medicamentos, únicos legitimados e responsáveis por criar leis e normas que regerão, regulamentarão e fiscalizarão a pesquisa clínica em seus próprios países[6].

De forma geral, as agências reguladoras fornecem a descentralização da administração pública e possuem autonomia funcional e orgânica, além de atuarem diretamente com as necessidades do cidadão. Isso demonstra claramente sua independência, já que não necessitam oscilar de acordo com a força política dominante, ou seja, opiniões políticas não influenciam no poder regulamentar de tais órgãos reguladores[7]. No Brasil, quem exerce este papel é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), autarquia criada pela Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, que é o órgão responsável pela publicação de normas e resoluções relacionadas a medicamentos, insumos farmacêuticos, dispositivos médico-hospitalares e saneantes, em especial ao descarte de medicamentos e de produtos investigacionais[8].

Neste contexto, este trabalho objetiva discorrer sobre o devido descarte e destruição de medicamentos experimentais no Brasil, e a quem compete tal responsabilidade, valendo-se das diretrizes dos guias internacionais de Boas Práticas Clínicas, sob a regência das normas locais vigentes. Analisar-se-á de forma descritiva os documentos publicados pela agência reguladora brasileira, fazendo uma breve correlação com documentos similares publicados pelas agências de outros países. Como a pesquisa clínica é uma atividade em constante evolução e desenvolvimento, pautada por diretrizes internacionais, torna-se imperativo ampliar o debate e publicações a este respeito.

## DIRETRIZES DA PESQUISA CLÍNICA: BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS

O guia de Boas Práticas Clínicas do ICH, publicado inicialmente no ano de 1996, é um documento de padrão internacional cuja publicação objetiva informar e unificar as condutas científicas a nível mundial no que tange ao desenho, à condução e aos registros de ensaios clínicos. Tal prática corrobora a aceitabilidade das pesquisas conduzidas por diferentes países, reduzindo, assim, a necessidade de repetição de experimentos para a validação de terapias ao redor do mundo[5]. Atualmente, o GCP-ICH é o principal guia de diretrizes adotado pela maioria dos países, em especial pelo Brasil[9].

Na mesma direção, o Documento das Américas de Boas Práticas Clínicas, publicado pela OPAS em 2005, ratificou todas as diretrizes do ICH e tornou-se importante no sentido de ampliar sua aplicabilidade aos países da América Latina que, até então, não eram signatários do GCP-ICH. Contribuiu, também, trazendo importantes orientações e diretrizes para o fortalecimento dos programas

de vigilância das agências reguladoras, conforme descrito em seu capítulo 7 – "Programa de Vigilância para conformidade com as boas práticas clínicas pelas autoridades reguladoras"[4].

Ambos os guias têm por finalidade salvaguardar a integridade física e psíquica dos sujeitos de pesquisa, conforme estabelecido na Declaração de Helsinque, mitigando os riscos a sua saúde, riscos esses provenientes dos ensaios clínicos[4].

As diretrizes de boas práticas clínicas estabelecem a importância da logística do medicamento experimental, a fim de gerenciar a qualidade e a segurança de todo o processo de pesquisa. Apresentam, ainda, quais são os dados essenciais relacionados aos medicamentos experimentais que devem estar descritos nos protocolos dos estudos, como, por exemplo, a forma farmacêutica, as vias de administração, as instruções de armazenamento e a necessidade de contabilidade. De acordo com estas diretrizes, após a utilização e contabilidade do produto investigacional, a quantidade não utilizada deve ser retornada ao patrocinador ou, ainda, ser descartada de forma alternativa, conforme disposto no item 4.6.3 do GCP-ICH e no item 5.7.3 do Documento das Américas[4,5].

Orientam também que, após a conclusão ou encerramento do protocolo, os registros referentes à contabilidade e à destruição dos produtos investigacionais não utilizados deverão ser devidamente documentados e arquivados, nas dependências do Patrocinador e do Centro de Pesquisa. Porém, o documento relativo à destruição somente será exigido do centro de pesquisas se este tiver sido responsável pela destruição, ao passo que ao patrocinador, a quem cabe responsabilidade primária, os registros serão sempre exigidos, independentemente de quem os tenha destruído. Estas orientações podem ser encontradas no capítulo 8, do GCP-ICH, que descreve quais são os documentos essenciais para a condução de um ensaio clínico, em especial nos itens 8.4.1 e 8.4.2[5].

Depreende-se, portanto, que as diretrizes de ambos os documentos apontam no sentido de que a regra é a devolução ao patrocinador, para que ele providencie o descarte e a destinação final do produto investigacional, e sua exceção será o descarte alternativo. Mesmo assim, o descarte alternativo somente será possível se autorizado pelo patrocinador e com a condição *sine qua non* de que as normas regulatórias, do país onde o estudo será conduzido, o autorizem, conforme disposto no item 5.14.3 do GCP-ICH e no item 6.14.4 do Documento das Américas[4,5].

Importante destacar que ambos os documentos de boas práticas clínicas permitem que o patrocinador transfira uma ou, até mesmo, todas suas tarefas e funções relativas ao ensaio clínico para uma Organização Representativa de Pesquisa Clínica (ORPC), devendo, entretanto, estarem especificadas por escrito e por meio de documento próprio assinado pelas partes, de acordo com o item 5.2 do GCP-ICH e o item 6.2 do Documento das Américas. Porém, a responsabilidade definitiva pela qualidade e integridade dos dados da pesquisa permanecerá sendo do patrocinador[4,5].

Como já mencionado, o Brasil, por meio de sua agência reguladora, recepcionou e albergou as diretrizes de boas práticas clínicas dispostas no GCP-ICH e no Documento das Américas e editou suas normas em consonância com os padrões internacionais, sem desrespeitar, contudo, as exigências regionais[9].

## DESCARTE DE PRODUTOS INVESTIGACIONAIS NO BRASIL

No Brasil, o descarte de resíduos dos estabelecimentos de serviços de saúde, entre os quais os medicamentos não investigacionais, é regulamentado pela Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 222/2018 da ANVISA combinada com a Resolução do Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA) nº 358/2005. Tais resoluções têm por objetivo orientar, direcionar e fiscalizar todo o processo relacionado ao Plano de Gerenciamento de Resíduos de Saúde (PGRSS), para fins de verificação de conformidade e análise de riscos aos possíveis danos ao meio ambiente e à saúde pública[10,11].

Estas normas são consideradas como regras gerais e estabelecem a responsabilidade solidária para todos que participarem ativa ou passivamente deste processo, desde a geração até a disposição final, sejam eles geradores, transportadores, incineradores ou órgãos públicos, pessoas físicas ou jurídicas, conforme termos do art. 3º da Resolução do CONAMA[12]. Além disso, cumpre destacar que a responsabilidade quanto a danos ambientais é objetiva, conforme estabelecido no § 1º do art. 14 da Lei nº 6.938/1981, combinado com o art. 927 do Código Civil Brasileiro, e no § 3º do art. 225 da Constituição Federal, combinado com o art. 3º da Lei nº 9.605/1998[13-16]. Ou seja, adota-se a teoria do risco integral, dispensando assim qualquer prova de culpa ou possibilidade de excludente, mesmo se o fato tiver sido praticado por terceiro, de caso fortuito ou força maior[16].

Depreende-se, portanto, que o gerador de resíduos dos serviços de saúde deverá adotar todas as cautelas necessárias para descarte de resíduos, cumprindo rigorosamente as exigências legais e contratando empresas idôneas que garantam que todo o processo seja realizado em conformidade com as normas sanitárias e ambientais, caso contrário responderá pelos danos causados por si e/ou por terceiros envolvidos no processo de descarte[10].

Se por um lado os centros de pesquisa clínica são classificados como estabelecimentos de

serviços de saúde e, portanto, sujeitos às resoluções supracitadas no que tange aos resíduos de saúde que não sejam produtos investigacionais, por outro estão sujeitos a normas específicas quando os resíduos gerados se tratarem de produtos investigacionais[17]. A atividade de pesquisa clínica impõe suas próprias normas e diretrizes, de acordo com os preceitos éticos e técnicos internacionalmente aceitos[2].

Segundo Norberto Bobbio, citado por Alexandre Morais da Rosa, sempre que houver conflito entre normas de níveis hierárquicos distintos, prevalecerá o disposto na norma hierarquicamente superior. Mas, se o conflito ocorrer entre uma norma geral e uma norma específica de mesmo nível hierárquico, aplicar-se-á o princípio da especialidade[18].

Ou seja, considerando que todas as normas editadas pela ANVISA, no que se refere ao descarte de medicamentos, se dispõem na forma de resoluções ou de instruções normativas, aplicar-se-ão aos produtos investigacionais e/ou aos medicamentos experimentais as normas específicas que versarem sobre esta matéria, quais sejam: RDC nº 9/2015 e RDC nº 506/2021, e suplementarmente a IN nº 136/2022, conforme explicado a seguir[17,19,20].

## DA RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA Nº 9, DE 20 DE FEVEREIRO DE 2015

A RDC nº 9/2015 é a norma específica que dispõe sobre o regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos, aplicável a todos os ensaios que terão todo ou parte de seu desenvolvimento clínico no Brasil para fins de registro.

No Capítulo II da referida RDC ("Das Responsabilidades"), percebe-se que o legislador teve o cuidado de definir quais são as responsabilidades legais e operacionais para a execução das funções de cada um dos sujeitos envolvidos no ensaio clínico, seja para o Patrocinador (Seção I, arts. 8º a 20), para o Investigador (Seção II, arts. 21 a 26) e para o Investigador-Patrocinador (Seção III, arts. 27 a 29).

A título de esclarecimento, não devemos confundir a figura do Investigador (art. 6º, inciso XXIX, da RDC nº 9/2015, e art. 4º, inciso XXXIII, da RDC nº 506/2021) com a do Investigador-Patrocinador (art. 6º, inciso XXX, da RDC nº 9/2015, e art. 4º, inciso XXXIV, da RDC nº 506/2021), haja vista que o primeiro tem apenas as responsabilidades de coordenação e condução do protocolo do ensaio clínico patrocinado por outro ente, enquanto o segundo acumula as responsabilidades de Pesquisador e as de Patrocinador, realizando os ensaios clínicos com recursos próprios ou com recursos de entidades de fomento à pesquisa. Portanto, pode-se dizer que o Investigador-Patrocinador é uma figura equiparada à do Patrocinador para determinadas funções e responsabilidades, entre elas a destinação final dos medicamentos experimentais.

O art. 17 desta RDC estabelece que o Patrocinador é o ente responsável pela destinação final dos medicamentos e produtos que não foram utilizados no ensaio clínico. Ele é igualmente responsável pela importação (art. 15) e distribuição (art. 16). Ou seja, a norma imputa ao patrocinador a responsabilidade e a função de importar, distribuir e dar a destinação final ao produto investigacional.

Já o art. 20 estabelece que o patrocinador pode transferir suas funções para uma ORPC contratada, delegando a esta uma ou mais funções originárias e exclusivamente suas, desde que atenda aos seguintes requisitos cumulativos: (i) o terceiro seja uma ORPC; e (ii) as funções transferidas sejam especificadas por escrito em documento assinado pelo patrocinador e pela ORPC. Há de se ressaltar, porém, que a transferência da função para a ORPC não afasta a responsabilidade definitiva do patrocinador pela qualidade e integridade dos dados do ensaio clínico. Ou seja, a responsabilidade sobre o descarte do produto investigacional, que era exclusiva do patrocinador, passa a ser também da ORPC, de forma solidária.

Importante destacar que não há em nenhum artigo nesta RDC qualquer menção à possibilidade de transferência de função ou de responsabilidade do descarte e da destinação final do produto investigacional ao Investigador e/ou à Instituição à qual o Investigador está vinculado no estudo clínico. Depreende-se, portanto, que a ANVISA não autoriza ao patrocinador transferir suas funções a qualquer outro ente que não seja uma ORPC.

No caso de violação de qualquer um de seus dispositivos, seja por ação ou por omissão, a norma estabelece sanções em seu art. 82, aplicando ao infrator uma infração sanitária, sujeitando-o também às penalidades previstas no art. 2º da Lei nº 6.437/1977, penalidades estas que podem ser leves, médias ou graves, cumulativas ou não, que vão desde uma simples advertência até o cancelamento de alvará do estabelecimento ou o cancelamento de registro do produto. No caso da transferência de função, são identificados dois sujeitos infratores, quem transferiu e quem assumiu, portanto ambos estarão sujeitos às penas da lei[21].

## DA RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA Nº 506, DE 27 DE MAIO DE 2021

A RDC nº 506/2021 é a norma específica que dispõe sobre as regras para a realização de ensaios clínicos com produto de terapia avançada investigacional no Brasil. Entende-se por produtos de terapias avançadas os produtos de terapia celular avançada, os produtos de engenharia tecidual e os

produtos de terapia gênica (art. 4º, incisos XXXVII e XL, da RDC nº 506/2021).

Segundo a ANVISA[20], os produtos de terapias avançadas são uma grande promessa terapêutica para enfermidades complexas e sem alternativas médicas disponíveis, mas também um desafio ao desenvolvimento de mecanismos de controle que garantam a sua qualidade, segurança e eficácia, por se tratarem de produtos biológicos obtidos de células e tecidos humanos ou ácidos nucleicos recombinantes.

Também nesta RDC, no seu Capítulo II ("Das Responsabilidades"), o legislador encarregou-se de definir as responsabilidades legais e operacionais para a execução das funções de cada um dos sujeitos envolvidos no ensaio clínico, seja para o Patrocinador e para o Pesquisador-Patrocinador (Seção I, arts. 7º a 12), para o Pesquisador (Seção II, arts. 13 a 17) e para a Instituição à qual se vincula o Pesquisador-Patrocinador (Seção III, arts. 18 a 19).

De acordo com o art. 8º desta norma, o Patrocinador e/ou Pesquisador-Patrocinador, já definido no item anterior, será responsável pela destinação final do produto investigacional de terapia avançada e dos eventuais materiais remanescentes e não utilizados. Os produtos e materiais deverão ser recolhidos pelo Patrocinador, para que este proceda com o descarte e a destinação final adequada.

Tanto o patrocinador quanto o Pesquisador-Patrocinador também podem transferir suas funções para uma ORPC, sendo obrigatória a formalização por meio de documento assinado pelas partes, em que isso afaste a responsabilidade da qualidade e integridade dos dados do ensaio clínico, que passará a ser de todos, conforme disposto em seu art. 11.

Cumpre destacar que esta RDC também não autoriza a transferência de função ou de responsabilidade do descarte ou da destinação final do produto de terapia avançada investigacional por parte do Patrocinador para o Investigador e/ou para a Instituição que realiza o ensaio clínico, cabendo somente à ANVISA se manifestar sobre a matéria, quando provocada.

As violações a esta norma serão tratadas nos termos do seu art. 66, sujeitando os infratores às penalidades previstas na Lei Complementar.

## DA INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 136, DE 30 DE MARÇO DE 2022

A Instrução Normativa (IN) nº 136/2022 dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a Medicamentos Experimentais, aplicando-se exclusivamente às empresas que realizam operações de fabricação de medicamentos experimentais, conforme disposto em seus artigos 1º e 2º.

Não obstante a referida norma ter por objetivo a adoção de diretrizes de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos Experimentais, o legislador não se preocupou somente com os processos de fabricação e de qualidade, mas também com toda a cadeia de produção até o recolhimento e destinação final dos medicamentos experimentais não utilizados. Tais processos podem ser verificados nos artigos 70 a 79 da referida norma, que versam sobre o Recolhimento, Devoluções e Destruição.

Da análise dos referidos artigos, depreende-se que o legislador imputou ao Patrocinador a responsabilidade exclusiva pelo recolhimento e destruição dos medicamentos experimentais não utilizados, devendo dar a destinação adequada prevista em lei, mediante registros documentais que possibilitem a rastreabilidade de lotes e quantidades.

Importante destacar que, pelo fato de as Instruções Normativas serem consideradas normas hierarquicamente inferiores às Resoluções Colegiadas, e considerando o fato de que estas últimas permitem que o Patrocinador transfira funções para uma ORPC, entendemos que o Patrocinador poderá delegar a função de recolhimento, descarte e destinação final dos medicamentos experimentais para uma ORPC, desde que respeitadas as exigências de ambas as normas, sem prejuízo da responsabilidade que a lei lhes confere, responsabilidade esta que será solidária entre Patrocinador, responsável originário, e a ORPC, que assentiu ao assumir a função.

## DESCARTE DE PRODUTOS INVESTIGACIONAIS EM OUTROS PAÍSES

Assim como no Brasil, outros países editaram suas normas que regulam a pesquisa clínica e medicamentos com base nas diretrizes informadas pelos diplomas GCP-ICH e Documento das Américas, cada qual observando as particularidades de sua região.

A seguir, será apresentado um breve resumo de como alguns países lidam com a questão relacionada ao descarte de produtos investigacionais e/ou medicamentos experimentais, de acordo com suas normas sanitárias.

### *Argentina, Chile e Peru*

Na Argentina, a Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnologias Medicas (ANMAT) foi fundada em 1992 e é responsável pela edição de normas técnicas que regulam a pesquisa clínica local. Sua mais recente norma é a Disposição nº 6.670/2010, que estabelece que o patrocinador do estudo clínico é o ente que detém a função e a responsabilidade de recolher os produtos investigacionais vencidos, não utilizados e/ou retornados, devendo ele próprio providenciar o recolhimento, o transporte e a destruição destes[22].

A referida norma permite que o patrocinador transfira algumas de suas obrigações somente para

uma ORPC, sem se manifestar sobre a Instituição e o Investigador. Contudo, a responsabilidade do Patrocinador sobrevive à delegação da tarefa à ORPC[22].

A Agencia Nacional de Medicamentos del Instituto de Salud Pública del Chile (ANAMED) possui normas que se assemelham às da Argentina. Em 2014, foi publicada a Norma Técnica nº 173, que é taxativa ao estabelecer de forma expressa que a destinação final dos produtos investigacionais caberá, única e exclusivamente, ao Patrocinador ou à ORPC, caso o primeiro delegue suas funções à segunda. Além disso, todo o processo de recolhimento e de transporte do produto investigacional até a destinação final, por meio de destruição, deverá ser previamente autorizado e documentado, de forma que seja possível fazer a sua rastreabilidade[23].

A agência de vigilância sanitária do Peru, a Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGIMED), foi instituída em 1990 e, em 2017, editou o Decreto Supremo nº 021-2017/AS, que estabelece todas as diretrizes relacionadas com os ensaios clínicos e as regula oportunamente[24]. As normas peruanas são taxativas e impõem limites aos patrocinadores ao estabelecer que somente o próprio patrocinador e/ou a ORPC delegada poderá realizar a destruição dos medicamentos experimentais, e, caso não sejam destruídos no próprio país, devem ser devolvidos ao país de origem somente mediante aprovação prévia da autoridade competente[24].

### *Estados Unidos e União Europeia*

Por outro lado, tanto U.S. Food and Drug Administration (FDA) quanto European Medicines Agency (EMA), as renomadas agências regulatórias dos Estados Unidos da América (EUA) e da União Europeia (UE), respectivamente, adotam uma postura mais flexível com relação ao descarte dos produtos investigacionais. Elas estipulam que o patrocinador tem o poder discricionário de decidir quem ficará com o encargo de providenciar o descarte final dos produtos: se ele próprio, se a ORPC ou se o investigador, por meio do centro de pesquisas. Porém, uma vez delegada a obrigação, tanto o patrocinador quanto o encarregado assumirão, perante os órgãos regulatórios, a responsabilidade conjuntamente, o que no Brasil chamamos de responsabilidade solidária[25,26].

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, podemos concluir que os documentos da ANVISA – RDC nº 9/2015, RDC nº 506/2021 e IN nº 136/2022 – estão em consonância entre si e estabelecem, de maneira expressa e formal, que a responsabilidade legal e funcional do descarte e destinação final de produtos investigacionais relacionados aos ensaios clínicos realizados no Brasil recai sobre o Patrocinador ou sobre aquele equiparado a ele.

Tais dispositivos legais também estão em perfeita harmonia com as diretrizes estabelecidas no GCP-ICH e no Documento das Américas, documentos estes que têm caráter diretivo, ou seja, são instrumentos de orientação regulatória. Em contrapartida, as Resoluções e Instruções Normativas da ANVISA têm caráter normativo e cogente, com força de lei. Portanto, estas se sobrepõem a qualquer diploma técnico científico mundialmente aceito.

De acordo com suas normas vigentes, a ANVISA não autoriza a transferência de atribuições do Patrocinador ao Investigador e/ou à Instituição, em especial no que se refere ao descarte e destinação final do produto investigacional. Por outro lado, autoriza que o Patrocinador transfira suas funções para uma ORPC contratada, que deverá se encarregar de recolher os medicamentos experimentais não utilizados ou devolvidos, descaracterizados ou não, e proceder com o descarte, de acordo com as exigências sanitárias e ambientais previstas na legislação brasileira.

Importante esclarecer uma dúvida muito comum que tem surgido nos debates com os Patrocinadores: a confusão semântica entre os termos “função” e “responsabilidade”. A norma autoriza que o patrocinador transfira uma ou todas as suas funções para uma ORPC, mas não a responsabilidade, pois esta decorre da lei. A responsabilidade é o dever de arcar com as consequências de determinado ato, e a função é o ato em si. Assim, o Patrocinador poderá deixar de realizar uma função, transferindo-a para uma ORPC, mas a responsabilidade sempre o acompanhará por todo o processo. Por conseguinte, a ORPC, que antes de aceitar a função não tinha qualquer responsabilidade, ao formalizar o seu aceite na execução do ato, passa a tê-la solidariamente com o Patrocinador, pois a responsabilidade solidária não se presume, ela decorre da lei ou da vontade das partes, como determina o art. 265 do Código Civil Brasileiro.

Analisando comparativamente as normativas dos diversos países estudados, percebe-se, de forma clara, que, embora os marcos regulatórios e os principais diplomas de Boas Práticas Clínicas tenham influenciado e direcionado a elaboração das normas locais, atualmente, os países sul-americanos adotam uma postura mais conservadora e restritiva com relação à destinação final do produto investigacional, enquanto os EUA e os países que compõem o bloco da União Europeia adotam uma postura mais liberal e flexível, permitindo que o Patrocinador escolha quem vai fazer seu descarte e a destinação final.

Ocorre que, recentemente, investigadores e centros de pesquisas têm sido instados por parte de alguns Patrocinadores e ORPCs, já na visita

de seleção de Centro, a assumirem as funções e a responsabilidade de descarte e destinação final de medicamentos experimentais, sob pena de não serem selecionados para conduzir determinados estudos clínicos. Infelizmente, este movimento vem crescendo, não obstante os protestos e considerações daqueles que entendem estarem infringindo a lei e cometendo infrações sanitárias.

Para não perderem o negócio, muitos centros e investigadores têm aceitado a função de descarte e destinação final do produto investigacional, inclusive de forma expressa em contratos. Outros, entretanto, seja por desconhecimento ou por omissão, independentemente de formalização, realizam o descarte como se os produtos investigacionais e de terapias avançadas fossem, simplesmente, resíduos de serviços de saúde sob a égide da norma prevista na RDC nº 222/2018.

Neste sentido, entendemos que os investigadores e os respectivos centros de pesquisas não estão apenas infringindo as normas que regem a pesquisa clínica no Brasil, sujeitos ao cometimento de infrações sanitárias e às penalidades previstas no art. 2º da Lei nº 6.437/1977, como também assumindo a responsabilidade, de forma solidária, por todo o processo de descarte dos medicamentos experimentais.

Por outro lado, mesmo que as partes tenham pactuado, de forma expressa, que a execução do descarte e da destinação ficará sob responsabilidade do centro de pesquisas, por exemplo, isto, por si só, não garante ao patrocinador que o encargo será executado por quem o assumiu, haja vista que a cláusula contratual que infringe uma norma imperativa será considerada nula de pleno direito, conforme disposto nos artigos 166, VI, e 421 do Código Civil Brasileiro.

Desta forma, é importante atentar-se para o fato de que as condutas e práticas clínicas devem ser adaptadas às normas do país onde o estudo será realizado, e não o contrário, pois não se mostra prudente afrontar as normas sanitárias locais e colocar o projeto em risco.

Se as normas locais não atendem aos requisitos exigidos pelos estudos clínicos internacionais, antes de impor condições ou assumir funções contrárias a elas, patrocinadores, ORPCs, centros de pesquisas e/ou Investigadores interessados deveriam, de forma individual ou coletiva, submeter seus questionamentos à ANVISA, ou requerer alterações, adequações e atualizações das normas, por meio de consultas técnicas ou requerimentos específicos, pois a palavra final cabe, única e exclusivamente, a quem tem o poder regulador e normativo sobre a matéria.

Considerando que em outros países é permitido ao patrocinador transferir a função do descarte de produtos investigacionais para os centros de pesquisas ou investigadores, e que o Brasil já possui infraestrutura operacional e legislação ambiental robusta para albergar tais condutas, entende-se que bastaria uma alteração legislativa, com o objetivo de dar segurança jurídica para todas as partes envolvidas nos ensaios clínicos. É muito importante para a comunidade científica que haja um alinhamento das condutas operacionais e, consequentemente, das normas brasileiras, com os atuais padrões adotados nos países desenvolvidos, de forma a atrair a captação de novos estudos clínicos, que trazem divisas, investimentos, tecnologias e, principalmente, a possibilidade de novos tratamentos, prevenção e cura de doenças.

## REFERÊNCIAS


1. Lousana G. *Boas práticas clínicas nos centros de pesquisa*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2008.
2. Dallari AB. *Contrato de pesquisa clínica: aspectos práticos e jurídicos*. São Paulo: Thomson Reuters Brasil; 2019.
3. National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. *The Belmont Report*. Washington (DC): NCPHSBBR; 1978.
4. Organización Panamericana de Salud. *Buenas prácticas clínicas: documento de las Américas*. República Dominicana: OPS; 2015.
5. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. *Integrated addendum to ICH E6(R1): guideline for good clinical practice E6 (R2)*. Geneva: ICH; 2016.
6. Salinas NSC, Patrícia RP, Sampaio ATMP. A produção normativa das agências reguladoras: limites para eventual controle da atuação regulatória da Anvisa em resposta à Covid-19. *Revista de Informação Legislativa*. 2021;58(230):55-83.
7. Valada MMV. *Agências reguladoras no direito brasileiro* [Internet]. Salvador: Jusbrasil; 2015 [citado em 3 ago 2022]. Disponível em: https://matheusvalada.jusbrasil.com.br/artigos/250344996/poder-normativo-das-agencias-reguladoras
8. Brasil. Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária e dá outras providências. *Diário Oficial da União*. 27 jan 1999;1:1.
9. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Adendo integrado ao ICH E6(R1): Guia de boas práticas clínicas E6(R2)*. Brasília (DF): Anvisa; 2019.
10. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 222, de 28 de março de 2018. Regulamenta as Boas Práticas de Gerenciamento dos Resíduos de Serviços de Saúde e dá outras providências. *Diário Oficial da União*. 29 mar 2018;1:76.

11. Brasil. Conselho Nacional do Meio Ambiente. Resolução nº 358, de 29 de abril de 2005. Dispõe sobre o tratamento e a disposição final dos resíduos dos serviços de saúde e dá outras providências. *Diário Oficial da União*. 4 maio 2005;1:63.

12. Brasil. Lei nº 6.938, de 31 de agosto de 1981. Dispõe sobre a Política Nacional do Meio Ambiente, seus fins e mecanismos de formulação e aplicação, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*. 12 set 1981;1:16509.

13. Brasil. Lei nº 10.406, de 10 de janeiro de 2002. Institui o Código Civil. *Diário Oficial da União*. 10 jan 2002;1:1.

14. Brasil. *Constituição da República Federativa do Brasil*. Brasília (DF): Senado Federal; 1988.

15. Brasil. Lei nº 9.605, de 12 de fevereiro de 1998. Dispõe sobre as sanções penais e administrativas derivadas de condutas e atividades lesivas ao meio ambiente, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*. 17 fev 1998;1:1.

16. Castro LS, Bonini LMM, Leme MLCS. A responsabilidade civil por danos ao meio ambiente [Internet]. Salvador: Jusbrasil; 2015 [citado em 25 jun 2022]. Disponível em: https://jus.com.br/artigos/66987/a-responsabilidade-civil-por-danos-ao-meio-ambiente

17. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 506, de 27 de maio de 2021. Dispõe sobre as regras para a realização de ensaios clínicos com produto de terapia avançada investigacional no Brasil, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*. 31 maio 2021;1:132.

18. Rosa AM. *Não se faça de Bobbio: a importância do ordenamento jurídico* [Internet]. São Paulo: Conjur; 2016 [citado em 7 jul 2022]. Disponível em: https://www.conjur.com.br/2016-nov-26/diario-classe-nao-faca-bobbio-importancia-ordenamento-juridico

19. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 9, de 20 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. *Diário Oficial da União*. 3 mar 2015;1.

20. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa nº 136, de 30 de março de 2022. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a Medicamentos Experimentais. *Diário Oficial da União*. 31 mar 2022;1:363.

21. Brasil. Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977. Configura infrações à legislação sanitária federal, estabelece as sanções respectivas, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*. 24 ago 1997;1:11145.

22. Argentina. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología. Disposición 6677, de 01 noviembre de 2010. Apruébase el Régimen de Buena Práctica Clínica para Estudios de Farmacología Clínica. *Boletín Nacional*. 5 nov 2010.

23. Chile. Ministerio de Salud. Agencia Nacional de Medicamentos del Instituto de Salud Publica. Norma Técnica nº 173, Decreto Exento nº 1284, de 18 de diciembre de 2014. Sobre Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para Productos Farmaceuticos Destinados al uso en investigaciones científicas en seres humanos. *Diario Oficial de la Republica de Chile*. 18 dez 2014.

24. Peru. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Decreto Supremo nº 021-2017/SA, de 28 de junio de 2017. *El Peruano*. 28 jun 2017.

25. Food and Drug Administration (US). *Responsibilities of Sponsors and Investigators, Code of Federal Regulations Title 21, Part 312 Subpart D*. Silver Spring: FDA; 2022.

26. European Union. European Medicines Agency. *Guideline for good clinical practice E6(R2) – Step 5*. London: EMA; 2016.

*Recebido:11 Ago, 2022*
*Aceito: 24 Jan, 2023*

Review Article https://doi.org/10.22491/2357-9730.126992

# Hemophilia throughout the life cycle

Dayenne Helena Catelli[1], Ebellins Tabares Calvache[2], Julia Plentz Portich[2], Cristiane Seganfredo Weber[2], Daniel Sander Hoffmann[3], Guilherme Rasia Bosi[4], Leo Sekine[1], Lucia Mariano da Rocha Silla[1]

Clin Biomed Res. 2023;43(3):282-289

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

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

3 Universidade Estadual do Rio Grande do Sul, Guaíba, RS, Brasil.

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

Corresponding author:
Dayenne Helena Catelli
daycatelli@gmail.com
Serviço de Hematologia Clínica,
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350
90035-007, Porto Alegre, RS, Brasil.

## Abstract

Hemophilia is an inherited X-linked coagulopathy defined by a deficiency or abnormality in the clotting function of factor VIII (hemophilia A) or factor IX (hemophilia B). The continuous improvement of the treatment has made possible to monitor the patient through their life cycle with the inherent transition of care, initially by caregivers in childhood and later by the patient himself. Alterations associated with age added to chronic diseases are a constant challenge in the comprehensive treatment of the patient. One of the main results related to the use of factors VIII and IX is the development of inhibitors, which are IgG alloantibodies directed to exogenous coagulation factors. The likelihood of developing inhibitors varies from one person with hemophilia to another and depends on the interaction between genetic and environmental factors. This review offers a better understanding of the physiological alterations that allow a comprehensive assessment of the patient with hemophilia.

**Keywords:** *Hemophilia A; Hemophilia B; Inhibitors; Hemophilia life cycle*

## INTRODUCTION

Hemophilia is an inherited X-linked coagulopathy defined by a deficiency or abnormality in the clotting function of factor VIII (hemophilia A) or factor IX (hemophilia B). The estimated prevalence of hemophilia A is one case in 5,000 live male births, and one case per 30,000 male births in hemophilia B[1]. In about 70% of cases, boys affected by this condition inherit the genetic mutation from carrier mothers. However, 30% of cases have no family history and originate from *de novo* mutations, a phenomenon that can occur in the mother or fetus. These cases are sporadic. Daughters of a man with hemophilia will be obligate carriers of the mutation. Very rarely, hemophilia can occur in women as result of descent from a carrier mother and a father with hemophilia. However, the most frequent cause of decreased levels of factor VIII or factor IX in women related to the inactivation of the normal X chromosome, a phenomenon called lionization. The clinical presentation of hemophilia A and B is indistinct, characterized by the presence of abnormal bleeding: intra-articular (hemarthrosis), mucocutaneous or in other tissues or cavities. The frequency and severity of bleeding episodes varies according to the residual clotting activity of factors VIII or IX, which determines the severity of hemophilia (Table 1). In severe hemophilia, spontaneous or post-traumatic hemarthrosis or muscular hematomas are common. In moderate cases, bleeding is usually associated with trauma, being rarely spontaneous, and may be prolonged after procedures, even if minor. In mild hemophilia, bleeding is usually caused by major trauma or procedures[2,3].

Table 1: Classification of hemophilia severity in relation to clotting factor level[3].

| Classification | Clotting factor level |
|---|---|
| Severe | < 1 IU/dL (< 0.01 IU/mL) or < 1% of normal |
| Moderate | 1-5 IU/dL (0.01-0.05 IU/mL) or 1-5% of normal |
| Mild | 5-40 IU/dL (0.05-0.40 IU/mL) or 5-< 40% of normal |

 ISSN 2357-9730 CC BY 

## DIAGNOSIS

The diagnosis of hemophilia is possible whenever spontaneous or post-traumatic abnormal bleeding is present. The typical laboratory presentation includes prolongation of APTT (partially activated thromboplastin time) with normal PT (prothrombin time). The diagnostic confirmation is made by measuring the coagulant activity of factor VIII (hemophilia A) or factor IX (hemophilia B)[2].

## HEMOPHILIA OVER THE LIFE CYCLE

Most new cases of hemophilia can be predicted by the presence of a positive family history. Given the X-linked recessive inheritance pattern, females heterozygous for this condition are called carriers. About 70% of boys born with this condition are descendants of possible or obligatory carriers, with the remaining cases being sporadic and arising from de novo mutations. Female carriers of this condition are expected to have plasma levels of factor VIII or factor IX corresponding to approximately 50% of that predicted for healthy individuals, which usually guarantees adequate hemostasis. However, a great variation in these values occurs in practice, from very low values, similar to those of affected male individuals, to values in the upper limit of normal. This broad spectrum of phenotypes can be explained by phenomena such as lionization, the random inactivation of one of the X chromosomes that occurs early in embryonic life, but also by other genetic factors, such as ABO typing, and environmental factors, such as the use of oral contraceptives. A study in Netherlands contacted all women undergoing testing for hemophilia status and followed 274 women confirmed as carriers and 245 women evaluated but not diagnosed with this condition. The median clotting factor level in carriers was 60 IU/dL (ranging from 5 to 219 IU/dL), compared to 102 IU/dL (ranging from 45 to 328 IU/dL) in non-carriers. Sixty-two carrier women and none of the non-carriers had clotting factors at levels below 40 IU/dL, compatible with the diagnosis of hemophilia[4].

## PERINATAL PERIOD

The maternal carriers have a 50% chance of having a male newborn diagnosed with hemophilia, or a female carrier. Previous maternal knowledge of the carrier condition allows for better management of pregnancy, childbirth and the immediate neonatal period, aiming to reduce the increased risk of bleeding for the mother and the fetus. The testing and determination of fetal sex is adequate, and, in male fetuses, amniocentesis can be performed in the third trimester to confirm the diagnosis. The most suitable mode of delivery for a fetus with a possible diagnosis of hemophilia remains a matter of debate, given the uncertainties regarding the risks of intracranial and extracranial bleeding. There is relative consensus that instrumented vaginal delivery should be avoided, and the option of an elective cesarean section can be considered[4,5].

The presence of bleeding episodes in babies with hemophilia in the neonatal period are usually iatrogenic. Venipuncture, sample collection for neonatal screening or intramuscular application of vitamin K are possible causes and the treatment is urgent. Concentrates of recombinant factors are the best choice and should be applied immediately, considering that neonates may require higher doses and the applied factor may have a shorter half-life than in other age groups. Prophylactic administration of clotting factor concentrates would be a possible approach in an attempt to reduce the risk of intracranial hemorrhage or other severe bleeding in the neonatal period, but this strategy has not been the subject of any systematic evaluation. Among the potential disadvantages, the risk of trauma related to the administration of the concentrate, the prolongation of hospital stay, but, mainly, a possible increase in the risk of the development of inhibitors related to very early exposure to clotting factors. Potentially newborn carrier girls appear to have a low risk of bleeding in the neonatal period without reports of relevant complications in this patient population. These children should receive obstetric and neonatal management considered usual[4,5].

An American population-based survey with 547 children with hemophilia found that 70% of them have diagnosis within the first month of life, those 82% with hemophilia A. Of these, 40% of the mothers were known carriers, 23% had another positive family history, and 35% the diagnosis was confirmed due to bleeding. During the first two years of life, 81% had some bleeding episode, the most common being of soft tissue origin, oral or resulting from circumcision, or secondary to head trauma. 46 episodes of intracranial hemorrhage were found in 37 babies (7%), most commonly in order of frequency: 18 spontaneous, 14 related to childbirth, 11 traumatic, 2 related to other procedures, and one cause not described. The development of inhibitors occurred in 109 (20%) of the babies, who had a higher frequency of intracranial bleeding[6].

The personalized assessment of the bleeding phenotype is important for therapeutic decisions such as initiating and scaling primary prophylaxis with factor concentrates, as well as others related to the care of the person with hemophilia. Although the association between clotting factor activity and bleeding frequency is well known, it is not linear. A theoretical model demonstrated an 18% reduction

in bleeding frequency for each UI/dL increase in residual factor VIII activity[7].

## INFANCY AND CHILDHOOD

Infants with hemophilia are prone to bleeding as they become active (crawling as well as getting up to stand and cruise), common complications include soft tissue/ intramuscular hematomas, oral/nasal bleeding, head injuries, and joint bleeds. Parents should be informed of the options to prevent and control bleeding in their children, as well as with the assistance of health professionals they are tasked with helping children achieve a good quality of life and maintain joint health until adult age. Primary prophylaxis is the gold standard to optimize results and it is recommended to start before 2 years of age[8].

In the social context, adapting to school life is a challenge that causes suffering in childhood due to the prohibition of common games considered risky such as cycling and soccer. Parents also have difficulty disciplining and balancing discipline with healthy siblings, as described in a cohort of 15 children aged 6 to 12 years old with hemophilia, where school absence was also identified despite good adherence to treatment. Encouraging self-care, requires a partnership between health professionals, family members, school and child in the construction of therapeutic plans that consider the child's active participation[9].

A randomized controlled trial showed that the initiation of prophylaxis prior to age 2.5 years avoid joint damage of patients with severe hemophilia, as demonstrated by comparing prophylaxis initiated before age 2.5 years vs after age 6 years. Those who have delayed prophylaxis initiation continued with greater bleeding frequency and subsequent arthropathy development after prophylaxis initiation. The Index joint magnetic resonance imaging scores progressed more rapidly prior to age 14 years in children in delayed prophylaxis. This demonstrates the importance of bleeding on bone and cartilage development during the growing years. Joint physical examination scores increased progressively through childhood and adolescence but were consistently higher in participants on delayed prophylaxis[10].

## ADOLESCENCE AND YOUNG ADULT

Adolescents with hemophilia face all the usual challenges of this age group, in addition to the issues inherent to their chronic disease. Adolescents may not feel capable of assuming the responsibilities related to their therapeutic plan, making the change from family-centered to individual-centered care very challenging. Ideally, this change should occur in a planned and gradual manner[11].

A Scandinavian study showed that the median age at which patients start taking responsibility for their care is 14 years. However, at age 17, approximately 25% of patients still require parental assistance for their care. The same study showed that 41% of young people did not fully follow their prescribed prophylaxis plan[12]. Another study showed that the perception of high adherence to the prophylaxis regimen (greater than 90%) drops from 59% at age 0-12 years to 13% at 13-18 years and 6% from 19 to 28 years old. Factors perceived as relevant to lower adherence include lack of understanding of the benefits of the prophylaxis regimen, denial of the disease, poor venous network, scarce parental or family support, "teenage rebellion" or lack of time. The lack of adherence in this age group can lead to recurrent joint bleeding with great loss in functional aspects and those related to quality of life[13].

## THE ELDERLY ADULT

In the 1970s, hemophilia shifted from a potentially life-threatening condition to a chronic disease[14]. Due to the increasing availability of clotting factor concentrates, especially in developed countries, the life expectancy of people with hemophilia has increased from less than 30 to more than 60 years of age[15,16]. This favorable evolution interrupted by the devastating effect of HIV and hepatitis C infections in the 1980s and 1990s. With the development of effective methods of viral inactivation in plasma-derived factor concentrates, as well as clotting factors produced from recombinant DNA technology, infections transmitted by blood components are no longer a threat, and the treatment of viral infections by HIV and HCV has become a reality[17].

Older patients who grew up initially without the availability of treatment, or with episodic treatment subject to a shortage of factor concentrates are invariably afflicted with chronic hemophilic arthropathy. Joint damage increases linearly with age, even in patients affected by moderate forms of the disease[18]. Joint instability, decreased range of motion, muscle contractures and atrophy, chronic synovitis and resulting balance disorders also occur frequently. Thus, 70% of elderly hemophiliacs are at increased risk of spontaneous falls. Individuals with hemophilia also have a 7× higher rate of total joint replacement surgery when compared to the general population[19].

A retrospective analysis of 382 people with hemophilia demonstrated a significantly increased risk of fractures when compared to the general population, with a relative risk of 10.7, also correlated with hemophilia severity and age. In individuals with hemophilia, 24.8 fractures/1000 patients/year observed, against 9.6 fractures per 1000 patients/year in the general population. Individuals with hemophilia older than

31 years already have a fracture risk 2× greater than that of the general population, and this risk increases by 1.3% with each increment of one year of age[20].

Although the benefit of prophylaxis among elderly patients is clear, some situations related to this age group may reconsider its use. The decrease in motor activity, often evidenced at this stage, can reduce the frequency of bleeding, and the limited capacity of self-infusion caused by the decrease in visual acuity or dexterity, poor venous network or even neurological or psychiatric conditions, can make impossible this therapeutic strategy[21].

Studies also demonstrate the benefit of the prophylaxis regimen for adult patients with established arthropathy. In addition to musculoskeletal outcomes, an additional benefit may be the reduction in the risk of intracranial hemorrhage. In people with hemophilia, this risk increases from 40 to 50 years of age, with a risk ratio of 3.7[22]. There is also a growing interest in brain microhemorrhages. Evidences suggests a correlation with increased risk of clinically significant intracerebral hemorrhage, reduced cognitive function, and dementia from any cause. Among people with hemophilia, the presence of brain microbleeds was associated with older age, hepatitis C infection, cardiovascular risk factors and the presence of inhibitors[23].

Risks associated with the regular infusion of clotting factor concentrates or periods of more intensive exposure to clotting factors may be present. Those related to orthopedic or other surgical procedures at older ages may cause the development of inhibitors and are currently the most feared complication related to the treatment of hemophilia. These occur in about 30% of people with hemophilia, and their peak onset occurs within the first 20 to 50 days of exposure to concentrates. After this stage, the emergence of new cases occurs very slowly over time[24].

With aging, people with hemophilia are subject to the same risk factors for the development of atherosclerotic disease as the general population. Studies describe a similar rate between people with hemophilia and controls. However, data indicate that mortality from coronary heart disease among people with hemophilia is between 0.2 and 0.6 of that expected for the general population, indicating a protective effect of this condition[25,26]. A possible explanation for the finding of the same prevalence for cardiovascular risk factors, but lower associated mortality, is that reduced thrombin generation at the atherosclerotic plaque rupture point results in a reduced risk of arterial occlusion[27]. There is no data evaluating the impact of prophylaxis regimens on cardiovascular mortality in older people with hemophilia[21]. The risk of cancer increases with age, affecting the population with hemophilia. This is also correlated with the individual's serological status (hepatitis C and HIV)[28].

The increase in life expectancy of people with hemophilia makes imperative that treatment centers are aware of the common comorbidities of aging. Young people with hemophilia are treated with safe products in the basis of regular prophylaxis. This new generation will likely age without significant joint damage, and free from HIV and HCV infections. The comorbidities that will come with aging are likely to constitute the therapeutic challenge in this new generation of people with hemophilia[21].

## BONE AND JOINT HEALTH

Prior to the availability of clotting factor concentrates, the natural history of hemophilia is recurrent joint bleeding and progression to joint damage and destruction. The main alterations observed in the synovium are hypertrophy and hypervascularization, resulting from the presence of iron in the synovial fluid, which has pro-inflammatory and angiogenic actions. The neovascularization predisposes to bleeding, as the new vessels are friable. A vicious circle of bleeding, iron accumulation, synovial hypertrophy and hypervascularization originates, leading to new bleeding and progressive joint damage. Therefore, it is of paramount importance that patients undergoing prophylaxis or episodic treatment have joint bleeding treated quickly and effectively, with the aim of minimizing synovial proliferation, a key factor in hemophilic arthropathy[29].

Although prophylaxis is the recommended treatment modality, some patients continue with episodic (on demand) replacement therapy, in which sporadic or post-traumatic bleeding is common. In patients on prophylaxis, trauma is the most common cause of breakthrough bleeding, but inadequate plasma levels of the factors, missed doses, the presence of underlying synovitis, or established joint damage are also contributing factors to the condition. Prompt treatment of bleeding episodes is potentially capable of preventing permanent damage, hence the importance of availability of doses for home use and their use at the slightest sign or symptom of bleeding[30].

The term "target joint" is defined by the International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) as the presence of three or more episodes of spontaneous bleeding in the same joint, within a period of 6 consecutive months. Target joint resolution occurs when fewer than two bleeds occur in this topography during a period of 12 consecutive months[31].

Radioisotope synovectomy, also known as radiosynoviorthesis, offers a conservative alternative to surgical synovectomy for patients affected by a target joint, whose intensive management with factor concentrates has ineffective. It is a particularly attractive option for patients with inhibitors or who do not have the clinical conditions for a traditional

surgical approach. The radioactivity emitted by the isotope causes atrophy and fibrosis of the synovium, and consequent reduction of the bleeding tendency. A study described the Brazilian experience in the use of radioactive synovectomy with the isotope $I^{90}$ (yttrium citrate$^{90}$) in the treatment of 245 joints of 190 patients diagnosed with hemophilia or von Willebrand disease, from 2003 to 2007. Of these, 36 joints of 22 patients with factor VIII inhibitors underwent the procedure. There were no lesions related to radioisotope extravasation, nor procedure-related hemarthrosis. The mean annual number of hemarthrosis fell from 19.8 in the period before radioactive synovectomy to 2.6 in the first and 2.2 in the second year after the procedure, respectively. Pain reduction occurred in most patients, and joint range of motion maintained or increased one year after the procedure, demonstrating the relevance of this therapeutic modality[32].

The radiosynovectomy may be the first approach in the treatment of chronic hemophilic synovitis. Although radiosynovectomy and chemical synovectomy using rifampicin or tetracycline have similar results, radioablation of the synovium is much less painful than the chemical procedure. Ideally, synoviorthesis performed in young patients with moderate synovial hypertrophy. In more advanced cases, the expected results with this approach are worse. If, after three procedures within a 6-month interval, failure of this approach is evident, arthroscopic synovectomy should indicated. Depending on the therapeutic regimen and adherence, joint destruction between the second and fourth decades of life occurs. Surgical approaches such as arthroscopic debridement, alignment osteotomy, arthrodesis and total arthroplasty with prosthesis are therapeutic options in these cases[33].

Bone mass in adults is the result of peak bone mass achieved around age 18 to 25 years, subtracted from subsequent bone loss. The peak bone mass is primarily determined by genetic factors, with the important contribution of factors such as general health status, nutrition, physical activity, concurrent comorbidities and use of medications during growth[34]. Studies show that low bone density occurs more commonly in adults with hemophilia than in the general population[35]. Although a decrease in bone density in children is also observed, as showed in a meta-analysis of 69 boys where low bone mass was present in 37%, 42% and 21% of children with severe, moderate, or mild hemophilia, respectively[36]. However, it is still unclear whether this is due to failure to acquire bone mass, premature loss of bone mass, or both mechanisms[35].

Physical condition, muscle strength, aerobic and anaerobic endurance reduced in people with hemophilia. Established muscle atrophy and joint instability increase the risk of injury and establish a vicious circle of joint pain, immobility, atrophy, joint instability, and new episodes of bleeding. In previous decades, physical activity was a relative contraindication for people with hemophilia. However, with the greater availability of clotting factor concentrates, and especially with the advent of prophylaxis regimens, some modalities such as regular physical exercise and rehabilitation with physiotherapy are essential, particularly in countries where replacement therapy is not readily available[37].

## INHIBITORS

The presence of inhibitors in hemophilia concerns the detection of IgG alloantibodies directed to exogenous clotting factors, factor VIII or factor IX. These are able to counteract the function of the infused factors[3]. For this reason, they are also known as neutralizing antibodies. There are significant differences between hemophilia A and B in terms of the development of inhibitors frequency, with studies reporting incidences of 1.5-10.2% in hemophilia B resulting in a rare event, compared to 25-35% in hemophilia A. In patients with severe hemophilia B, inhibitors are associated with significant morbidity and is practically exclusive to the severe cases. They are related to bleeding complications, severe allergic reactions (anaphylaxis) and nephrotic syndrome. The latter can complicate immune tolerance induction (ITI) and could be one of the reasons for the low success rates of 30-35%[38,39]. In a Chinese cohort of 4485 patients, allergic/anaphylactic reactions occurred in 59.1% and nephrotic syndrome in 16.7% of patients during ITI[40].

Risk factors for development of inhibitors in severe hemophilia A involves interactions between genetic and non-genetic factors, the former including mutations in the *F8* gene, single nucleotide polymorphisms in the HLA locus, mutations in the immunomodulatory gene, race and family history, and these factors are the basis and a prerequisite for the production of inhibitors. The non-genetic factors includes triggerings such as age of first exposure, intensity of treatment, type of FVIII preparation, presence of infection and history of surgery. The RODIN study found that in previously untreated patients with severe hemophilia A, intensive treatment with high-dose FVIII increases the risk of inhibitors and prophylactic treatment with FVIII decreases the risk, especially in patients with low-risk *F8* mutations[41].

In contrast to severe hemophilia A, patients with moderate/mild have a lower but life-long risk of inhibitor development[42]. In hemophilia B, inhibitors occur primarily in patients with *F9* deletions, frameshifts, and nonsense mutations, resulting in truncated or absent factor IX protein. Only one missense variant

and two splice variants have been reported in patients with inhibitors[43].

In situations of major bleeding or after surgery, exposure to high doses of factor VIII occurs in association with inflammation and tissue damage and repeated exposure to high doses of factor VIII in this context has been associated with an increased risk of inhibitor development[44-47]. Otherwise, in prophylaxis regimens, infusions occur with lower frequency and dosage, and outside the context of tissue damage. In this way, immune tolerance can be induced by the generation of regulatory T lymphocytes from naïve cells, or even trigger the anergy of previously "primated" T cells[48]. Observations that prophylaxis regimens may be associated with a reduced risk of inhibitors support this hypothesis[44,49,50].

The inhibitors are evaluated by the Bethesda assay, or preferably, by the Bethesda test modified by Nijmegen. The definition of a positive inhibitor is a titer greater than 0.6 Bethesda units (UB) for hemophilia A, or equal to or greater than 0.3 UB for hemophilia B. An inhibitor is considered low-response if it has a titer of less than 5 UB, and high response if the title is equal to or greater than 5 UB. Most low-response inhibitors are transient. A transient inhibitor is defined as a positive inhibitor whose titers fall below the threshold of positivity within 6 months of its detection, in the absence of changes in the therapeutic regimen, and in the absence of antigenic challenge with factor concentrates. High response inhibitors tend to be persistent. Their titers may even decrease or become undetectable after long periods without exposure to factor concentrates; however, they increase rapidly within 3 to 5 days of exposure to the concentrates, which is known as the anamnestic response[3].

Routine assessment for the presence of inhibitors is particularly important during the period of greatest risk for their development, that is, every 6 to 12 months after starting factor concentrate replacement and at least annually thereafter. Although some groups advocate more frequent routine assessments, there is insufficient evidence to support this determination[51]. Situations in which testing for inhibitors is indicated include:

- after initial exposures to clotting factor concentrates;
- after intensive exposures, *ie* daily exposures for more than five consecutive days;
- in the presence of persistent bleeding or target joint development, despite adequate therapy with factor concentrates;
- half-life or recovery of the concentrate lower than expected, with lower recovery defined as less than 66% of the expected factor VIII activity 15 min after infusion[41];
- in the presence of a clinical or laboratory response lower than expected in the context of adequate therapy with the factor concentrates[3];
- before surgeries.

The eradication of the inhibitors may occur through the immune tolerance (ITI). Immune tolerance consists of regular and long-term administration of FVIII concentrate, often at high doses, to downregulate the anti-FVIII antibody response and resulting in desensitisation. There are currently several regimens for ITI, with different dosing schedules and combination therapies, such as bypassing agents as prothrombin complex concentrate (aPCC) and recombinant factor VIIa (rFVIIa), non-factor replacement agents (emicizumab) and other therapies (marzeptacog alfa, serpinPC, gene therapy)[52].

In hemophilia A patients with active bleeding and low-responding inhibitors, the FVIII concentrate is recommended and bypassing agent (aPCC or rFVIIa) for those who have high-responding inhibitors[3]. For hemophilia B patients with inhibitors and an allergic reaction/anaphylaxis to factor IX therapy, it is recommended to treat acute bleeds with rFVIIa but is against the use of aPCC as it contains FIX and may cause or worsen an allergic reaction[3]. Also for hemophilia B, the association of ITI protocols with immunosuppressive regimens is an option to achieve the eradication of inhibitors[53,54].

## PERSPECTIVES AND NEW TREATMENTS

The management of hemophilia changed in recent years with new treatments including nonfactor and gene therapies. Emicizumab, a monoclonal antibody, recognizes both activated factor IX and factor X, mimics the activity of the cofactor FVIIIa, and is used for the prevention of bleeding in patients with hemophilia A regardless of the presence or absence of inhibitors. It is administered subcutaneously and has a long half-life[55]. Preliminary data on other subcutaneous drugs for the treatment of hemophilia A and B, such as concizumab and marstacimab, anti-TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor) antibodies, as well as fitusiran, an antithrombin inhibitor, are encouraging, although results of ongoing trials are awaited[56].

## CONCLUSION

The frequency and severity of bleeding episodes varies according to the residual clotting activity of factors VIII or IX, which determines the severity of hemophilia. Until the 1950s, hemophilia was

primarily a pediatric condition, with an estimated life expectancy of 27 years. The older patients with hemophilia have a decreased quality of life due to chronic hemophilic arthropathy and age-related joint damage. Currently, the development of inhibitors is the biggest complication related to hemophilia and its treatment, with an impact on morbidity and quality of life. New treatments for hemophilia A and B, including nonfactor and gene therapies, have encouraging results.

## REFERENCES


1. Castaman G, Matino D. Hemophilia A and B: molecular and clinical similarities and differences. *Haematologica*. 2019;104(9):1702-9.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. *Manual de hemofilia*. 2a ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2015.
3. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020;26:1-158.
4. Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Bröcker-Vriends AHJT, van Amstel HKP, van der Bom JG, van Diemen-Homan JEM, et al. Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood*. 2006;108:52-6.
5. Chalmers E, Williams M, Brennand J, Liesner R, Collins P, Richards M. Guideline on the management of haemophilia in the fetus and neonate. *Br J Haematol*. 2011;154:208-15.
6. Kulkarni R, Presley RJ, Lusher JM, Shapiro AD, Gill JC, Manco-Johnson M, et al. Complications of haemophilia in babies (first two years of life): a report from the Centers for Disease Control and Prevention Universal Data Collection System. *Haemophilia*. 2017;23:207-14.
7. Den Uijl IEM, Fischer K, van der Bom JG, Grobbee DE, Rosendaal FR, Plug I. Analysis of low frequency bleeding data: the association of joint bleeds according to baseline FVIII activity levels. *Haemophilia*. 2011;17:41-4.
8. Astermark J, Blatný J, Königs C, Hermans C, Jiménez-Yuste V, Hart DP. Considerations for shared decision management in previously untreated patients with hemophilia A or B. *Ther Adv Hematol*. 2023;14:20406207231165857.
9. Andrade IAF, Nascimento LC, Paula WKA, Guimarães TMR, Monteiro EMLM, Linhares FMP, et al. Socio-emotional repercussions of severe haemophilia A in the daily lives of children. *Haemophilia*. 2022;28(6):1000-6.
10. Warren BB, Thornhill D, Stein J, Fadell M, Ingram JD, Funk S, et al. Young adult outcomes of childhood prophylaxis for severe hemophilia A: results of the Joint Outcome Continuation Study. *Blood Adv*. 2020;4(11):2451-9.
11. Breakey VR, Blanchette VS, Bolton-Maggs PHB. Towards comprehensive care in transition for young people with haemophilia. *Haemophilia*. 2010;16:848-57.
12. Lindvall K, Colstrup L, Wollter IM, Klemenz G, Loogna K, Gronhaug S, et al. Compliance with treatment and understanding of own disease in patients with severe and moderate haemophilia. *Haemophilia*. 2006;12:47-51.
13. Geraghty S, Dunkley T, Harrington C, Lindvall K, Maahs J, Sek J. Practice patterns in haemophilia A therapy – global progress towards optimal care. *Haemophilia*. 2006;12:75-81.
14. Manucci PM. Back to the future: a recent history of haemophilia treatment. *Haemophilia*. 2008;14:10-8.
15. Larsson SA. Life expectancy of Swedish haemophiliacs, 1831-1980. *Br J Haematol*. 1985;59:593-602.
16. Plug I, Van der Bom JG, Peters M, Mauser-Burschoten EP, de Goede-Bolder A, Heijnen L, et al. Mortality and causes of death in patients with hemophilia, 1992-2001: a prospective cohort study. *J Thromb Haemost*. 2006;4:510-6.
17. Posthouwer D, Yee TT, Makris M, Fischer K, Griffioen A, Van Veen JJ, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis C in patients with inherited bleeding disorders: an international, multicenter cohort study. *J Thromb Haemost*. 2007;5:1624-9.
18. Manucci PM, Schutgens REG, Santagostino E, Mauser-Burschoten EP. How I treat age-related morbidities in elderly persons with hemophilia. *Blood*. 2009;114:5256-62.
19. Siboni SM, Manucci PM, Gringeri A, Franchini M, Tagliaferri A, Ferretti M, et al. Health status and quality of life of elderly persons with severe hemophilia born before the advent of modern replacement therapy. *J Thromb Haemost*. 2009;7:780-86.
20. Gay ND, Lee SC, Liel MS, Sochacki P, Recht M, Taylor JA. Increased fracture rates in people with haemophilia: a 10-year single institution retrospective analysis. *Br J Haematol*. 2015;170:584-6.
21. Shapiro S, Makris M. Haemophilia and ageing. *Br J Haematol*. 2018;184:712-20.
22. Nuss R, Soucie JM, Evatt B. Changes in the occurrence of and risk factors for hemophilia-associated intracranial hemorrhage. *Am J Hematol*. 2001;68:37-42.
23. Husseinzadeh H, Chiasakul T, Gimotty PA, Pukenas B, Wolf R, Kelty M, et al. Prevalence of and risk factors for cerebral microbleeds among adult patients with haemophilia A or B. *Haemophilia*. 2018;24:271-7.
24. Darby SC, Keeling DM, Spooner RJ, Wan Kan S, Giangrande PL, Collins PW, et al. The incidence of factor VIII and factor IX inhibitors in the hemophilia population of the UK and their effect on subsequent mortality 1977-99. *J Thromb Haemost*. 2004;2:1047-54.
25. Kamphuisen PW, ten Cate H. Cardiovascular risk in patients with hemophilia. *Blood*. 2014;123:1297-301.
26. Tuinenburg A, Mauser-Bunschoten EP, Verhaar MC, Biesma DH, Schutgens RE. Cardiovascular disease in patients with hemophilia. *J Thromb Haemost*. 2009;7:247-54.
27. Makris M, Van Veen JJ. Reduced cardiovascular mortality in hemophilia despite normal atherosclerotic load. *J Thromb Haemost*. 2012;10:20-2.
28. Angelini D, Sood SL. Managing older patients with hemophilia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:41-7.

29. Hanley J, McKernan A, Creagh MD, Classey S, McLaughlin P, Goddard N, et al. Guidelines for the management of acute joint bleeds and chronic synovitis in haemophilia. *Haemophilia*. 2017;23:511-20.

30. Abildgaard CF. Current concepts in the management of hemophilia. *Semin Hematol*. 1975;12:223-32.

31. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van Den Berg HM, Srivastava A. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12:1935-9.

32. Thomas S, Gabriel MB, Assi PE, Barboza M, Perri MLP, Land MGP, et al. Radioactive synovectomy with Yttrium$^{90}$ citrate in haemophilic synovitis: Brazilian experience. *Haemophilia*. 2011;17:e211-6.

33. Rodriguez-Merchan EC. Aspects of current management: orthopaedic surgery in hemophilia. *Haemophilia*. 2012;18:8-16.

34. Khosla S, Riggs BL. Pathophysiology of age-related bone loss and osteoporosis. *Endocrinol Metabol Clin North Am*. 2005;34:1015-30.

35. Kemton CL, Antoniucci DM, Rodriguez-Merchan EC. Bone health in persons with haemophilia. *Haemophilia*. 2015;21:568-77.

36. Tlacuilo-Parra A, Morales-Zambrano R, Tostado-Rabago N, Esparza-Flores MA, Lopez-Guido B, Orozco-Alcala J. Inactivity is a risk factor for low bone mineral density among haemophilic children. *Br J Haematol*. 2008;140:562-7.

37. Gomis M, Querol F, Gallach JE, Gonzales LM, Aznar JA. Exercise and sport in the treatment of haemophilic patients: a systematic review. *Haemophilia*. 2009;15:43-54.

38. Male C, Andersson NG, Rafowicz A, Liesner R, Kurnik K, Fischer K, et al. Inhibitor incidence in an unselected cohort of previously untreated patients with severe haemophilia B: a PedNet study. *Haematol*. 2021;106:123-9.

39. Santoro C, Quintavalle G, Castaman G, Baldacci E, Ferretti A, Riccardi F, et al. Inhibitors in hemofilia B. *Semin Thromb Haemost*. 2018;44:578-89.

40. Dou X, Zhang W, Poon MC, Zhang X, Wu R, Feng X, et al. Factor IX inhibitors in haemophilia B: a report of National Haemophilia Registry in China. *Haemophilia*. 2023;29(1):123-34.

41. Gouw SC, van den Berg HM, Fischer K, Auerswald G, Carcao M, Chalmers E, et al. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. *Blood*. 2013;121:4046-55.

42. Luo L, Zheng Q, Chen Z, Huang M, Fu L, Hu J, et al. Hemophilia A patients with inhibitors: mechanistic insights and novel therapeutic implications. *Front Immunol*. 2022;13:1019275.

43. Miller CH. The clinical genetics of hemophilia B (factor IX deficiency). *Appl Clin Genet*. 2021;14:445-54.

44. Gouw SC, van der Bom JG, van der Berg HM. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood*. 2007;109:4648-54.

45. Gouw SC, van der Berg HM, le Cessie S, van der Bom JG. Treatment characteristics and the risk of inhibitor development: a multicenter cohort study among previously untreated patients with severe hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2007;5:1383-90.

46. Maclean PS, Richards M, Williams M, Collins P, Liesner R, Keeling DM, et al. Treatment related factors and inhibitor development in children with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2011;17:282-7.

47. Santagostino E, Mancuso ME, Rocino A, Mancuso G, Mazzucconi MG, Tagliaferri A, et al. Environmental risk factors for inhibitor development in children with haemophilia A: a case-control study. *Br J Haematol*. 2005;130:422-7.

48. Reipert BM, van Helden PM, Schwarz HP, Hausl C. Mechanisms of action of immune tolerance induction against factor VIII in patients with congenital haemophilia A and factor VIII inhibitors. *Br J Haematol*. 2007;136:12-25.

49. Kurnik K, Bidlingmaier C, Engl W, Chehadeh H, Reipert B, Auerswald G. New early prophylaxis regimen that avoids immunological danger signals can reduce FVIII inhibitor development. *Haemophilia*. 2010;16:256-62.

50. Auerswald G, Bidlingmaier C, Kurnik K. Early prophylaxis/ FVIII tolerization regimen that avoids immunological danger signals is still effective in minimizing FVIII inhibitor developments in previously untreated patients – long term follow-up and continuing experience. *Haemophilia*. 2012;18:e18-20.

51. De Moerloose P, Fischer K, Lambert T, Windyga J, Batorova A, Lavigne-Lissalde G, et al. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with hemophilia. *Haemophilia*. 2012;18:319-25.

52. Peyvandi F, Kavakli K, El-Beshlawy A, Rangarajan S. Management of haemophilia A with inhibitors: a regional cross-talk. *Haemophilia*. 2022;28(6):950-61.

53. Li Z, Liu G, Yao W, Chen Z, Li G, Cheng X, et al. Eradication of FIX inhibitor in haemophilia B children using low-dose immune tolerance induction with rituximab-based immunosuppressive agent(s) in China. *Haemophilia*. 2022;28(4):625-32.

54. Kihlberg K, Baghaei F, Bruzelius M, Funding E, Holme PA, Lassila R, et al. Factor IX antibodies and tolerance in hemophilia B in the Nordic countries – The impact of F9 variants and complications. *Thromb Res*. 2022;217:22-32.

55. Pipe SW, Gonen-Yaacovi G, Segurado OG. Hemophilia A gene therapy: current and next-generation approaches. *Expert Opin Biol Ther*. 2022;22(9):1099-115.

56. Pasca S. Concizumab as a subcutaneous prophylactic treatment option for patients with hemophilia A or B: a review of the evidence and patient's perspectives. *J Blood Med*. 2022;13:191-9.


*Received: Sept 5, 2022*
*Accepted: May 29, 2023*

https://doi.org/10.22491/2357-9730.128759

# Uso do mnemônico FASTHUG-MAIDENS por farmacêuticos clínicos: uma revisão da literatura

## *Use of the FASTHUG-MAIDENS mnemonic by clinical pharmacists: a literature review*

Tácio de Mendonça Lima[1], Ronaldo Morales Junior[2,3], Marília Berlofa Visacri[3]

Clin Biomed Res. 2023;43(3):290-297

1 Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro. Seropédica, RJ, Brasil.

2 Hospital Sírio-Libanês. São Paulo, SP, Brasil.

3 Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

Autor correspondente:
Marília Berlofa Visacri
visacri.mb@usp.br
Departamento de Farmácia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo
Av. Prof. Lineu Prestes, 580, Bloco 13
05508-900, São Paulo, SP, Brasil.

## RESUMO

Este trabalho teve como objetivo identificar estudos que utilizaram o mnemônico FASTHUG-MAIDENS e suas adaptações na prática clínica. Foi conduzida uma pesquisa em bases de dados, além de busca manual por outras fontes, utilizando os termos "fasthug-maidens", "farmacêutico" e "farmácia", no período compreendido entre 1º de janeiro de 2011 e 9 de outubro de 2022. Estudos completos que descreveram a utilização do FASTHUG-MAIDENS e suas adaptações pelo farmacêutico clínico em qualquer unidade hospitalar foram incluídos. Foram identificados 112 registros nas bases pesquisadas, dos quais 8 foram incluídos. A maioria dos estudos foram conduzidos no Brasil, publicados entre os anos de 2021 e 2022 e destinados exclusivamente a pacientes críticos. Quatro estudos usaram o FASTHUG-MAIDENS como ferramenta para identificação de oportunidades de otimização da farmacoterapia. No geral, eles mostraram que o mnemônico ajudou o farmacêutico a identificar mais problemas relacionados aos medicamentos e realizar mais intervenções farmacêuticas junto à equipe interdisciplinar. Os outros quatro estudos utilizaram o FASTHUG-MAIDENS como base para a construção de uma nova ferramenta adaptada ao perfil dos pacientes e/ou realidade do serviço, para garantir maior direcionamento e eficiência das ações do farmacêutico. Pesquisadores e farmacêuticos devem ser encorajados a publicar os achados do uso desta ferramenta.

**Palavras-chave:** *Farmacêuticos; Serviço de farmácia; Hospital; Serviços farmacêuticos; Problemas relacionados a medicamentos; FASTHUG-MAIDENS; Revisão*

## ABSTRACT

The purpose of this narrative review is to identify studies that describe the use of the FASTHUG-MAIDENS mnemonic and-or adaptations in clinical practice. A literature search was performed in four databases and manual search for other sources, using the terms "fasthug-maidens", "pharmacist", and "pharmacy", for studies published between January 1st, 2011 and October 9th, 2022. Studies that reported the use of the FASTHUG-MAIDENS mnemonic and-or adaptations by clinical pharmacists in any hospital unit were included. One-hundred and twelve records were identified, of which 8 meet the eligibility criteria. The majority of the studies were conducted in Brazil between the years of 2021 and 2022 for critically ill patients exclusively. Four studies used this mnemonic as a tool to support the medicines optimisation. Overall, the studies showed that the mnemonic assisted the pharmacist to identify more drug-related problems and purpose more interventions for the multidisciplinary team. Moreover, four studies used the FASTHUG-MAIDENS as basis for development of new tools according to the profile of patients or context service, ensuring more efficiency in the role of the pharmacists. Researchers and pharmacists must be encouraged to publish their findings using this tool.

**Keywords:** *Pharmacists; Pharmacy service; Hospital; Pharmaceutical services; Drug-related problems; FASTHUG-MAIDENS; Review*


ISSN 2357-9730
CC BY

## INTRODUÇÃO

Em 2005, o mnemônico FAST HUG foi proposto com o objetivo de sistematizar a avaliação e o cuidado dos pacientes hospitalizados em unidades de terapia intensiva (UTI). O FAST HUG contempla os seguintes aspectos: alimentação ("*feeding*"), analgesia ("*analgesia*"), sedação ("*sedation*"), profilaxia de tromboembolismo ("*thromboembolic prophylaxis*"), elevação da cabeceira do leito ("*head-of-bed elevation*") profilaxia de úlcera por estresse ("*ulcer prevention"*) e controle glicêmico ("*glucose control*")[1]. Posteriormente, um grupo de farmacêuticos canadenses adaptou o FAST HUG com a introdução de fatores da terapia medicamentosa e então sugeriram um novo mnemônico: o FASTHUG-MAIDENS (Tabela 1)[2].

Tabela 1: Aspectos considerados no mnemônico FASTHUG-MAIDENS.

| Letra do mnemônico | Definição | Letra do mnemônico | Definição |
|---|---|---|---|
| F | Alimentação (*feeding*) | M | Conciliação medicamentosa (*medication reconciliation*) |
| A | Analgesia (*analgesia*) | A | Antibióticos ou anti-infecciosos (*antibiotics or anti-infectives*) |
| S | Sedação (*sedation*) | I | Indicação dos medicamentos (*indications for medications*) |
| T | Tromboprofilaxia (*thromboprophylaxis*) | D | Dose dos medicamentos (*drug dosing*) |
| H | Delirium hipoativo ou hiperativo (*hyperactive or hypoactive delirium*) | E | Eletrólitos, hematologia e outros exames laboratoriais (*electrolytes, hematology, and other laboratory results*) |
| U | Profilaxia de úlcera de estresse (*stress ulcer prophylaxis*) | N | Sem interações medicamentosas, alergias, duplicidades e reações adversas (*no drug interactions, allergies, duplications, side effects*) |
| G | Controle de glicemia (*glucose control*) | S | Datas de parada (*stop dates*) |

Fonte: adaptado de Mabasa et al.[2]

A princípio, o FASTHUG-MAIDENS foi desenvolvido, como um checklist diário, para auxiliar os farmacêuticos clínicos na identificação de problemas relacionados a medicamentos (PRMs) em pacientes críticos devido à complexidade da terapia destes pacientes[2]. Além disso, é uma ferramenta útil para farmacêuticos que estão iniciando serviços clínicos em UTI e para residentes e estagiários no processo de ensino e aprendizagem[2,3].

Os próprios idealizadores do FASTHUG-MAIDENS acreditavam que o mnemônico poderia ter aplicabilidade em diferentes setores, porém algumas adaptações podem ser necessárias de acordo com a realidade do local e o perfil de pacientes. Outras unidades de internação hospitalar não críticas e de assistência ambulatorial, como, por exemplo, unidades cirúrgicas, oncológicas e hemodiálise, também enfrentam desafios para atuação clínica do farmacêutico devido ao número crescente de internações de pacientes com necessidades específicas, múltiplas comorbidades e polifarmácia[4].

A utilização de ferramentas estruturadas para identificação de PRMs e/ou a priorização do atendimento da farmácia clínica nestas unidades podem aumentar a produtividade e otimizar o cuidado dos pacientes com alto risco de desenvolver eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos[5]. Portanto, este trabalho tem como objetivo identificar estudos que utilizaram o FASTHUG-MAIDENS e suas adaptações na prática clínica.

## MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura. Foi elaborada uma pergunta de pesquisa para nortear a condução do estudo: "Quais as evidências científicas sobre o uso do mnemônico FASTHUG-MAIDENS por farmacêuticos clínicos para identificação de PRMs na prática clínica?".

Foi conduzida uma pesquisa nas bases de dados Medline (via PubMed), Lilacs, Scopus, Embase, no motor de buscas Google Acadêmico (os 100

primeiros registros), além de busca manual por outras fontes e referências secundárias dos artigos incluídos, no período compreendido entre 1º de janeiro de 2011 e 9 de outubro de 2022.

Utilizou-se termos MeSH e palavras-chave relacionadas ao tema: "fasthug-maidens", "farmacêutico" e "farmácia". As estratégias de busca para todas as bases de dados são apresentadas na Tabela 2. Artigos que descreveram a utilização do mnemônico FASTHUG-MAIDENS e suas adaptações pelo farmacêutico em qualquer unidade hospitalar, publicados em caracteres romanos e sem restrições de ano foram incluídos. Por outro lado, foram excluídos artigos que não descreveram a utilização do FASTHUG-MAIDENS por farmacêuticos, publicados em línguas diferentes dos critérios de elegibilidade, estudos de revisão, resumos de congresso, livros e/ou capítulos de livros, editoriais e artigos pagos ou indisponíveis em sítios eletrônicos. A seleção dos artigos foi feita por um pesquisador (TML) e revisado por outro pesquisador (MBV). Todos os artigos foram disponibilizados via Periódicos Capes (https://periodicos.capes.gov.br/).

Tabela 2: Estratégia de busca utilizada para cada base de dados analisada.

| | |
|---|---|
| Medline (via Pubmed) | # 1 "Pharmacists"[Mesh] OR Pharmacist* OR "Clinical Pharmacist*" OR "Community Pharmacist*" OR "Hospital Pharmacist*" OR "Pharmacies"[Mesh] OR Pharmac* OR "Community Pharmac*" OR "Pharmacy Service, Hospital"[Mesh] OR "Hospital Pharmacy Service*" OR "Hospital Pharmaceutical Service*" OR "Clinical Pharmacy Service*" OR "Pharmaceutical Services"[Mesh] OR "Pharmaceutical Service*" OR "Pharmaceutic Service*" OR "Pharmacy Service*" OR "Pharmaceutical Care"<br>#2 "FASTHUG MAIDENS" OR FASTHUG-MAIDENS<br>#3 #1 AND #2 |
| LILACS | MH:Pharmacists OR Pharmacist* OR "Clinical Pharmacist*" OR "Community Pharmacist*" OR "Hospital Pharmacist*" OR MH:Pharmacies OR Pharmac* OR "Community Pharmac*" OR MH:"Pharmacy Service, Hospital" OR "Hospital Pharmacy Service*" OR "Hospital Pharmaceutical Service*" OR "Clinical Pharmacy Service*" OR MH:"Pharmaceutical Services" OR "Pharmaceutical Service*" OR "Pharmaceutic Service*" OR "Pharmacy AND "FASTHUG MAIDENS" OR FASTHUG-MAIDENS |
| Scopus | TITLE-ABS-KEY(Pharmacist* OR "Clinical Pharmacist*" OR "Community Pharmacist*" OR "Hospital Pharmacist*" OR Pharmac* OR "Community Pharmac*" OR "Hospital Pharmacy Service*" OR "Hospital Pharmaceutical Service*" OR "Clinical Pharmacy Service*" OR "Pharmaceutical Service*" OR "Pharmaceutic Service*" OR "Pharmacy Service*" OR "Pharmaceutical Care") AND TITLE-ABS-KEY("FASTHUG MAIDENS" OR FASTHUG-MAIDENS) |
| EMBASE | #1 'pharmacist'/exp OR pharmacist* OR 'pharmacy (shop)'/exp OR 'community pharmac*' OR 'community pharmacy service*' OR 'pharmaceutical service*' OR 'pharmaceutical service*' OR 'pharmac*' OR 'hospital pharmacy'/exp OR 'clinical pharmacy service*' OR 'hospital pharmaceutic service*' OR 'hospital pharmaceutical service*' OR 'hospital pharmac*' OR 'hospital pharmacy service*' OR 'clinical pharmacy'/exp OR 'clinical pharmac*' OR 'pharmaceutical care'/exp OR 'pharmaceutical care'<br>#2 "FASTHUG MAIDENS" OR FASTHUG-MAIDENS<br>#3 #1 AND #2 |
| Google Acadêmico | (Pharmacist* OR Pharmac* OR "Pharmaceutical Service" OR "Pharmaceutical Care") AND ("FASTHUG MAIDENS" OR FASTHUG-MAIDENS) |

Dados como autor e ano de publicação, tipo de publicação, tipo de estudo, país, desenho do estudo, perfil do paciente (idade e criticidade), objetivos do estudo, propósito do uso da ferramenta, principais achados e limitações foram extraídos dos estudos incluídos. A extração dos dados foi realizada por um pesquisador (RMJ) e estes foram revisados por outros dois pesquisadores (TML e MBV).

Os resultados foram sintetizados de forma narrativa e em tabelas. Os artigos foram categorizados em dois grupos de acordo com as características dos estudos incluídos: "Ferramenta para identificação de oportunidades de otimização da farmacoterapia" e "Base para a construção de uma nova ferramenta". Por fim, foram respeitadas as ideias e conceitos originais dos estudos incluídos.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### *Resultados da busca e características dos estudos incluídos*

Foram identificados 112 registros nas bases pesquisadas. Após a triagem de títulos e resumos, 11 deles foram selecionados para leitura de texto completo. Destes, 8[6-13] estudos atenderam aos critérios de inclusão. O fluxograma dos resultados da pesquisa dos estudos incluídos está apresentado na Figura 1.

A maioria dos estudos foram conduzidos no Brasil (6/8, 75%), publicados entre os anos de 2021 e 2022 (7/8, 87,5%), destinados exclusivamente a pacientes críticos (6/8, 75%) e com idade superior a 18 ou 20 anos (4/8, 50%). O delineamento transversal foi o que apresentou maior representatividade entre os estudos incluídos (6/8, 75%), sendo apenas 1 analítico (1/8, 12,5%), seguido de 2 estudos classificados como metodológicos (2/8, 25%) (Tabela 3).

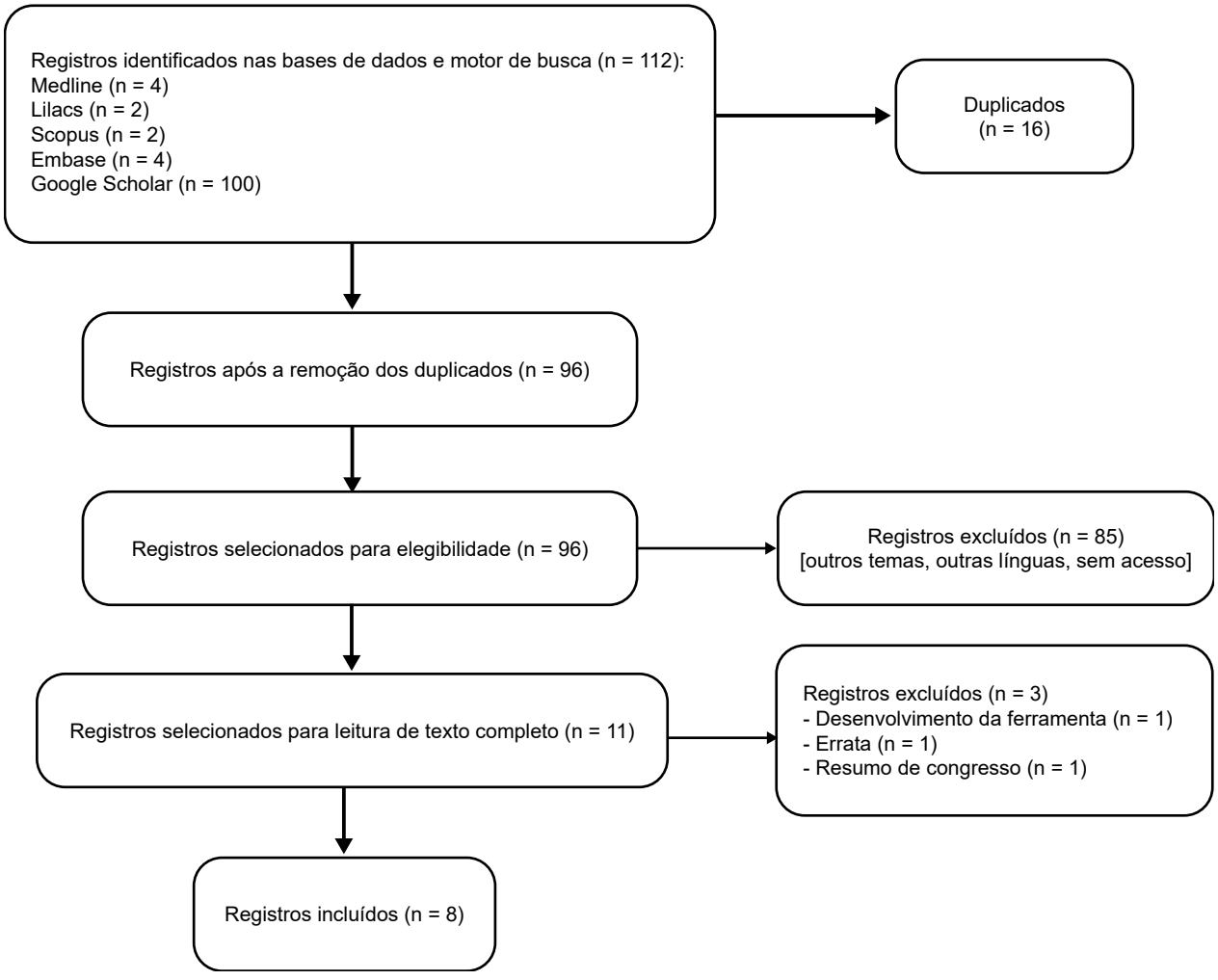



Figura 1: Fluxograma da seleção dos estudos incluídos na revisão da literatura.

Tabela 3: Características dos estudos incluídos.

| Autores | Ano de publicação | País | Desenho do estudo | Perfil do paciente (faixa etária) |
|---|---|---|---|---|
| Ferramenta para identificação de oportunidades de otimização da farmacoterapia | | | | |
| Masson et al.[6] | 2013 | Canadá | Transversal analítico | Críticos gerais (NR) |
| Lima et al.[7] | 2021 | Brasil | Transversal | Críticos gerais (adultos > 18 anos) |
| Chaverri-Fernández et al.[8] | 2022 | Costa Rica | Transversal | Críticos gerais (adultos > 18 anos) |
| Silva et al.[9] | 2022 | Brasil | Transversal | Críticos com COVID-19 (adultos > 20 anos) |

Continua...

Tabela 3: Continuação

| Autores | Ano de publicação | País | Desenho do estudo | Perfil do paciente (faixa etária) |
|---|---|---|---|---|
| Base para a construção de uma nova ferramenta | | | | |
| Martinbiancho et al.[10] | 2021 | Brasil | Transversal | Críticos e não críticos (adultos e crianças) |
| Morales Jr et al.[11] | 2021 | Brasil | Metodológico | Clínico-cirúrgicos não críticos (adultos > 18 anos) |
| Silva et al.[12] | 2022 | Brasil | Metodológico | Críticos com COVID-19 (NR) |
| Brito et al.[13] | 2022 | Brasil | Transversal | Críticos gerais (pediátricos) |

Legenda: COVID-19: Doença do Coronavírus 2019; NR: não relatado.

Ao contrário do que se esperava, poucos estudos foram incluídos, com um intervalo de sete anos (2014-2020) sem nenhuma publicação, sendo que quase todos os artigos foram publicados nos últimos dois anos e foram conduzidos no Brasil. Por outro lado, já era esperado que a ferramenta fosse mais utilizada no cuidado de pacientes críticos, uma vez que foi originalmente desenvolvida para esse contexto[2].

Dois estudos reportaram crianças como população-alvo, porém nenhuma adaptação direcionada especificamente para esses pacientes foi realizada. Vale ressaltar que o FASTHUG-MAIDENS foi desenvolvido para pacientes críticos sem distinção de faixa etária[2]. Nenhum estudo foi direcionado especificamente aos pacientes idosos, o que é surpreendente, visto que estes pacientes são mais propensos a ter múltiplas comorbidades, polifarmácia e geralmente estão mais suscetíveis aos eventos adversos durante a internação. Dois estudos reportaram pacientes com Doença do Coronavírus 2019 (COVID-19) como população-alvo. Os autores reforçaram a necessidade de ferramentas de priorização do cuidado e identificação de PRM durante a pandemia da COVID-19 devido ao aumento de pacientes internados em UTI e, consequentemente, aumento na demanda dos profissionais de saúde.

### *Ferramenta para identificação de oportunidades de otimização da farmacoterapia*

Quatro estudos[6-9] usaram o FASTHUG-MAIDENS como ferramenta para identificação de oportunidades de otimização da farmacoterapia.

O primeiro estudo que usou o mnemônico foi conduzido no Canadá e publicado em 2013 por Masson et al., mesmo grupo de pesquisa criador da ferramenta[2]. Teve por objetivo validar o uso do FASTHUG-MAIDENS como ferramenta de identificação de PRMs em pacientes internados em UTI. Neste estudo, farmacêuticos residentes usaram o mnemônico e identificaram uma proporção média significativamente maior de PRMs por paciente avaliado do que aqueles que não usaram a ferramenta (73,2% versus 52,4%, $p = 0,008$). Os mais frequentes tipos de PRMs detectados foram relacionados a conciliação de medicamentos (M), alimentação (F) e interações medicamentosas, alergias, duplicidades e reações adversas (N)[6].

Após dez anos do surgimento da ferramenta, Lima et al.[7] publicaram resultados brasileiros da aplicação do mnemônico FASTHUG-MAIDENS e avaliação do seu impacto nas intervenções farmacêuticas em UTI adulto. Neste estudo, a aplicação do FASTHUG-MAIDENS por farmacêuticos clínicos e residentes aumentou em 104,4% o número de intervenções farmacêuticas realizadas, em comparação ao período anterior em que o FASTHUG-MAIDENS não era utilizado. A ferramenta ampliou o cuidado ao paciente crítico, direcionando a avaliação de pontos essenciais da farmacoterapia em terapia intensiva[7].

Em 2022, dois novos estudos foram publicados, um conduzido na Costa Rica[8] e outro no Brasil[9]. Chaverri-Fernández et al.[8] criaram e implementaram um protocolo para avaliação dos pacientes críticos baseado no FASTHUG-MAIDENS, concomitantemente a visitas diárias pelo farmacêutico clínico e a realização de intervenções farmacêuticas. Para fins comparativos, os autores fizeram uma análise retrospectiva (pré-protocolo) usando o mnemônico FAST HUG para determinar quais aspectos relacionados ao manejo do paciente crítico necessitavam ser otimizados (PRMs). Após a implementação do FASTHUG-MAIDENS a frequência de alguns PRMs diminuiu em relação ao observado no período anterior, uma vez que foi possível identificá-los e resolvê-los com maior eficiência[8].

Por fim, o estudo de Silva et al.[9], realizado em UTI dedicada à COVID-19 de um hospital universitário, demonstrou que a revisão diária da farmacoterapia e a avaliação clínica dos 223 pacientes, baseada em uma adaptação do FASTHUG-MAIDENS, por farmacêuticos clínicos e farmacêuticos residentes, permitiram a identificação e prevenção de PRMs comumente encontrados em pacientes críticos e direcionaram as intervenções farmacêuticas (1.140 intervenções, 5,1 intervenções/paciente). Quando as intervenções foram classificadas segundo cada item do mnemônico FASTHUG-MAIDENS, as mais frequentes estiveram relacionadas à indicação de medicamentos (I), à alimentação (F), aos antibióticos (A), às doses

de medicamentos (D) e à tromboprofilaxia (T). Adicionalmente, os farmacêuticos também realizaram intervenções relacionadas à profilaxia de úlcera de córnea em pacientes que estavam sob ventilação mecânica e sedação contínua, item ausente no mnemônico FASTHUG-MAIDENS[9].

No geral, os estudos mostraram que o mnemônico ajudou o farmacêutico clínico na avaliação da farmacoterapia, na identificação de mais PRMs e, consequentemente, na realização de mais intervenções farmacêuticas junto à equipe interdisciplinar[6-9].

Limitações metodológicas incluem o delineamento transversal[6-9], baixo tamanho amostral[6], tamanho amostral muito diferente entre grupos comparados[6,8], variabilidade da população estudada, bem como da equipe, entre os períodos (geralmente antes e após a introdução da ferramenta no cuidado) ou grupo de pacientes comparados[6,8], ou mesmo a ausência da comparação das características demográficas e clínicas desses pacientes[7]. Ademais, Silva et al.[9] trazem como uma limitação que houve atuação dos farmacêuticos em outras funções além da clínica e algumas intervenções podem não ter sido documentadas devido ao cenário excepcionalmente dinâmico e ao volume intenso de trabalho enfrentado pela equipe no período da pandemia da COVID-19.

### *Base para a construção de uma nova ferramenta*

Os outros quatro estudos[10-13], todos brasileiros, utilizaram o FASTHUG-MAIDENS como base para a construção de uma nova ferramenta adaptada ao perfil dos pacientes e/ou realidade do serviço, o que poderia ajudar a garantir maior direcionamento e eficiência das ações realizadas pelo farmacêutico clínico.

Martinbiancho et al.[10] desenvolveram um novo instrumento para monitoramento de pacientes internados com base em outros previamente validados, como FAST HUG e FASTHUG-MAIDENS, denominado "pharmaceutical care bundle". Trata-se de um conjunto de itens de avaliação diária que visa garantir que o cuidado seja padronizado e evitar quaisquer omissões durante este processo. O instrumento conta com 14 itens relacionados a serviços clínicos e procedimentos realizados por farmacêuticos: 1) revisão da farmacoterapia; 2) conciliação de medicamentos; 3) nutrição; 4) analgesia; 5) sedação; 6) anticoagulação/risco de tromboembolismo venoso; 7) delirium; 8) hábitos fisiológicos/profilaxia úlcera de estresse; 9) sinais vitais; 10) antimicrobianos; 11) ajuste de dose; 12) resultados laboratoriais; 13) alta hospitalar; e 14) validação dos medicamentos trazidos pelo paciente. Ademais, os pesquisadores avaliaram os resultados da utilização desse instrumento em pacientes das unidades clínica, cirúrgica, oncológica, pediátrica, materna e de cuidados intensivos, e em dois momentos diferentes, chamados de fase 1 (piloto) e fase 2. Na primeira fase, 3.263 pacientes foram monitorados, e foram realizadas 536 intervenções, sendo as principais relacionadas aos itens "revisão da farmacoterapia" e "conciliação de medicamentos". Na segunda fase, 21.214 pacientes foram acompanhados, e a intervenção mais prevalente foi relacionada com o item "revisão da farmacoterapia". A taxa de aceitação das intervenções foi de 86,4% e 71,9% para as fases 1 e 2, respectivamente[10].

Ainda, usando o instrumento "pharmaceutical care bundle", mas acrescido de um novo item (dispensação de medicamentos para a alta hospitalar), Brito et al.[13] analisaram as intervenções farmacêuticas realizadas na prescrição médica de pacientes internados em uma UTI pediátrica. Foram realizadas 582 intervenções e as mais prevalentes foram categorizadas nos itens 1 (revisão da farmacoterapia), 4 (analgesia), 10 (antimicrobianos) e 3 (nutrição). A taxa de aceitação das intervenções foi de 85,1%. Assim, os autores concluem que foi possível conhecer quais aspectos da terapia do paciente crítico pediátrico foram mais explorados pelo farmacêutico clínico, direcionando seu trabalho para as situações que geram mais PRMs[13].

Morales Junior et al.[11] descrevem a criação de uma árvore de risco como ferramenta de sistematização do cuidado farmacêutico. A ferramenta classifica o paciente em alto, médio ou baixo risco de desenvolver eventos adversos relacionados a medicamentos e define a periodicidade de reavaliação farmacêutica do paciente. Essa classificação faz com que nem todos os pacientes sejam avaliados diariamente, direcionando os esforços aos pacientes que possuem maior necessidade do cuidado farmacêutico. Os critérios incluídos na avaliação de risco foram adaptados do FASTHUG-MAIDENS, porém com foco em pacientes internados em unidades clínicas ou cirúrgicas não críticas. Os autores consideram que a criação dessa árvore de risco foi uma estratégia eficaz de sistematização do cuidado farmacêutico[11].

Em 2022, um estudo conduzido por Silva et al.[12] desenvolveu e aplicou um instrumento com base no FASTHUG-MAIDENS em pacientes de uma UTI para COVID-19. O instrumento foi desenvolvido com base no consenso[3] de farmácia clínica intensiva a nível nacional do Chile, um estudo[14] de discussão acerca das vantagens do uso do FAST HUG na prática clínica do farmacêutico e nas necessidades observadas na vivência do serviço. A aplicação do instrumento permitiu ao farmacêutico o monitoramento de aspectos fundamentais no cuidado de pacientes críticos com COVID-19[12].

Os estudos relataram que o desenvolvimento de instrumentos adaptados da ferramenta FASTHUG-MAIDENS para o contexto de cada instituição guiou e padronizou as ações clínicas realizadas pelos farmacêuticos.

Algumas limitações foram observadas nestes estudos. Dois estudos[11,12] descreveram que não validaram a ferramenta desenvolvida. Entretanto, por mais que um estudo[10] tenha relatado que o instrumento foi validado, não houve a descrição das etapas envolvidas para alcançar sua evidência de validade, como validade de conteúdo e validade da estrutura interna[15]. Ademais, Martinbiancho et al.[10] relataram como limitação que a coleta de dados foi com base em registros secundários de profissionais em formação (residentes) e Morales Junior et al.[11] descreveram como limitação o fato de o instrumento não contemplar as particularidades de todos os pacientes e discrepância entre a necessidade real do paciente e a periodicidade sugerida para o seu uso. Ainda, Brito et al.[13] relataram a ausência de protocolos institucionais na pediatria que otimizem a atuação do farmacêutico na equipe contribuindo para a baixa frequência de intervenções em alguns itens do instrumento (por exemplo, relacionados à sedação e delirium) e, também, a não especificidade do instrumento para UTI pediátrica. Vale destacar que as limitações metodológicas dos estudos incluídos[6-13] são fatores que podem diminuir a qualidade da evidência científica encontrada nessa revisão[16].

## CONCLUSÃO

A presente revisão da literatura mapeou os estudos publicados sobre o uso do mnemônico FASTHUG-MAIDENS. Apesar das limitações metodológicas encontradas nos estudos incluídos, como o delineamento transversal, comparabilidade entre os grupos prejudicada e ausência de validação da ferramenta, conclui-se que sua utilização pode auxiliar o monitoramento da farmacoterapia e as intervenções farmacêuticas, além de direcionar os serviços de farmácia clínica para onde são mais necessários. Ademais, as adaptações identificadas nesta revisão sugerem que o FASTHUG-MAIDENS pode atender a diferentes contextos clínicos e organizacionais. Por fim, apesar de ser um mnemônico de amplo conhecimento entre farmacêuticos clínicos, poucos estudos utilizando a ferramenta foram identificados. Pesquisadores e farmacêuticos devem ser encorajados a publicar os achados do uso desta ferramenta.

## REFERÊNCIAS


1. Vincent JL. Give your patient a fast hug (at least) once a day. *Crit Care Med*. 2005;33(6):1225-9.
2. Mabasa VH, Malyuk DL, Weatherby EM, Chan A. A standardized, structured approach to identifying drug-related problems in the intensive care unit: FASTHUG-MAIDENS. *Can J Hosp Pharm*. 2011;64(5):366-9.
3. Escobar L, González C, Amador R, Amador J, Cariqueo M. Consenso de farmacia clínica intensiva a nivel nacional. *Rev Med Chile*. 2018;146:1452-8.
4. Hickson RP, Steinke DT, Skitterall C, Williams SD. Evaluation of a pharmaceutical assessment screening tool to measure patient acuity and prioritise pharmaceutical care in a UK hospital. *Eur J Hosp Pharm*. 2017;24(2):74-9.
5. Alshakrah MA, Steinke DT, Lewis PJ. Patient prioritization for pharmaceutical care in hospital: a systematic review of assessment tools. *Res Social Adm Pharm*. 2019;15(6):767-79.
6. Masson SC, Mabasa VH, Malyuk DL, Perrott JL. Validity evidence for FASTHUG-MAIDENS, a mnemonic for identifying drug-related problems in the intensive care unit. *Can J Hosp Pharm*. 2013;66(3):157-62.
7. Lima IM, Vidigal SB, Lima NM, Carvalho DA, Santos EJ, Celso A Jr, et al. Aplicação do mnemônico FASTHUG-MAIDENS e avaliação do seu impacto nas intervenções farmacêuticas em unidade de cuidados intensivos adulto. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saude*. 2021;12(1):0566.
8. Chaverri-Fernández JM, Zavaleta-Monestel E, Murillo-Cubero J, Díaz-Madriz JP, Leiva-Montero B, Arguedas-Chacón S, et al. The pharmacist's role in the implementation of FASTHUG-MAIDENS, a mnemonic to facilitate the pharmacotherapy assessment of critically ill patients: a cross-sectional study. *Pharmacy (Basel)*. 2022;10(4):74.
9. Silva JG, Pimentel AF, Teixeira CA. Analysis of pharmaceutical interventions in a COVID-19 intensive care unit of a university hospital in Rio de Janeiro. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saude*. 2022;13(3):0826.
10. Martinbiancho JK, Silva D, Negretto GW, Gonzatti JRC, Zuckermann J, Winter JS, et al. The pharmaceutical care bundle: development and evaluation of an instrument for inpatient monitoring. *Clin Biomed Res*. 2021;41(1):18-26.
11. Morales R Jr, Santos ICPF, Vercelino JG, Barbosa LMG. Implementação de uma ferramenta de sistematização do cuidado farmacêutico de pacientes clínico-cirúrgicos em ambiente hospitalar: relato de experiência. *BJHR*. 2021;4(3):10562-74.
12. Silva OBS, Leopardi-Gonçalves MG, Câmara FMS, Comassetto I, Araújo MV. Seguimento farmacoterapêutico: elaboração e aplicação de instrumento em uma unidade de terapia intensiva da COVID-19. *Res Soc Dev*. 2022;11(5):e1411527792.
13. Brito AM, Negretto GW, Martinbiancho JK, Zamberlan S. Análise de intervenções farmacêuticas utilizando um instrumento de acompanhamento farmacêutico em uma unidade de terapia intensiva pediátrica. *Clin Biomed Res*. 2022;42(2):112-20.

14. Maioli N, Ferrari A, Santos T, Santos H. Fast Hug: uma ferramenta para farmácia clínica na atenção e segurança do paciente crítico. *Colloq Vitae*. 2018;10(2):59-64.

15. Kimberlin CL, Winterstein AG. Validity and reliability of measurement instruments used in research. *Am J Health Syst Pharm*. 2008;1;65(23):2276-84.

16. Galvão TF, Pereira MG. Avaliação da qualidade da evidência de revisões sistemáticas. *Epidemiol Serv Saude*. 2015;24(1):173-5.

*Recebido: 07 Dez, 2022*
*Aceito: 06 Jun, 2023*

https://doi.org/10.22491/2357-9730.129059

# Exame periódico de saúde: evidências e recomendações

## *Periodic health examination: evidence and recommendations*

Cassiano Teixeira[1-4], Sthéfani Schultz[3,5], Rodrigo Boldo[6-8]

Clin Biomed Res. 2023;43(3):298-309

1 Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil.

2 Hospital Moinhos de Vento. Porto Alegre, RS, Brasil.

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

6 Santa Casa de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil.

7 Hospital Mãe de Deus. Porto Alegre, RS, Brasil.

8 Associação Médica do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

Autor correspondente:
Cassiano Teixeira
cassiano.rush@gmail.com
Rua Faria Santos, 395/1101
90670-150, Porto Alegre, Brasil.

## RESUMO

O exame periódico de saúde (EPS) visa detectar as alterações através da anamnese (por exemplo, dados de identificação: relacionados à idade – risco de quedas e polifarmácia – e relacionados ao gênero – triagem de neoplasia de colo de útero em mulheres e de próstata em homens –; revisão de sistemas para avaliação da carteira vacinal e do vício de tabagismo); do exame físico, pela avaliação do risco cardiovascular através da mensuração da pressão arterial; e da realização de exames complementares visando a triagem de neoplasias (mama através de realização de mamografia ou colorretal através da colonoscopia), triagem do risco cardiovascular através da dosagem do colesterol e da triagem de diabetes melito através da dosagem da hemoglobina glicada. Recomendações validadas devem ser aplicadas nas populações visando a triagem e, se possível, tratamento de doenças diagnosticadas precocemente. O objetivo desta revisão é apresentar de forma sucinta e pragmática as recomendações atuais de triagem de doenças prevalentes. As recomendações sobre imunização (vacinação) não serão abordadas neste texto.

**Palavras-chave:** *Exame periódico; Prevenção; Triagem*

## ABSTRACT

The periodic health examination (PHE) consists of one or more visits from the patient to the doctor or from the doctor to the patient, to assess the patient's general health status (disease diagnosis) and to identify risk factors for potentially preventable diseases (identification of risk factors). Under the baton of epidemiological data, the EPS is able to detect changes through anamnesis (e.g., identification data: age-related – risk of falls and polypharmacy – and gender-related – cervical cancer screening in women and prostate in men; review of systems for evaluating the vaccination record and smoking addiction); physical examination, by assessing cardiovascular risk by measuring blood pressure; and carrying out complementary exams aimed at screening for neoplasms (breast through mammography or colorectal through colonoscopy), screening for cardiovascular risk through cholesterol measurement and screening for diabetes mellitus through glycated hemoglobin measurement. Internationally validated recommendations should be applied to populations with a view to screening and, if possible, treating early diagnosed diseases. The objective of this review is to present in a succinct and pragmatic way the current recommendations for screening of prevalent diseases.

**Keywords:** *Periodic health examination; Prevention; Screening*

## INTRODUÇÃO

A qualidade da saúde deve sempre incluir dois elementos fundamentais: o tratamento adequado da doença atual e a adequação dos cuidados preventivos visando diminuir o declínio da saúde futura. Devemos sempre priorizar o diagnóstico e tratamento de um sintoma ou doença que possa causar uma grande carga de sofrimento ao doente e, a seguir, devemos atentar na prevenção de doenças, porém sempre naquela que tenha demonstrado eficácia em melhorar os resultados dos pacientes (morte, qualidade de vida ou conforto). Taxas americanas de prevalência de algumas doenças crônicas avaliadas na década passada estão demonstradas na Tabela 1. Neste caminho,


ISSN 2357-9730
CC BY

a redução de alguns fatores modificáveis pode reduzir muitas mortes e de incapacidades aos indivíduos[1,2].

Tabela 1: Taxa de prevalência de algumas doenças crônicas avaliadas nos Estados Unidos da América (2007-2012)[2].

| Doença crônica | Taxa de prevalência |
|---|---|
| Obesidade/sobrepeso | 68,2% |
| Hipertensão arterial sistêmica | 33% |
| Dislipidemia | 13,8% |
| Diabetes | 9,3% |
| Osteoporose | 10,3% |
| Depressão | 9,1% |
| Doença pulmonar obstrutiva crônica | 6,4% |
| Artrite | 22,7% |

## PRINCÍPIOS DO EXAME CLÍNICO PERIÓDICO DE SAÚDE

O exame periódico de saúde (EPS) consiste em uma ou mais visitas do paciente ao médico ou do médico ao paciente, com intuito de avaliar o estado geral de saúde do doente (diagnóstico de doenças) e de identificar fatores de risco de doenças possivelmente preveníveis (identificação de fatores de risco)[3]. O EPS mantém a mesma ideia da anamnese, porém distingue-se do exame físico completo por indicar a realização de exames complementares visando a identificação e posterior correção de fatores de risco para e de doenças potencialmente preveníveis[3-5]. O EPS visa equilibrar as recomendações individualmente sugeridas pelo médico com a realização de testes e intervenções possivelmente desnecessários ao paciente. Ao promover o manejo clínico adequado das condições crônicas, oferecer educação do paciente quanto a sua saúde e preconizar uma adequada relação médico-paciente, o EPS provavelmente melhora os resultados clínicos do paciente a médio e longo prazos, bem como os resultados do ponto de vista de saúde pública[3]. Devido ao foco na prevenção e na recomendação para a gestão de doenças crônicas, o EPS tem potencial de afetar positivamente a saúde do paciente e reduzir os custos de cuidados de saúde individuais e coletivos[2,3]. No entanto, baseado em ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais, o EPS não foi associado à redução de mortalidade global ou incidência de doenças cardiovasculares, mas sim ao aumento do reconhecimento e do tratamento de doenças crônicas (por exemplo, depressão e hipertensão arterial sistêmica), ao melhor controle de fatores de risco (por exemplo, controle da pressão arterial e da dislipidemia), ao aumento da procura de serviços preventivos (por exemplo, para triagem de câncer cervical e colorretal) e à melhora de desfechos relatados pelo paciente (por exemplo, qualidade de vida)[6].

Não há definição sobre a periodicidade do EPS, devendo-se individualizar a frequência das avaliações com base em raça, sexo, idade, grau de atividade física e comorbidades do paciente. Talvez a cada três anos nos pacientes abaixo de 50 anos e anualmente naqueles acima, principalmente quando acima de 65 anos[4,6].

Os princípios básicos da prevenção e do rastreio primário no adulto observam o sofrimento causado pela condição (morte, doença, morbidade ou insatisfação), a qualidade do teste de rastreamento (sensibilidade, especificidade, simplicidade, custo, segurança e aceitabilidade), a evidência demonstrada em grandes ensaios clínicos randomizados e a opinião do paciente (decisão compartilhada)[2].

## PESQUISA DE POSSÍVEIS NEOPLASIAS ASSINTOMÁTICAS

Certas neoplasias parecem reduzir sua morbimortalidade através do rastreio de pacientes assintomáticos, e são recomendadas por muitas sociedades médicas de vários países[4]. No entanto, salientam-se alguns possíveis malefícios quando a avaliação é incorretamente indicada: ansiedade do paciente por resultados falso-positivos de exames complementares, risco na realização de testes adicionais em pacientes com testes falso-positivos e diagnóstico de doenças tratáveis, porém clinicamente irrelevantes[3]. Assim, a decisão na realização do rastreio deve ser necessariamente compartilhada com o paciente. Aqui, descrevemos as neoplasias em relação às quais recomendações de rastreio são fortemente sugeridas, bem como recomendações de outras medidas preventivas (Tabela 2).

Tabela 2: Medidas necessárias para prevenir o câncer[4].

| |
|---|
| Evitar o tabaco |
| Ser fisicamente ativo |
| Manter um peso saudável |
| Comer uma dieta rica em frutas, vegetais e grãos integrais e pobre em gordura saturada/trans |
| Limitar o consumo de álcool |
| Proteger contra infecções sexualmente transmissíveis (incluindo receber a vacinação contra o vírus do papiloma humano, HPV) |
| Evitar exposição excessiva ao sol |

### *Neoplasia de mama*

O câncer de mama é o tipo mais frequente de câncer não cutâneo e a causa mais frequente de morte por câncer em mulheres em todo o mundo[7]. A maioria dos cânceres de mama nos Estados Unidos são diagnosticados devido a um resultado anormal de um exame de triagem[7]. A mortalidade por câncer de mama tem caído drasticamente desde a década de 1980, e tanto a detecção precoce por meio de triagem quanto as melhorias no tratamento do câncer de mama são responsáveis por essa redução[7]. A triagem é de maior valor para indivíduos com maior probabilidade de desenvolver câncer de mama, de modo que é importante determinar o risco de uma pessoa desenvolver câncer de mama e usar essas informações para recomendar a modalidade e a frequência do rastreamento, bem como determinar se serão necessários encaminhamentos para testes genéticos, quimioprevenção e/ou cirurgia profilática[7].

O primeiro passo na triagem do câncer de mama é a definição da categoria de risco do desenvolvimento de câncer (Tabela 3). As categorias de risco são delineadas de acordo com o risco ao longo da vida de diagnóstico de câncer de mama (não com o risco de morrer devido ao câncer de mama): risco médio (menos de 15%), risco moderado (aproximadamente 15% a 20%) e risco alto (maior de 20%).

Tabela 3: Principais fatores usados para determinar uma categoria de risco, com base no histórico de câncer de mama da paciente[7].

| |
|---|
| História pessoal de câncer de mama, ovário, trompa ou peritoneal |
| História familiar de câncer de mama, ovário, trompa ou peritoneal |
| Ancestralidade (por exemplo, judeu Ashkenazi) associada a mutações BRCA-1 ou 2 |
| Portador conhecido de uma mutação patogênica para uma síndrome hereditária de câncer de mama e ovário em si mesmo ou em parente |
| Densidade mamográfica |
| Biópsia de mama anterior indicando lesão de alto risco (por exemplo, hiperplasia atípica) |
| Idade da menarca, idade do primeiro nascimento, número de gestações e estado da menopausa |
| Radioterapia no tórax entre 10 e 30 anos de idade |

As mulheres que não apresentam nenhum desses fatores de risco geralmente são consideradas de risco médio. Salienta-se que a maioria das mulheres está nessa categoria, com um risco ao longo da vida de ser diagnosticadas com câncer de mama estimado em 12,4%[7]. Nessas mulheres, a idade é o fator mais importante em sua decisão sobre quando fazer o rastreamento, pois a incidência de câncer de mama aumenta com a idade (Tabela 4). A incidência de câncer de mama é bastante baixa abaixo dos 40 anos. A sensibilidade e especificidade da mamografia também são dependentes da idade, sendo maiores em mulheres mais velhas em comparação a mulheres mais jovens. Assim, em mulheres mais jovens, o risco de desenvolver câncer de mama nos próximos dez anos é bastante baixo, e os benefícios do rastreamento podem não superar os custos, a inconveniência, o estresse emocional, os danos físicos diretos ocasionais e o potencial de tratamento excessivo como resultado de triagem[7].

Tabela 4: Recomendações de triagem de câncer de mama, baseadas na idade.[7]

| Idade | Recomendação de triagem |
|---|---|
| Abaixo de 40 anos | Nenhuma diretriz de triagem recomenda a triagem de rotina. |
| De 40 a 49 anos | A maioria dos grupos de especialistas nos Estados Unidos incentiva a tomada de decisão compartilhada para mulheres na faixa dos 40 anos por causa das compensações entre benefícios e danos. As diretrizes europeias recomendam iniciar a triagem aos 50 anos. |
| De 50 a 74 anos | As diretrizes internacionais concordam em recomendar triagem a cada um ou dois anos, dependendo dos fatores de risco e da preferência individual da mulher. |
| Acima de 75 anos | Alguns experts sugerem triagem somente se sua expectativa de vida for de pelo menos dez anos. Para as mulheres nesta faixa etária que optam por ser rastreadas, a mamografia a cada dois anos é apropriada. |

A realização de triagem para câncer de mama através da realização de mamografias é capaz de reduzir a mortalidade por câncer de mama em 20% a 35% quando realizada em mulheres entre 50 e 75 anos[3,7].

A mamografia (digital ou filme) é a principal modalidade de rastreamento do câncer de mama em mulheres de risco médio. Outras técnicas radiológicas, incluindo ultrassonografia e ressonância magnética, são reservadas para avaliação adicional de achados

na mamografia ou para triagem de mulheres com maior risco de câncer de mama. O exame das mamas realizado pelo clínico ou pela paciente não é recomendado como único método de rastreamento (sensibilidade de 28% a 36%), e é controverso se o exame clínico das mamas ou o autoexame das mamas da paciente são benéficos como adjuvantes da mamografia[7]. O exame clínico não tem demonstrado eficácia na redução da mortalidade por câncer de mama, além de aumentar a taxa de biópsias devido ao excesso de falsos-positivos[7]. É importante educar as mulheres sobre a conscientização da mama e encorajá-las a relatar quaisquer preocupações com a mama. Um exame clínico regular das mamas positivo indica investigação, mesmo quando a mamografia é negativa[3]. As estratégias de rastreio de câncer de mama em mulheres cuja classificação inicial do risco foi moderada ou alta não são o objetivo deste artigo.

### *Neoplasia de colo de útero*

O câncer do colo do útero é comum entre as mulheres em todo o mundo, e a maioria dos casos ocorre em países em desenvolvimento[8]. Nos países desenvolvidos, a diminuição das taxas de incidência e de mortalidade por câncer do colo do útero está relacionada à disponibilidade de programas de rastreamento e vacinação contra o HPV[8].

A triagem pode detectar lesões pré-neoplásicas e doença em estágio inicial para ambos os tipos de câncer do colo do útero: carcinoma de células escamosas e adenocarcinoma. O tratamento de lesões precursoras detectadas pelo exame ginecológico de rotina pode prevenir o câncer do colo do útero, bem como a vacinação contra o HPV[3,8]. Os métodos disponíveis para o rastreamento do câncer do colo do útero são o teste de Papanicolaou (Pap) (ou seja, citologia), teste de HPV e coteste (com citologia e HPV). A infecção por cepas oncogênicas de HPV (ou seja, HPV de alto risco [hrHPV]) e a persistência da infecção por hrHPV são os determinantes mais importantes da progressão para o câncer do colo do útero[8].

As recomendações de rastreamento do câncer do colo do útero diferem para pacientes com risco médio e alto de desenvolver câncer do colo do útero. O risco médio é definido quando o paciente é assintomático, HIV negativo, imunocompetente, ausência de exposição a dietilestilbestrol.

Mulheres submetidas à histerectomia total por razões outras que câncer cervical ou precursores de câncer cervical de alto-grau não necessitam realizar triagem[3]. As estratégias de rastreio de câncer de colo em mulheres cuja classificação inicial do risco foi alta não é o objetivo deste artigo.

Já em países com recursos limitados, o câncer do colo do útero é a malignidade mais comum entre as mulheres, e mais de 85% das mortes por câncer do colo do útero em todo o mundo ocorrem nesses ambientes. As estratégias de rastreamento do câncer do colo do útero, como citologia cervical e colposcopia, não são viáveis em muitos locais com recursos limitados devido a questões econômicas, sociais e políticas. As estratégias para o rastreamento neste contexto incluem o uso de testes que são realizados em uma unidade de atenção primária por enfermeiros treinados ou equipe paramédica; exigem pouco equipamento, tecnologia e treinamento de pessoal para executar, processar e interpretar; e fornecer resultados imediatos. Recomenda-se, portanto, que o rastreamento do câncer do colo do útero seja realizado uma vez na vida, entre os 30 e os 39 anos de idade (Tabela 5)[9].

Tabela 5: Recomendações de rastreamento do câncer do colo do útero em pacientes de risco médio geralmente baseadas na idade[8].

| Idade | Recomendação de triagem |
|---|---|
| Abaixo de 21 anos | Sugere-se o não rastreamento, independentemente da idade de início da atividade sexual. |
| De 21 a 29 anos | A idade para iniciar o rastreamento e qual método de teste (esfregaço de Papanicolau ou teste primário de HPV) é preferível não são claros e as recomendações de grupos de especialistas variam. As diretrizes americanas sugerem rastreamento a cada três anos. |
| De 30 a 65 anos | Recomenda-se o rastreamento. Qualquer uma das seguintes estratégias é aceitável para pacientes com todos os resultados normais nesta faixa etária:<br>- teste primário de HPV a cada cinco anos;<br>- cotestes (Pap e HPV) a cada cinco anos;<br>- teste de Papanicolau sozinho a cada três anos. |
| Acima de 65 anos | A decisão de descontinuar a triagem em pacientes de risco médio depende dos resultados anteriores do paciente, expectativa de vida e preferências em uma discussão compartilhada de tomada de decisão. |

### *Neoplasia colorretal*

O câncer colorretal é um câncer comum e letal em todas as partes do mundo. O racional para a triagem vem do fato de a maioria dos cânceres

colorretais surgir de pólipos adenomatosos do cólon que aumentam de tamanho, evoluem com displasia e posteriormente transformam-se em carcinoma[10]. Pólipos adenomatosos ocorrem em cerca de 30% dos homens e cerca de 20% das mulheres. Além disso, sua aparência macroscópica não distingue de forma confiável pólipos adenomatosos de pólipos hiperplásicos, que normalmente não são pré-cancerosos[10]. Um pólipo de cólon deve sempre ser biopsiado para determinar sua patologia. A remoção de pólipos do cólon através da colonoscopia de triagem pode prevenir o câncer cólon e reto[3]. Acredita-se que a progressão do adenoma para o carcinoma leve em média pelo menos dez anos.

A triagem para o câncer colorretal reduz a mortalidade pela doença, e deve ser iniciada a partir dos 45-50 anos em indivíduos de risco médio[11]. A triagem pelo menos até a idade de 75 anos (desde que sua expectativa de vida seja de 10 anos ou mais) para pacientes com risco médio é recomendada pela maioria das diretrizes[10,11]. Não parece haver indicação de triagem em pacientes acima dos 85 anos[3].

Nos casos de pacientes com alto risco de neoplasia colônica [forte história familiar de câncer colorretal ou doenças precursoras familiares (por exemplo, polipose adenomatose familiar, síndrome de Lynch, polipose juvenil e síndrome de Peutz-Jeghers)], a triagem deve iniciar antes, porém este não é o objetivo deste capítulo[3,10,11].

A investigação é geralmente realizada pela endoscopia digestiva baixa (colonoscopia a cada dez anos), porém pode também ser realizada através da pesquisa anual de sangue oculto nas fezes ou da tomografia computadorizada colonográfica – "colonoscopia virtual" – a cada 5 anos)[3,11].

### *Neoplasia de pulmão*

O câncer de pulmão é a principal causa de morte relacionada ao câncer em adultos na América[12]. A prevenção, em vez do rastreamento, é a estratégia mais eficaz para reduzir a carga do câncer de pulmão a longo prazo[3,12]. O maior causador do câncer de pulmão é o tabagismo, incluindo o câncer de pulmão em não fumantes, entre os quais uma proporção significativa de câncer é atribuída à exposição à fumaça ambiental[12]. Estima-se que evitar o início do vício ou cessar o consumo de tabaco poderia reduzir em até 85%-90% a incidência e a mortalidade do câncer de pulmão[12].

O rastreamento do câncer de pulmão por radiografia de tórax e/ou citologia do escarro não é recomendado, pois ambos não demonstraram redução de mortalidade (ainda não foram bem estudados em mulheres)[12]. A recomendação atual é a realização de tomografia computadorizada helicoidal de baixa dose (TCH-BD) para o rastreamento do câncer de pulmão (Tabela 6)[12]. Os novos scanners de TC multidetectores geram imagens de alta resolução com exposição à radiação significativamente menor do que a tomografia computadorizada de tórax de diagnóstico. A TCH-BD refere-se a um estudo sem contraste obtido com um tomógrafo multidetector durante uma única apneia inspiratória máxima com um tempo de varredura inferior a 25 segundos. As imagens de alta resolução (intervalo de 1,0 a 2,5 mm) são reconstruídas usando um algoritmo de tecido mole ou de seção fina.

Tabela 6: Recomendações de algumas das diferentes sociedades médicas sobre rastreio de câncer de pulmão[12].

| Sociedade | Recomendação de triagem | Ano |
|---|---|---|
| US Preventive Services Task Force | Recomenda a triagem anual de tomografia computadorizada de baixa dose (TCH-BD) para indivíduos de alto risco (idades de 50 a 80 anos com histórico de tabagismo de 20 anos-maço e fumante atual ou cessado nos últimos 15 anos). Interromper quando a pessoa não fumar por 15 anos ou se a expectativa de vida for limitada. | 2021 |
| American Society of Clinical Oncology | Recomenda a triagem anual de TCH-BD para indivíduos de alto risco (idades de 55 a 74 anos com histórico de tabagismo ≥ 30 anos-maço e fumante atual ou parou de fumar nos últimos 15 anos). | 2019 |
| National Comprehensive Cancer Network | Recomenda a triagem anual de TCH-BD para indivíduos de alto risco (idade 55 a 74 anos com histórico de tabagismo ≥ 30 anos-maço ou se não mais fumar, cessação do tabagismo dentro de 15 anos ou idade ≥ 50 anos com ≥ 20 maços, histórico de tabagismo de 1 ano com 1 fator de risco adicional – histórico pessoal de câncer ou doença pulmonar, histórico familiar de câncer de pulmão, exposição ao radônio e exposição ocupacional a carcinógenos. | 2018 |
| American College of Chest Physicians | Recomenda a triagem anual de TCH-BD para indivíduos de alto risco (idades de 55 a 77 anos com histórico de tabagismo ≥ 30 anos-maço e fumante atual ou parou de fumar nos últimos 15 anos). | 2018 |

### *Neoplasia de próstata*

O câncer de próstata é comum e está entre as principais causas de morte relacionada ao câncer. Ao mesmo tempo, em muitos casos, o câncer de próstata cresce tão lentamente que não afeta a sobrevivência do paciente; portanto, a triagem de rotina é controversa[3,13].

A melhor evidência disponível de estudos randomizados descobriu que o rastreamento tem, no máximo, um pequeno benefício na redução da mortalidade por câncer de próstata e do risco de desenvolver doença metastática[13]. Os benefícios potenciais da triagem devem, portanto, ser equilibrados com os possíveis danos à qualidade de vida, incluindo os riscos de testes falso-positivos, biópsia de próstata, ansiedade, diagnóstico excessivo e complicações do tratamento[13].

Em homens de risco médio, sugere-se iniciar a discussão do rastreamento aos 50 anos[13]. Recomenda-se a participação ativa do paciente na discussão ou não da realização das avaliações periódicas[3]. Se for tomada a decisão de rastrear o câncer de próstata, o teste de antígeno específico da próstata (PSA) sozinho é o teste mais apropriado para o rastreamento. Sugere-se um intervalo de triagem de um a dois anos. Para a maioria dos pacientes, recomenda-se o rastreamento até os 70 anos, interrompendo mais cedo se as comorbidades limitarem a expectativa de vida a menos de 10 anos[13]. Não se recomenda o exame retal digital na avaliação periódica, pois, quando realizado por médicos de cuidados primários, apresenta sensibilidade de 51%, especificidade de 59% e valor preditivo positivo de 41%[3].

### *Melanoma*

A incidência de câncer de pele melanoma, a forma mais fatal de câncer de pele, está aumentando mais rapidamente do que qualquer outro câncer potencialmente evitável nos Estados Unidos[14]. O rastreamento de melanoma refere-se ao exame de rotina de indivíduos assintomáticos para identificar lesões suspeitas que requerem avaliação para estabelecer o diagnóstico. É recomendado aos clínicos que, quando examinem pacientes e evidenciem lesões de pele suspeitas, encaminhem-nos ao dermatologista, porém não se recomenda a avaliação de toda a pele em consultas médicas de rotina[3,4].

Os benefícios da triagem para melanoma podem parecer simples porque o prognóstico do melanoma é significativamente melhor para o melanoma em estágio inicial, que é curável por excisão simples em comparação com o melanoma em estágio posterior. Além disso, o exame visual da pele é seguro e bem tolerado pelos pacientes, e os fatores de risco para melanoma são prontamente identificáveis[14].

Nem todas as organizações recomendam o rastreamento do câncer de pele, pois nenhum ensaio randomizado foi realizado para estabelecer a eficácia do rastreamento de melanoma na redução da mortalidade, mas estudos observacionais avaliando o impacto na espessura ou mortalidade do tumor são encorajadores. Porém, a maioria dos autores sugere a triagem direcionada de grupos de maior risco (Tabela 7). Além disso, se recomenda o uso de protetores solares, a redução da exposição solar no período do meio-dia e o não uso de bronzeamento artificial, principalmente em indivíduos de pele clara entre os 10 e os 24 anos[3,4,15].

Tabela 7: Recomendações para triagem de melanoma [14].

| |
|---|
| Adultos brancos com 50 anos ou mais |
| Contagem total de nevos acima de 50 e/ou presença de nevos grandes (atípicos/displásicos) |
| História pessoal de câncer de pele |
| Imunossupressão, particularmente o uso crônico de medicamentos que suprimem o sistema imunológico, como os usados por receptores de transplante de órgãos |
| Indivíduos muito sensíveis ao sol e aqueles com "fenótipo de cabelo ruivo" (por exemplo, pigmentação de pele clara, cor de cabelo ruivo ou loiro, sardas de alta densidade e cor clara dos olhos [verde, avelã, azul]) |
| História familiar de melanoma em um ou mais parentes de primeiro grau ou em mais de um parente de segundo grau do mesmo lado da linhagem; aqueles com pelo menos três membros afetados (incluindo um ou mais parentes de primeiro grau) em um lado da família correm um risco muito alto |

## TRIAGEM DA DEPRESSÃO

Embora haja variação na literatura internacional, está recomendado o rastreamento da depressão em uma consulta médica de rotina quando houver garantia de diagnóstico, tratamento e acompanhamento adequados[3,16]. A depressão é uma condição muito comum e, com frequência, não é identificada. Pode-se considerar as seguintes perguntas de triagem para identificar os pacientes com indicação de uma avaliação mais especializada: "Nas duas últimas semanas, você tem se sentido frequentemente incomodado por se sentir para baixo, deprimido ou sem esperança?" e "Nas duas últimas semanas, você frequentemente se sentiu incomodado por ter pouco interesse ou prazer em fazer as coisas?"[16].

## TRIAGEM SOBRE PROBLEMAS RELACIONADOS AO ABUSO DE SUBSTÂNCIAS

O consumo exagerado de álcool ocorre em todas as idades e está associado a inúmeros problemas relacionados à saúde (acidentes automobilísticos, suicídio, violência, hipertensão, distúrbios mentais e desenvolvimento de dependência alcoólica)[3]. É recomendado o rastreamento de todos os adultos para o uso abusivo de álcool por meio de uma anamnese dirigida, anualmente. Sugere-se triagem por meio de item único, por exemplo: "Você às vezes bebe cerveja, vinho ou outras bebidas alcoólicas?". Se for positivo, prossegue-se com "Quantas vezes no ano passado você bebeu cinco (quatro para mulheres) ou mais bebidas em um dia?". Também pode-se usar questionários breves, como o AUDIT-C[4,17].

O tabagismo é importante fator de risco para desenvolvimento de inúmeras doenças como neoplasia pulmonar e outras malignidades, além de doenças cardiovasculares e pulmonares. Por isso, é recomendada a investigação do uso do tabaco em todos os pacientes, além do aconselhamento e do auxílio para cessar, quando essa for a intenção do paciente[4].

Todos os pacientes, adultos e adolescentes, devem ser avaliados quanto ao uso de drogas, incluindo as ilícitas. Isso é melhor realizado por meio de perguntas breves. A triagem para uso de drogas é mais difícil do que a triagem para o uso de álcool ou tabaco, principalmente pela variedade de substâncias a serem avaliadas[17]. Usuários de drogas injetáveis devem ter sua avaliação imunitária para hepatites B e C, e vacinados para hepatite B caso não estejam imunes[3].

## FATORES DE RISCO NA IDADE AVANÇADA

A idade avançada caracteriza-se pela fragilidade funcional. Uma anamnese e exame físico cuidadosos devem atentar especialmente para as situações a seguir.

### *Polifarmácia*

Uso de medicações numerosas e seus efeitos colaterais, especialmente de medicamentos que interfiram na cognição, associem-se a tonturas, sonolência e aumentem o risco de quedas[3].

A otimização da terapia medicamentosa é uma parte essencial do cuidado de uma pessoa idosa. O processo de prescrição de um medicamento é complexo e inclui: decidir que um medicamento é indicado, escolher o melhor medicamento, determinar uma dose e um cronograma adequados ao estado fisiológico do paciente, monitorar a eficácia e toxicidade, educar o paciente sobre os efeitos colaterais esperados e indicações para consulta. Uma abordagem gradual da prescrição para idosos deve incluir: revisão periódica da terapia medicamentosa atual, suspensão de medicamentos desnecessários; considerar estratégias alternativas não farmacológicas, considerar medicamentos alternativos mais seguros e utilizar a menor dose eficaz possível[18].

### *Risco elevado de quedas (fraturas ósseas)*

As quedas em idosos ocorrem comumente e são os principais fatores que ameaçam a independência nesta população. Como é o caso de muitas síndromes geriátricas, as quedas geralmente ocorrem quando deficiências em múltiplos domínios comprometem a capacidade compensatória do indivíduo[19]. Marcha hesitante; fraqueza muscular, especialmente de membros inferiores e quadril; uso de ansiolíticos ou hipnóticos; presença de objetos que obstaculizem o trânsito e uso de calçados inadequados são fatores de risco para quedas e consequentes fraturas ósseas[3]. Assim, todos os pacientes idosos (ou seus cuidadores) devem ser questionados pelo menos uma vez por ano sobre quedas, frequência de quedas e dificuldades na marcha ou equilíbrio. Para pessoas que relatam uma única queda, os déficits de marcha e equilíbrio devem ser avaliados como uma triagem para identificar indivíduos que podem se beneficiar de uma avaliação multifatorial de risco de queda. Uma avaliação multifatorial do risco de queda deve ser realizada para idosos residentes na comunidade que relatam quedas recorrentes (duas ou mais) ou que relatam dificuldades com marcha ou equilíbrio[19]. Recomenda-se que procurem atendimento médico ou compareçam ao pronto-socorro sempre que houver uma queda.

Além disso, a osteoporose é um importante fator de risco para fratura e recomenda-se avaliação, através da densitometria óssea (a cada 10 anos), em mulheres ≥ 65 anos; mulheres na pós-menopausa < 65 anos com fatores de risco para osteoporose (por exemplo, uso de corticosteroides, fumantes, excessivo consumo de álcool, portadoras de artrite reumatoide, fraturas prévias, baixo peso) e homens com manifestação clínica de baixa massa óssea, história de fratura por traumas leves e presença de fatores de risco para fratura (como terapia de privação androgênica para câncer de próstata, hipogonadismo, hiperparatireoidismo primário ou distúrbios intestinais)[4].

### *Perda auditiva e visual*

Problemas de audição e visão são mais comuns em indivíduos mais idosos. Recomenda-se que indivíduos ≥ 65 anos sejam avaliados, mesmo sem uma comprovação científica óbvia do benefício da detecção da deficiência[3]. Não são recomendados questionamentos simples sobre dificuldade ou não

do déficit visual ou auditivo, mas sim a aplicação de instrumentos com eficácia diagnóstica comprovada (por exemplo, carta de Snellen na detecção de erros de refração visual e catarata avançada e o inventário autoadministrado de deficiência auditiva para idosos composto por 10 itens)[3].

### *Abuso*

A forma de abuso mais comum é a negligência em prover suporte às atividades que o idoso não consegue mais realizar. Há outras formas de abuso, como a violência física, psicológica e financeira. O abuso é mais comum quando o cuidador sofre de dependência química ou de doenças psiquiátricas ou ainda quando a relação com o idoso era previamente conflituosa[3]. Um olhar atento do médico focado neste ponto pode detectar anormalidades de relacionamento que sugiram a presença de abuso nas relações.

## REDUÇÃO DO RISCO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Por se tratar da principal causa de morte e morbidade, a detecção precoce dos fatores de risco para a doença arterial coronariana e cerebral é de fundamental importância. Assim, pacientes com idade superior aos 20 anos devem ser submetidos a avaliação de risco cardiovascular a cada 3-5 anos[4,20]. Atenção especial deve ser dada aos pacientes obesos e sedentários[3,4].

Inúmeros modelos de risco multivariados foram desenvolvidos a fim de estimar o risco cardiovascular em indivíduos assintomáticos e aparentemente saudáveis. Embora todas as ferramentas de avaliação de risco tenham vantagens e desvantagens, nenhuma ferramenta será apropriada para todos os pacientes[4,21]. Alguns destes modelos (por exemplo, escore de risco de Framingham, SCORE, QRISK, QRISK2, MESA, ACC/AHA e escore de risco de Reinolds) estão largamente disponíveis na literatura médica e atribuem pontos aos fatores de risco (variáveis) como idade, nível de colesterol, tabagismo, nível de pressão arterial, gênero, presença de diabetes melito (DM), entre outros, visando estimar o risco individual (em porcentagem) de evento cardiovascular em um período definido (10 anos)[4,21].

Em jovens, uma estimativa de risco cardiovascular baixo em 10 anos pode não predizer o risco ao longo da vida, pois um dos principais fatores de risco associado é a idade[21]. Pacientes com maior risco merecem maior atenção médica e maior insistência na correção dos fatores de risco modificáveis (dieta, tabagismo, hipertensão, dislipidemia, atividade física, obesidade, DM e uso excessivo de álcool)[4]. A seguir, são descritas peculiaridades de cada um deles, em separado.

### *Dieta saudável*

A alimentação saudável reduz significativamente o risco de doenças cardiovasculares. As recomendações são de uma dieta rica em frutas e vegetais (dieta do Mediterrâneo), fibras (cereais), ácidos graxos ômega-3 (peixes) e alimentos com baixo índice glicêmico e baixa carga glicêmica, além de preferência por gorduras monoinsaturadas às saturadas ou ácidos graxos *trans*[3,22].

### *Cessação do tabagismo*

O tabagismo permanece como principal causa evitável de morte prematura e de morbidade, principalmente relacionado a doenças cardiovasculares e pulmonares (câncer, doença pulmonar obstrutiva crônica). O risco cardiovascular é proporcional ao número de cigarros consumidos[23]. O tabagismo também está associado com diversas outras condições como osteoporose, infecções, DM, disfunção erétil, infecção periodontal, aumento de risco perioperatório, além de mais de 10 tipos de neoplasias (além de pulmão) como cabeça e pescoço, esôfago, colorretal, bexiga, dentre outras[23].

Os benefícios de cessar o uso de tabaco estão firmemente estabelecidos. Há importante redução do risco cardiovascular mesmo em indivíduos sem doença firmada. Após a cessação do tabagismo, os riscos cardíacos associados começam a diminuir dentro de alguns meses, atingem maiores reduções apenas após vários anos e seguem diminuindo com o aumento do tempo desde a cessação (Tabela 8)[23,24].

Tabela 8: Benefício da cessação do tabagismo nas doenças cardiovasculares.

| | |
|---|---|
| Síndromes coronarianas agudas[24] | Redução do risco de óbito (risco relativo) = 0,64 (95% CI 0,58-0,71) |
| Morte súbita[25] | Redução do risco em 17% |
| Acidente vascular encefálico[26] | Redução total do risco 2-4 anos após a cessação |

As intervenções terapêuticas para auxiliar na cessação do uso são: aconselhamento, terapia comportamental e farmacoterapia (reposição nicotínica, uso de bupropiona ou vareniclina).

### *Controle da pressão arterial*

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é quantitativamente o fator de risco mais importante para doença cardiovascular prematura; é mais comum do que o tabagismo, dislipidemia e diabetes, que são os outros principais fatores de

risco cardiovascular[27]. É um importante fator de risco para acidente vascular encefálico, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, fibrilação atrial, insuficiência renal, arteriopatia periférica obstrutiva, déficit cognitivo e morte precoce. O risco de doença coronariana e acidente vascular cerebral aumenta progressivamente com aumentos incrementais na pressão arterial acima de 115/75 mmHg[27]. Usando dados de vários estudos, uma redução de 10 mmHg na pressão sistólica é projetada para produzir uma redução relativa de 26% no risco de acidente vascular cerebral, uma redução relativa de 16% no risco de doença coronariana e uma redução relativa de 26% no risco de insuficiência cardíaca[27].

A triagem de hipertensão é recomendada para adultos com mais de 18 anos de idade. Adultos com idade entre 18 e 39 anos sem pressão arterial elevada (ou seja, < 130/80 mmHg) e sem fatores de risco de doença cardiovascular devem ser rastreados a cada três a cinco anos[4]. Adultos com 40 anos ou mais e aqueles com alto risco de pressão alta (por exemplo, pacientes com pressão arterial diurna média de 130 a 139/80 a 89 mmHg, aqueles com sobrepeso ou obesidade e indivíduos afro-americanos) devem ser avaliados anualmente[4,27].

Quando diagnosticada a hipertensão, seu controle pode ser feito através da redução do peso, da realização de exercícios regularmente, da ingesta controlada de sal, da interrupção do tabagismo, redução da ingesta exagerada de álcool e do uso de medicações anti-hipertensivas.

### *Controle da dislipidemia*

Recomenda-se que os pacientes com idades entre 17 e 21 anos sejam submetidos a triagem única para hiperlipidemia com dosagem de colesterol total e HDL-colesterol, pois não necessitam de jejum para avaliação[4].

Para pacientes com triagem normal antes dos 21 anos que não são de alto risco, sugere-se a triagem para anormalidades lipídicas a partir dos 35 anos para homens e 45 para mulheres[4]. Para pacientes com triagem normal antes dos 21 anos que têm alto risco, sugere-se a triagem para anormalidades lipídicas a partir dos 25 anos para homens e 35 para mulheres[4]. Considera-se paciente de alto risco aquele com mais de um fator de risco (por exemplo, diabetes, hipertensão, tabagismo, histórico familiar) ou com um único fator de risco grave (por exemplo, vários irmãos com doença coronariana na faixa dos 40 anos ou um fumante)[28].

Em pacientes cujas medições de lipídios os colocam bem abaixo do limite para tratamento (incluindo modificação do estilo de vida ou modificação do estilo de vida mais terapia farmacológica), sugere-se repetir as medições a cada cinco anos. Em pacientes que fizeram múltiplas triagens lipídicas com medidas aceitáveis, sugerimos interromper a triagem aos 65 anos. Nos casos em que são detectados níveis lipídicos alterados, estão indicados: dieta restrita, realização de atividade física, perda de peso (se apropriada) e uso de medicações hipolipemiantes (se apropriado).

### *Atividade física*

Estima-se que até um terço das mortes por doenças cardiovasculares podem ser prevenidas por dieta saudável e atividade física regular[4]. Recomenda-se atividade física moderada durante 150 minutos na semana (30 minutos, no mínimo 4 vezes na semana) ou 75 minutos na semana se exercícios de alta intensidade. Mesmo exercícios leves, como uma caminhada diária de 20 minutos, são benéficos na redução do risco de doenças cardiovasculares[4].

### *Perda de peso*

É sugerido rastrear todos os pacientes para sobrepeso e obesidade por meio do índice de massa corporal (IMC), pois a obesidade aumenta outros fatores de risco cardiovasculares modificáveis (por exemplo, hipertensão arterial, dislipidemia e resistência insulínica)[20].

A definição de obesidade pode ser facilmente realizada através do cálculo do índice de massa corporal (IMC) = peso (kg)/altura (m)[3]. Sugere-se medida da circunferência abdominal em indivíduos com IMC entre 25-35 kg/m² pois a adiposidade central (inferida pela medida da circunferência abdominal) se correlaciona, entre outras condições, com aumento no risco de hipertensão arterial sistêmica, DM, doença arterial coronariana e doença hepática gordurosa. Deve-se medir a circunferência no nível das cristas ilíacas, de pé. Considera-se aumentada quando ≥ 102 cm em homens e ≥ 88 cm em mulheres. A obesidade, em geral, está associada ao aumento de doença cardíaca, hipertensão, DM, dislipidemia, acidente vascular cerebral, apneia do sono e neoplasias. As possíveis intervenções terapêuticas são: mudanças do estilo de vida (dieta e exercício), intervenção comportamental, uso de fármacos e cirurgia bariátrica[20,29].

### *Controle glicêmico no diabetes*

O DM é uma das principais causas de doença e morte precoce e sua prevalência continua aumentando; ela aumenta o risco de dano tanto micro quanto macrovascular. Recomenda-se que a triagem seja realizada em todos os adultos com IMC ≥ 25 kg/m², que tenham ≥ 1 fator de risco para diabetes (história familiar de DM em parentes de primeiro grau, inatividade física habitual, história de doença cardiovascular, diabete gestacional, hipertensão, dislipidemia ou outras condições clínicas associadas à resistência

insulínica)[4]. Nos demais casos, recomenda-se a triagem a partir dos 45 anos[30].

O diagnóstico de DM tipo I e II permite a instituição de medidas preventivas de complicações. O diagnóstico de DM tipo I é feito, geralmente, logo após sua instalação, pela intensidade do quadro clínico. Já no DM tipo II, embora possa ser suspeitado devido a sintomas como poliúria e polidipsia, frequentemente é diagnosticado por exames glicêmicos alterados. O controle glicêmico com mudanças de estilo de vida (dieta, atividade física e perda de peso) e medicações reduz o risco de complicações cardiovasculares, renais, retinianas e neuropáticas. Os pacientes com DM estão mais sujeitos a complicações oculares – refrativas e microvasculares retinianas –, devendo, portanto, ser examinados regularmente. As complicações microcirculatórias retinianas podem ser minimizadas por fotocoagulação a laser.

Em resumo, do ponto de vista cardiovascular, quanto maior o risco do paciente, maior a necessidade de intervenção. Para pacientes com moderado a elevado risco (risco ≥ 20% em 10 anos), três intervenções farmacológicas têm demonstrado redução significativa do risco: uso de anti-hipertensivos, de estatinas (redução do colesterol) e aspirina (antiplaquetário), esta última a ser individualizada[4,31].

## AVALIAÇÃO DE DOENÇAS VASCULARES

### *Aneurisma de aorta abdominal (AAA)*

Recomenda-se rastreio único com ecografia abdominal em homens de 65 a 75 anos que já fumaram ou que tenham um parente de primeiro grau que necessitou de reparo de um AAA ou morreu de um AAA rompido[4].

### *Estenose de artéria carotídea*

Não se recomenda rastreio de estenose de artéria carótida com ecografia com *doppler* colorido em indivíduos assintomáticos[3,4]. Preconiza-se, no entanto, a ausculta das carótidas nas consultas clínicas rotineiras.

### *Doença arterial periférica*

Não sugerimos triagem para doença arterial periférica de rotina[4].

## PESQUISA DE DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS

São fatores de risco a serem considerados: juventude (15 a 24 anos de idade), não ser casado, novo parceiro sexual nos últimos dois meses, múltiplos parceiros, história prévia de doença sexualmente transmissível (DST), abuso de drogas, viver em presídio ou abrigo de menores, encontrar parceiros através da internet, contato com profissionais do sexo.

Os agentes infecciosos mais comuns e que merecem investigação são: HIV (vírus da imunodeficiência adquirida), gonorreia, hepatites B e C, clamídia, HPV (papilomavírus humano), tricomoníase, sífilis e herpes simples 1 e 2[3].

Recomendações de triagem:

### *Clamídia*

Mulheres sexualmente ativas entre 15 e 25 anos e mulheres com comportamento de risco: história de clamídia anterior ou outra infecção sexualmente transmissível, parceiros sexuais novos ou múltiplos, parceiro sexual com parceiros simultâneos, parceiro sexual com infecção sexualmente transmissível ou troca de sexo por drogas ou dinheiro)[4]. Também sugerimos a triagem de homens em populações de alto risco (homens que frequentam clínicas para infecções sexualmente transmissíveis, homens que fazem sexo com homens ou homens em instalações correcionais[4].

### *Gonorreia*

A triagem de rotina deve ser oferecida a pacientes sexualmente ativos com alto risco de infecção: pessoas infectadas pelo HIV; mulheres sexualmente ativas < 25 anos; indivíduos com novos ou muitos parceiros sexuais; homens que fazem sexo com homens; indivíduos sexualmente ativos que vivem em áreas de alta prevalência de *Neisseria gonorrhoeae*; indivíduos com histórico de outras infecções sexualmente transmissíveis e mulheres ≤ 35 anos e homens ≤ 30 anos entrando em estabelecimentos correcionais, na admissão[4].

### *Hepatite B*

Pacientes de alto risco: pessoas nascidas em países com prevalência de HBV ≥ 2%; gestantes; pacientes que requerem terapia imunossupressora; doadores de sangue, plasma, órgãos, tecidos ou sêmen; indivíduos com infecção pelo vírus da hepatite C ou HIV; pessoas que já injetaram drogas; homens que fazem sexo com homens; indivíduos com múltiplos parceiros sexuais e/ou histórico de doenças sexualmente transmissíveis; pacientes com doença renal em estágio terminal e reclusos de estabelecimentos correcionais[4].

### *Hepatite C*

Usuários (ou parceiros) de drogas injetáveis e indivíduos que tenham recebido hemoderivados antes de 1992.

### *Vírus do HIV*

Indivíduos entre 15 e 75 anos, indivíduos com comportamento de risco e gestantes[4].

### *Sífilis*

Recomenda-se a triagem em pacientes considerados de alto risco: homens que fazem sexo com homens; presos; pessoas com múltiplos parceiros sexuais; pacientes com outra doença sexualmente transmissível e pacientes infectados pelo HIV que são sexualmente ativos[4].

## CONCLUSÃO

Verificações gerais de saúde, também conhecidas como exames médicos gerais, avaliações periódicas de saúde, exames, visitas de rotina ou visitas de bem-estar, são comumente realizadas na atenção primária de adultos para identificar e prevenir doenças. Os dados anteriormente descritos demonstram que, para algumas doenças prevalentes, as ações parecem trazer benefícios com relação a detecção precoce, tratamento e redução da mortalidade.

## REFERÊNCIAS


1. Mokdad AH, Marks JS, Stroup DF, Gerberding JL. Actual causes of death in the United States, 2000. *JAMA*. 2004;291(10):1238-45.
2. Mechanick JI, Kushner RF. Why lifestyle medicine? In: Mechanick JI, Kushner RF, editores. *Lifestyle Medicine – a manual for clinical practice*. New York: Springer; 2016. p. 1-8.
3. Boulware LE, Barnes GJ, Wilson RF, Phillips K, Maynor K, Hwang C, et al. Value of the periodic health evaluation. *Evid Rep Technol Asses*. 2006;136:1-134.
4. Viera AJ. *Overview of preventive care in adults* [Internet]. Waltham: Up-to-Date; 2022 [citado em 13 jun 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-preventive-care-in-adults
5. Ezzati M, Riboli E. Behavioral and dietary risk factors for noncommunicable diseases. *N Engl J Med*. 2013;369(10):954-64.
6. Liss DT, Uchida T, Wilkes CL, Radakrishnan A, Linder JA. General health-checks in adult primary care: a review. *JAMA*. 2021;325(22):2294-306.
7. Elmore JG, Lee CI. *Screening for breast cancer: strategies and recommendations* [Internet]. Waltham: Up-to-Date; 2022 [citado em 1 jun 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/screening-for-breast-cancer-strategies-and-recommendations
8. Feldman S, Goodman A, Peipert JF. *Screening for cervical cancer in resource-rich settings* [Internet]. Waltham: Up-to-Date; 2022 [citado em 5 jun 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/screening-for-cervical-cancer-in-resource-rich-settings
9. Denny L. *Screening for cervical cancer in resource-limited settings* [Internet]. Waltham: Up-to-Date; 2022 [citado em 1 jun 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/screening-for-cervical-cancer-in-resource-limited-settings?search=screening-for-cervical-cancer-in-resource-rich-settings%3F&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3
10. Doubeni C. *Tests for screening for colorectal cancer* [Internet]. Waltham: Up-to-Date; 2022 [citado em 5 jun 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/tests-for-screening-for-colorectal-cancer?search=Screening%20for%20colorectal%20cance&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
11. Doubeni C. *Screening for colorectal cancer: strategies in patients at average risk* [Internet]. Waltham: Up-to-Date; 2022 [citado em 14 jun 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/screening-for-colorectal-cancer-strategies-in-patients-at-average-risk?search=Screening%20for%20colorectal%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
12. Deffebach ME, Humphrey L. *Screening for lung cancer* [Internet]. Waltham: Up-to-Date; 2022 [citado em 15 jun 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/screening-for-lung-cancer?search=Screening%20for%20lung%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
13. Preston MA. *Screening for prostate cancer* [Internet]. Waltham: Up-to-Date; 2022 [citado em 10 jun 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/screening-for-prostate-cancer?search=Screening%20for%20prostate%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
14. Geller AC, Swetter S. *Screening for melanoma in adults and adolescents* [Internet]. Waltham: Up-to-Date; 2022 [citado em 9 jun 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/screening-for-melanoma-in-adults-and-adolescents
15. Lin JS, Eder M, Weinmann S. Behavioral counseling to prevent skin cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2011;154(3):190-201.
16. Williams J, Nieuwsma J. *Screening for depression in adults* [Internet]. Waltham: Up-to-Date; 2022 [citado em 20 jun 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/screening-for-depression-in-adults
17. Saxon AJ. *Screening for unhealthy use of alcohol and other drugs in primary care* [Internet]. Waltham: Up-to-Date; 2022 [citado em 23 jun 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/screening-for-unhealthy-use-of-alcohol-and-other-drugs-in-primary-care
18. Rochon PA. *Drug prescribing for older adults* [Internet]. Waltham: Up-to-Date; 2022 [citado em 14 jun 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/drug-prescribing-for-older-adults
19. Kiel DP. *Falls in older persons: risk factors and patient evaluation* [Internet]. Waltham: Up-to-Date; 2022 [citado em 15 jun 2022]. Disponível

em: https://www.uptodate.com/contents/falls-in-older-persons-risk-factors-and-patient-evaluation

20. Hennekens CH. *Overview of primary prevention of cardiovascular disease* [Internet]. Waltham: Up-to-Date; 2022 [citado em 24 jun 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-primary-prevention-of-cardiovascular-disease

21. Wilson PWF. *Cardiovascular disease risk assessment for primary prevention: risk calculators* [Internet]. Waltham: Up-to-Date; 2022 [citado em 8 jun 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/cardiovascular-disease-risk-assessment-for-primary-prevention-risk-calculators

22. Colditz GA. *Healthy diet in adults* [Internet]. Waltham: Up-to-Date; 2022 [citado em 24 jun 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/healthy-diet-in-adults

23. Jackson E. *Cardiovascular risk of smoking and benefits of smoking cessation* [Internet]. Waltham: Up-to-Date; 2022 [citado em 25 jun 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/cardiovascular-risk-of-smoking-and-benefits-of-smoking-cessation

24. Rigotti NA. *Overview of smoking cessation management in adults* [Internet]. Waltham: Up-to-Date; 2022 [citado em 25 jun 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-smoking-cessation-management-in-adults

25. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA*. 2003;290(1):86-97.

26. Hurt RD, Weston SA, Ebbert JO, McNallan SM, Croghan IT, Schroeder DR, et al. Myocardial infarction and sudden cardiac death in Olmsted County, Minnesota, before and after smoke-free workplace laws. *Arch Intern Med*. 2012;172(21):1635-41.

27. Bloch MJ, Basile J. *Cardiovascular risks of hypertension* [Internet]. Waltham: Up-to-Date; 2022 [citado em 8 jun 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/cardiovascular-risks-of-hypertension?search=Cardiovascular%20risks%20of%20hypertension&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

28. Vijan S. *Screening for lipid disorders in adults* [Internet]. Waltham: Up-to-Date; 2022 [citado em 26 jun 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/screening-for-lipid-disorders-in-adults

29. Perreault L, Apovian C. *Obesity in adults: overview of management* [Internet]. Waltham: Up-to-Date; 2022 [citado em 25 jun 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/obesity-in-adults-overview-of-management

30. Hayward RA, Selvin E. *Screening for type 2 diabetes mellitus* [Internet]. Waltham: Up-to-Date; 2022 [citado em 26 jun 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/screening-for-type-2-diabetes-mellitus

31. Spencer FA, Guyatt G, Tampi M, Golemiec B. *Aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer* [Internet]. Waltham: Up-to-Date; 2022 [citado em 26 jun 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/aspirin-in-the-primary-prevention-of-cardiovascular-disease-and-cancer

*Recebido: 23 Dez, 2022*
*Aceito: 28 Jul, 2023*

https://doi.org/10.22491/2357-9730.128523

# Ceftazidime-Avibactam susceptibility among KPC-producing enterobacterales in Southern Brazil

Natália Kehl Moreira[1], Gabriela da Silva Collar[1], Priscila Lamb Wink[1,2], Afonso Luís Barth[1,2], Juliana Caierão[1]

Clin Biomed Res. 2023;43(3):310-317

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

2 Laboratório de Pesquisa em Resistência Bacteriana, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil.

Corresponding author:
Natália Kehl Moreira
natkehl@hotmail.com
Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Avenida Ipiranga, 2752
90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil.

## ABSTRACT

Carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE) are a subject of global concern as limited therapeutic options are available. New combinations of β-lactams and β-lactamase inhibitors, such as ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI), have recently been approved in Brazil for the treatment of CRE infections. Cases of resistance during treatment or even without previous CAZ-AVI use have been published and it is worrisome in scenarios where KPC-producing Gram-negative bacilli are endemic, as in Brazil. We aimed to assess CAZ-AVI susceptibility among a CRE population recovered from hospitalized patients in Southern Brazil from 2015 to 2021. CAZ-AVI minimal inhibitory concentration (MIC) was determined by antibiotic gradient strips. All the 238 evaluated KPC-producing Enterobacterales were susceptible to CAZ-AVI (MIC = 0.25 to 8 µg/mL), with seven isolates presenting borderline MICs (8 µg/mL). Considering the clinical importance of this new antibiotic in Brazil, we emphasize the importance of surveillance studies to eventually detect resistance phenotypes or even increasing CAZ-AVI MICs.

**Keywords:** *Ceftazidime-avibactam; Enterobacterales; Carbapenemase; Resistance*

## INTRODUCTION

Carbapenem-resistant *Enterobacterales* (CRE) are considered especially worrisome by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and World Health Organization (WHO) due to its increased transmissibility and limited treatment options, leading to high mortality rates[1-5]. Production of class A carbapenemase, specially *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase (KPC), is the most important mechanism of carbapenem resistance in many regions of the world, including Brazil[6-10].

CRE are usually resistant to various classes of antimicrobials. Some "last-line" drugs, such as polymyxins, may remain active against these group of bacteria. However, these antibiotics present important disadvantages, including suboptimal pharmacokinetic characteristics and nephrotoxicity[11]. On the other hand, β-lactams are one of the safest antibiotics and new combinations of β-lactams and β-lactamase inhibitors such as ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI) have become available. Results clearly demonstrate they are more effective in treating infections caused by CRE compared to other antibiotics, particularly polymyxin regimens[3,12].

CAZ-AVI was approved by FDA in 2015[13] and by ANVISA in 2018[14]. It is indicated for the treatment of complicated urinary tract infections, mechanical ventilation-associated bacterial pneumonia and complicated intra-abdominal infections[13,14]. Avibactam is a synthetic non-β-lactam inhibitor that inactivates some β-lactamases, including class A β-lactamases (extended-spectrum β-lactamases and carbapenemases), C (AmpC) and some Ambler's class D (especially OXA-48), but are not able to inhibit metallo-β-lactamases (MBL – class B)[12,14-17].

The introduction of this new combination in clinical practice has increased the ability to treat infections caused by multidrug-resistant *Enterobacterales*. However, reports of resistance to CAZ-AVI are a subject of concern[18-27]. Cases of resistance to CAZ-AVI have been reported with[18-20] or without prior treatment with the drug[18,21,22].


ISSN 2357-9730
CC BY

As KPC is endemic in Brazil, the country presents an appropriate environment for CAZ-AVI usage. That is the reason why we intended to determine the susceptibility to CAZ-AVI against CRE recovered from inpatients in Southern Brazil in order to monitor its activity.

## METHODS

We evaluated 238 CRE recovered from August 2015 to July 2021 in two hospitals in Porto Alegre city, Southern Brazil. Isolates were identified and carbapenem resistance was determined phenotypically, following the routines of microbiology laboratories of each hospital. Susceptibility to meropenem (Sigma-Aldrich) was confirmed by broth microdilution (concentration range: 0.5 to 256 µg/mL), according to ISO 20776-1[28] and interpreted according to European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) breakpoints[29]. The presence of $bla_{KPC}$ and absence of a MBL gene were also confirmed by multiplex high resolution melting real-time PCR (qPCR-HRM)[30].

Susceptibility to polymyxin B (Sigma-Aldrich) was determined by broth microdilution, according to ISO 20776-1[28] and results were interpreted according to EUCAST and Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)[31].

The minimal inhibitory concentration (MIC) of CAZ-AVI was determined using antibiotic gradient strips (0.016/4 – 256/4 µg/mL) following manufacturer's recommendation and interpreted according to EUCAST breakpoints[29]. Isolates that presented borderline MICs (8 µg/mL) were confirmed by broth microdilution, according to ISO 20776-1[28] and interpreted based on EUCAST[29]. The tested range of ceftazidime (Sigma-Aldrich) concentration was 0.5 to 256 µg/mL, with a fixed concentration of avibactam (ChemScene) of 4 µg/mL.

## RESULTS<sub1>

*Enterobacterales* included in the study were recovered from clinical specimens (n = 209; 87.8%) and from surveillance cultures (rectal swabs, n = 29; 12.2%). Clinical specimens were mainly blood (n = 86; 41.1%), urine (n = 68; 32.5%) and tracheal aspirate (n = 29; 13.9%). Isolates were identified as *K. pneumoniae* (n = 217; 91.2%), *Serratia marcescens* (n = 13; 5.5%), *Enterobacter* spp. (n = 5; 2.1%), *Escherichia coli* (n = 1; 0.4%) and *Klebsiella oxytoca* (n = 2; 0.8%). All isolates were resistant to meropenem and presented positive results for $bla_{KPC}$. None isolates presented MBL genes. All these results were detailed in supplementary table 1.

CAZ-AVI MICs ranged from 0.25 to 8 µg/mL. MIC50 and MIC90 were 1 and 2 µg/mL, respectively. We did not observe resistance to this compound (Table 1). However, seven isolates presented borderline MICs of 8 µg/mL, which was confirmed by broth microdilution.

Table 1: Susceptibility profile of KPC-producing *Enterobacterales* to polymyxin b and ceftazidime-avibactam.

| Hospital | ID | Material | MIC polymyxin B (µg/mL) | MIC CAZ-AVI (µg/mL) | n |
|---|---|---|---|---|---|
| A | *Enterobacter cloacae* | Blood culture | 0.5 | 1 | 1 |
| A | *Enterobacter cloacae* | Abdominal fluid | 0.5 | 0.5 | 1 |
| A | *Enterobacter cloacae* | Tracheal aspirate | 2 | 4 | 1 |
| A | *Klebsiella oxytoca* | Rectal swab | 1 | 1 | 1 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Tracheal aspirate | 0.25 | 1 | 2 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Tracheal aspirate | 0.25 | 2 | 1 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Sputum | 0.25 | 1 | 1 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Blood culture | 0.25 | 1 | 2 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Blood culture | 0.25 | 4 | 1 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Peripancreatic secretion | 0.25 | 1 | 1 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Rectal swab | 0.25 | 1 | 1 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Rectal swab | 0.25 | 2 | 1 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Urine | 0.25 | 0.5 | 2 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Urine | 0.25 | 1 | 3 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Urine | 0.25 | 2 | 2 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Tracheal aspirate | 0.5 | 2 | 3 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Tracheal aspirate | 0.5 | 1 | 1 |

Continue...

Table 1: Continuation

| Hospital | ID | Material | MIC polymyxin B (µg/mL) | MIC CAZ-AVI (µg/mL) | n |
|---|---|---|---|---|---|
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Sputum | 0.5 | 1 | 1 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Sputum | 0.5 | 4 | 1 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Blood culture | 0.5 | 0.5 | 1 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Blood culture | 0.5 | 0.5 | 1 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Blood culture | 0.5 | 2 | 6 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Blood culture | 0.5 | 4 | 3 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Abdominal fluid | 0.5 | 2 | 1 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Rectal swab | 0.5 | 1 | 2 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Urine | 0.5 | 1 | 3 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Tracheal aspirate | 1 | 4 | 1 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Sputum | 1 | 2 | 1 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Blood culture | 1 | 4 | 2 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Urine | 1 | 0.5 | 1 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Tracheal aspirate | 2 | 0.5 | 1 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Tracheal aspirate | 2 | 2 | 1 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Sputum | 2 | 1 | 1 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Blood culture | 2 | 2 | 1 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Tracheal aspirate | 4 | 1 | 1 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Sputum | 4 | 2 | 1 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Blood culture | 4 | 1 | 1 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Blood culture | 4 | 4 | 2 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Urine | 4 | 2 | 3 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Tracheal aspirate | 8 | 1 | 1 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Tracheal aspirate | 8 | 2 | 1 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Blood culture | 8 | 1 | 2 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Blood culture | 8 | 2 | 1 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Rectal swab | 8 | 1 | 1 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Urine | 8 | 1 | 4 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Urine | 8 | 2 | 2 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Tracheal aspirate | 16 | 4 | 3 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Sputum | 16 | 2 | 3 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Sputum | 16 | 4 | 2 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Blood culture | 16 | 2 | 2 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Blood culture | 16 | 0.5 | 1 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Blood culture | 16 | 8 | 1 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Bronchoalveolar lavage | 16 | 0.5 | 1 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Rectal swab | 16 | 0.5 | 1 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Rectal swab | 16 | 2 | 1 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Urine | 16 | 0.25 | 1 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Urine | 16 | 2 | 1 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Urine | 16 | 4 | 3 |

Continue...

Table 1: Continuation

| Hospital | ID | Material | MIC polymyxin B (µg/mL) | MIC CAZ-AVI (µg/mL) | n |
|---|---|---|---|---|---|
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Tracheal aspirate | 32 | 2 | 3 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Tracheal aspirate | 32 | 4 | 4 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Blood culture | 32 | 2 | 3 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Blood culture | 32 | 1 | 1 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Blood culture | 32 | 8 | 2 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Blood culture | 32 | 4 | 5 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Rectal swab | 32 | 4 | 1 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Urine | 32 | 0.25 | 1 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Urine | 32 | 1 | 3 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Urine | 32 | 2 | 7 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Urine | 32 | 4 | 1 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Urine | 32 | 8 | 1 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Tracheal aspirate | 64 | 2 | 1 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Tracheal aspirate | 64 | 4 | 2 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Blood culture | 64 | 4 | 5 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Blood culture | 64 | 8 | 1 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Blood culture | 64 | 2 | 1 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Urine | 64 | 1 | 1 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Urine | 64 | 2 | 1 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Urine | 64 | 4 | 2 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Tracheal aspirate | > 64 | 2 | 1 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Tracheal aspirate | > 64 | 4 | 1 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Fascia | > 64 | 1 | 1 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Blood culture | > 64 | 1 | 1 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Blood culture | > 64 | 8 | 1 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Blood culture | > 64 | 4 | 2 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Urine | > 64 | 0.25 | 1 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Urine | > 64 | 0.5 | 1 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Urine | > 64 | 1 | 6 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Urine | > 64 | 2 | 2 |
| A | *Klebsiella pneumoniae* | Urine | > 64 | 4 | 1 |
| A | *Serratia marcescens* | Blood culture | > 64 | 2 | 4 |
| A | *Serratia marcescens* | Blood culture | > 64 | 4 | 1 |
| A | *Serratia marcescens* | Rectal swab | > 64 | 4 | 1 |
| B | *Enterobacter hormaechei* | Blood culture | 0.25 | 1 | 1 |
| B | *Enterobacter* sp. | Blood culture | > 64 | 2 | 1 |
| B | *Escherichia coli* | Blood culture | > 64 | 2 | 1 |
| B | *Klebsiella oxytoca* | Blood culture | 1 | 0.25 | 1 |
| B | *Klebsiella pneumoniae* | Blood culture | 0.25 | 1 | 1 |
| B | *Klebsiella pneumoniae* | Blood culture | 0.25 | 2 | 1 |

Continue...

Table 1: Continuation

| Hospital | ID | Material | MIC polymyxin B (µg/mL) | MIC CAZ-AVI (µg/mL) | n |
|---|---|---|---|---|---|
| B | *Klebsiella pneumoniae* | Blood culture | 0.25 | 1 | 1 |
| B | *Klebsiella pneumoniae* | Urine | 0.25 | 0 | 2 |
| B | *Klebsiella pneumoniae* | Urine | 0.25 | 1 | 3 |
| B | *Klebsiella pneumoniae* | Urine | 0.25 | 2 | 1 |
| B | *Klebsiella pneumoniae* | Blood culture | 0.5 | 1 | 3 |
| B | *Klebsiella pneumoniae* | Blood culture | 0.5 | 2 | 3 |
| B | *Klebsiella pneumoniae* | Rectal swab | 0.5 | 1 | 1 |
| B | *Klebsiella pneumoniae* | Rectal swab | 0.5 | 2 | 4 |
| B | *Klebsiella pneumoniae* | Urine | 0.5 | 4 | 1 |
| B | *Klebsiella pneumoniae* | Urine | 0.5 | 1 | 1 |
| B | *Klebsiella pneumoniae* | Urine | 0.5 | 0 | 1 |
| B | *Klebsiella pneumoniae* | Spine | 1 | 1 | 1 |
| B | *Klebsiella pneumoniae* | Blood culture | 1 | 2 | 1 |
| B | *Klebsiella pneumoniae* | Urine | 1 | 2 | 1 |
| B | *Klebsiella pneumoniae* | Blood culture | 2 | 2 | 2 |
| B | *Klebsiella pneumoniae* | Blood culture | 2 | 4 | 2 |
| B | *Klebsiella pneumoniae* | Skin | 2 | 1 | 1 |
| B | *Klebsiella pneumoniae* | Rectal swab | 2 | 1 | 1 |
| B | *Klebsiella pneumoniae* | Rectal swab | 2 | 2 | 2 |
| B | *Klebsiella pneumoniae* | Urine | 2 | 1 | 1 |
| B | *Klebsiella pneumoniae* | Skin | 2 | 4 | 1 |
| B | *Klebsiella pneumoniae* | Urine | 4 | 8 | 1 |
| B | *Klebsiella pneumoniae* | Rectal swab | 8 | 2 | 1 |
| B | *Klebsiella pneumoniae* | Blood culture | 16 | 1 | 1 |
| B | *Klebsiella pneumoniae* | Blood culture | 16 | 2 | 1 |
| B | *Klebsiella pneumoniae* | Rectal swab | 16 | 1 | 1 |
| B | *Klebsiella pneumoniae* | Sputum | 32 | 1 | 1 |
| B | *Klebsiella pneumoniae* | Blood culture | 32 | 1 | 1 |
| B | *Klebsiella pneumoniae* | Blood culture | 32 | 4 | 1 |
| B | *Klebsiella pneumoniae* | Rectal swab | 32 | 2 | 1 |
| B | *Klebsiella pneumoniae* | Rectal swab | 32 | 1 | 2 |
| B | *Klebsiella pneumoniae* | Urine | 64 | 2 | 1 |
| B | *Klebsiella pneumoniae* | Bronchoalveolar lavage | > 64 | 1 | 1 |
| B | *Klebsiella pneumoniae* | Rectal swab | > 64 | 1 | 1 |
| B | *Klebsiella pneumoniae* | Rectal swab | > 64 | 1 | 1 |
| B | *Klebsiella pneumoniae* | Urine | > 64 | 2 | 1 |
| B | *Klebsiella pneumoniae* | Sputum | ≤ 0.125 | 1 | 1 |
| B | *Klebsiella pneumoniae* | Sputum | ≤ 0.125 | 2 | 1 |
| B | *Klebsiella pneumoniae* | Blood culture | ≤ 0.125 | 2 | 2 |
| B | *Klebsiella pneumoniae* | Blood culture | ≤ 0.125 | 1 | 1 |
| B | *Klebsiella pneumoniae* | Abdominal fluid | ≤ 0.125 | 2 | 1 |

Continue...

Table 1: Continuation

| Hospital | ID | Material | MIC polymyxin B (µg/mL) | MIC CAZ-AVI (µg/mL) | n |
|---|---|---|---|---|---|
| B | *Klebsiella pneumoniae* | Abdominal fluid | ≤ 0.125 | 1 | 1 |
| B | *Klebsiella pneumoniae* | Rectal swab | ≤ 0.125 | 1 | 4 |
| B | *Klebsiella pneumoniae* | Urine | ≤ 0.125 | 2 | 1 |
| B | *Serratia marcescens* | Blood culture | > 64 | 1 | 5 |
| B | *Serratia marcescens* | Sputum | > 64 | 1 | 1 |
| B | *Serratia marcescens* | Blood culture | > 64 | 2 | 1 |

Polymyxin B MICs ranged from ≤ 0.125 to > 64 µg/mL (Table 1). MIC50 and MIC90 were 4 and 8 µg/mL, respectively. Polymyxin B resistant bacteria did not present higher CAZ-AVI MICs in general. Mean CAZ-AVI MIC for polymyxin B in susceptible isolates was 2 µg/mL, as well as for resistant isolates. However, isolates that presented borderline CAZ-AVI MICs (8 µg/mL) had polymyxin MICs ranging from 4 to > 64 µg/mL.

## DISCUSSION

We evaluated susceptibility of 238 CRE to CAZ-AVI in order to monitor the activity of this combination of antibiotics. *K. pneumoniae* was the predominant specie in this study. None of the KPC-producers that we evaluated were resistant to CAZ-AVI, similarly to what was found by other authors worldwide and in Brazil[32-34].

A study performed in Poland evaluated *bla*$_{KPC}$-positive isolates recovered from various clinical specimens between 2012-2016 and found 100% susceptibility for CAZ-AVI[34]. Results of the China Antimicrobial Surveillance Network (CHINET) in 2017 demonstrated 94.6% of CAZ-AVI susceptibility among all *Enterobacterales* tested, with MICs ranging from ≤ 0.125 to > 32 µg/mL[35]. Zou et al. found 70.68% of isolates susceptible to CAZ-AVI in CRE recovered from patients with bacteremia between 2016 and 2018, and resistant isolates had MICs ranging from 8 up to 64 µg/mL[36].

A study performed in Brazil with several species of *Enterobacterales* showed almost 100% susceptibility to CAZ-AVI among 387 isolates with unknown carbapenemase and 30 selected *bla*$_{KPC}$-positive. *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri, Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *E. coli*, *K. oxytoca*, *K. pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis* and *Proteus vulgaris* were evaluated and were fully susceptible to CAZ-AVI. However, *K. pneumoniae* harboring *bla*$_{KPC}$, *Providencia stuartii*, *S. marcescens* and *Pseudomonas aeruginosa* were highly susceptible to CAZ-AVI, although with a variable percentage of susceptibility to this drug: 96.7%, 95.5%, 96.2% and 84%, respectively[33].

The International Network for Optimal Resistance Monitoring (INFORM) surveillance program published a study demonstrating that meropenem-non-susceptible *Enterobacterales* (n = 1460) from around the world, collected between 2015 and 2017, identified as carbapenemase-positive (MBL genes or serino-β-lactamases), were highly susceptible to CAZ-AVI (99.8%)[35].

Studies with isolates producing β-lactamases other than KPC have shown similar results. Viala et al., from France, found 97% (60/62) of susceptibility to CAZ-AVI among *Enterobacterale*s. Two resistant *K. pneumoniae* isolates produced NDM-carbapenemase and extended-spectrum β-lactamase (ESBL). Furthermore, 96% (26/27) of OXA-48-producing isolates were susceptible to CAZ-AVI[37]. Viaggi et al. observed 100% of susceptibility to CAZ-AVI in ESBL producers from Italy[38] and in the US, Castanheira et al. had similar results[39].

In some studies, KPC mutations causing CAZ-AVI resistance decreased meropenem MICs and some strains became even susceptible to meropenem. Raisanen et al.[21] and Hemarajata and Humphries[22] demonstrated this meropenem MICs reduction in *K. pneumoniae* carrying KPC gene, while Castanheira et al.[19] presented same findings with *C. freundii* harboring *bla*$_{KPC}$. We did not observe reduced meropenem MICs when comparing the CAZ-AVI borderline MICs isolates with other isolates.

As ceftazidime-avibactam was recently approved in Brazil for clinical usage, surveillance studies such ours are vital to, eventually, detect resistance phenotypes or even trends of increasing MICs, which may precede occurrence of full resistance. Because KPC is endemic in Brazil, it is expected that CAZ-AVI usage will be widespread in many health institutions, reinforcing the need for this kind of surveillance studies.

## REFERENCES


1. Barnes MD, Winkler ML, Taracila MA, Page MG, Desarbre E, Kreiswirth BN, et al. *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-2 (KPC-2), substitutions at Ambler position Asp179, and resistance to Ceftazidime-Avibactam: unique antibiotic-resistant phenotypes emerge from β-Lactamase protein engineering. *mBio*. 2017;8(5):e00528-17.

2. Wright H, Bonomo RA, Paterson DL. New agents for the treatment of infections with Gram-negative bacteria: restoring the miracle or false dawn? *Clin Microbiol Infect*. 2017;23:704-12.

3. Villegas MV, Jiménez A, Esparza G, Appel TM. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: a diagnostic, epidemiological and therapeutic challenge. *Infectio*. 2019;23:388.

4. World Health Organization. Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter baumannii*, and *Pseudomonas aeruginosa* in health care facilities. Geneva: WHO; 2017.

5. Magiorakos AP, Burns K, Rodríguez Baño J, Borg M, Daikos G, Dumpis U, et al. Infection prevention and control measures and tools for the prevention of entry of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* into healthcare settings: guidance from the European Centre for Disease Prevention and Control. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2017;6(1):113.

6. Tängdén T, Giske CG. Global dissemination of extensively drug-resistant carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: clinical perspectives on detection, treatment and infection control. *J Intern Med*. 2015;277:501-12.

7. Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, Schwaber MJ, Daikos GL, Cormican M, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(9):785-96.

8. Logan LK, Weinstein RA. The epidemiology of Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: the impact and evolution of a global menace. *J Infect Dis*. 2017;215:S28-36.

9. Bush K, Bradford PA. Epidemiology of β-Lactamase-producing pathogens. *Clin Microbiol Rev*. 2020;33:e00047-19.

10. Chen LF, Anderson DJ, Paterson DL. Overview of the epidemiology and the threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPC) resistance. *Infect Drug Resist*. 2012;5:133-41.

11. Yu Z, Qin W, Lin J, Fang S, Qiu J. Antibacterial mechanisms of polymyxin and bacterial resistance. *BioMed Res Int*. 2015;2015:679109.

12. Ho S, Nguyen L, Trinh T, MacDougall C. Recognizing and overcoming resistance to new beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations. *Curr Infect Dis Rep*. 2019;21:39.

13. Food and Drug Administration (US). *Drug Approval Package: AVYCAZ (ceftazidime-avibactam) Injection* [Internet]. Silver Spring: FDA; 2015 [cited 2019 Set 4]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/.

14. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 1.635/2018. Diário Oficial da União. 2018 Jun 25;1:34.

15. Food and Drug Administration (US). *Avycaz clinical pharmacology and biopharmaceutics review(s)*. Silver Spring: FDA; 2015 [cited 2019 Oct 4]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/.

16. Pogue JM, Bonomo RA, Kaye KS. Ceftazidime/Avibactam, Meropenem/Vaborbactam, or both? Clinical and formulary considerations. *Clin Infect Dis*. 2019;68:519-24.

17. Bradley N, Lee Y. Practical implications of new antibiotic agents for the treatment of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. *Microbiol Insights*. 2019;12:117863611984036.

18. Zhang P, Shi Q, Hu H, Hong B, Wu X, Du X, et al. Emergence of ceftazidime/avibactam resistance in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in China. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26:124.e1-124.e4.

19. Castanheira M, Arends SJR, Davis AP, Woosley LN, Bhalodi AA, MacVane SH. Analyses of a ceftazidime-avibactam-resistant *Citrobacter freundii* isolate carrying *bla* $_{KPC-2}$ reveals a heterogenous population and reversible genotype. *mSphere*. 2018;3(5):e00408-18.

20. Galani I, Antoniadou A, Karaiskos I, Kontopoulou K, Giamarellou H, Souli M. Genomic characterization of a KPC-23-producing *Klebsiella pneumoniae* ST258 clinical isolate resistant to ceftazidime-avibactam. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25:763.e5-763.e8.

21. Räisänen K, Koivula I, Ilmavirta H, Puranen S, Kallonen T, Lyytikäinen O, et al. Emergence of ceftazidime-avibactam-resistant *Klebsiella pneumoniae* during treatment, Finland, December 2018. *Eurosurveillance*. 2019;24(19):1900256.

22. Hemarajata P, Humphries RM. Ceftazidime/avibactam resistance associated with L169P mutation in the omega loop of KPC-2. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74:1241-3.

23. Venditti C, Nisii C, D'Arezzo S, Vulcano A, Capone A, Antonini M, et al. Molecular and phenotypical characterization of two cases of antibiotic-driven ceftazidime-avibactam resistance in bla$_{KPC-3}$-harboring *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Drug Resist*. 2019;12:1935-40.

24. Munoz-Price LS, Reeme AE, Buchan BW, Mettus RT, Mustapha MM, Van Tyne D, et al. Patient-to-patient transmission of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase variants with reduced Ceftazidime-Avibactam susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63:e00955-19.

25. Göttig S, Frank D, Mungo E, Nolte A, Hogardt M, Besier S, et al. Emergence of ceftazidime/avibactam resistance in KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* in vivo. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74:3211-6.

26. Mueller L, Masseron A, Prod'Hom G, Galperine T, Greub G, Poirel L, et al. Phenotypic, biochemical and genetic analysis of KPC-41, a KPC-3 variant conferring resistance to ceftazidime-avibactam and exhibiting reduced carbapenemase activity. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(12):01111-19.

27. Wang Y, Wang J, Wang R, Cai Y. Resistance to ceftazidime–avibactam and underlying mechanisms. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020;22:18-27.

28. International Organization for Standardization. *Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems – susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices – Part 1: Broth micro-dilution reference method for testing the in vitro activity of antimicrobial agents against rapidly growing aerobic bacteria involved in infectious diseases*. Geneva: ISO;2019.

29. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. *Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters*. Version11.0. Växjö: EUCAST; 2021.

30. Monteiro J, Widen RH, Pignatari ACC, Kubasek C, Silbert S. Rapid detection of carbapenemase genes by multiplex real-time PCR. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:906-9.

31. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Recommendations for MIC determination of colistin (polymyxin E) as recommended by the joint CLSI-EUCAST polymyxin breakpoints working group*. Basel: ESCMID; 2016.

32. Ojdana D, Gutowska A, Sacha P, Majewski P, Wieczorek P, Tryniszewska E. Activity of ceftazidime-avibactam alone and in combination with Ertapenem, Fosfomycin, and Tigecycline against carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Microb Drug Resist*. 2019;25:1357-64.

33. Rossi F, Cury AP, Franco MRG, Testa R, Nichols WW. The in vitro activity of ceftazidime–avibactam against 417 Gram-negative bacilli collected in 2014 and 2015 at a teaching hospital in São Paulo, Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2017;21:569-73.

34. Yin D, Wu S, Yang Y, Shi Q, Dong D, Zhu D, et al. Results from the China Antimicrobial Surveillance Network (CHINET) in 2017 of the *in vitro* activities of ceftazidime-avibactam and ceftolozane-tazobactam against clinical isolates of *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63:e02431-18.

35. Spiliopoulou I, Kazmierczak K, Stone GG. In vitro activity of ceftazidime/avibactam against isolates of carbapenem-non-susceptible Enterobacteriaceae collected during the INFORM global surveillance programme (2015–17). *J Antimicrob Chemother*. 2019;75(2):384-91.

36. Zou H, Xiong SJ, Lin QX, Wu ML, Niu SQ, Huang SF. CP-CRE/non-CP-CRE stratification and CRE resistance mechanism determination help in better managing CRE bacteremia using ceftazidime-avibactam and aztreonam-avibactam. *Infect Drug Resist*. 2019;12:3017-27.

37. Viala B, Zaidi FZ, Bastide M, Dumont Y, Le Moing V, Jean-Pierre H, et al. Assessment of the *in vitro* activities of Ceftolozane/Tazobactam and ceftazidime/avibactam in a collection of beta-lactam-resistant *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates at Montpellier University Hospital, France. *Microb Drug Resist*. 2019;25:1325-9.

38. Viaggi V, Pini B, Tonolo S, Luzzaro F, Principe L. *In vitro* activity of ceftazidime/avibactam against clinical isolates of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* in Italy. *J Chemother*. 2019;31:195-201.

39. Castanheira M, Doyle TB, Mendes RE, Sader HS. Comparative activities of ceftazidime-avibactam and ceftolozane-tazobactam against *Enterobacteriaceae* isolates producing extended-spectrum β-lactamases from U.S. hospitals. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63:e00160-19.

*Received: Nov 15, 2022*
*Accepted: June 15,2023*

https://doi.org/10.22491/2357-9730.131668

# Evaluation of multiple doses of tranexamic acid on blood loss in total knee arthroplasty

Victor Elias Titonelli[1], Douglas Mello Pavão[1], Pedro Purita Paes Leme[1], Renan Teixeira Lobo[1], Rodrigo Sattamini Pires e Albuquerque[1,2], Eduardo Branco de Sousa[1]

Clin Biomed Res. 2023;43(3):318-321

1 Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2 Universidade Federal Fluminense. Niterói, RJ, Brasil.

Corresponding author:
Eduardo Branco de Sousa
eduardobranco.joelho@gmail.com
Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia
Avenida Brasil, 500
20940-070, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

## ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the efficacy of multiple doses of tranexamic acid (TXA) in blood loss in patients undergoing total knee arthroplasty (TKA). Seven patients of both genders over 50 years old undergoingTKA, who received 15 mg/kg intravenous (IV) TXA 30 minutes before the surgical incision and another 3 doses thereafter were included in this report. Blood loss analysis included blood loss at the drain, hemoglobin loss, and estimated blood loss. Statistical analysis was performed. There was a significant hemoglobin drop after 48 hours, compared to preoperative. Mean blood loss assessed by drain was 20.0 ± 25.17 mL after 24 h. Estimated blood loss was higher after 48 hours compared to 24 hours. No complications were reported in this sample, and no patient received transfusions. The use of TXA in multiple doses did not prevent the drop in postoperative hemoglobin levels and did not correlate with increased complications.

***Keywords:*** *Blood loss; Surgical; Arthroplasty; Replacement; Knee; Osteoarthritis; Knee; Tranexamic acid*

## INTRODUCTION

Total knee arthroplasty (TKA) is one of the treatment options in advanced osteoarthritis, presenting around 85% of good results, and low failure rates over time. Despite being an effective form of treatment, it may be related to several complications, such as infection, thrombosis, and hemorrhage[1].

TKA blood loss is a major concern due to its potential clinical complications[2,3] often reaching the range of 900-2000 mL[4,5]. Among the options for reducing intraoperative bleeding in TKA, TXA is considered a low-cost alternative and has been shown to be effective and safe, reducing the number of blood transfusions, the length of hospital stay and, therefore, decreasing surgical expenses[6], besides showing no relation to the increase in thromboembolic event rates[7].

Some studies have suggested that multiple TXA doses could be more effective than a single dose, although the optimal dosage has not yet been determined[8-10]. The goal of this study was to evaluate the efficacy of multiple intravenous doses of TXA blood loss reduction in patients undergoing cemented primary TKA.

## METHODS

Seven patients of both genders over 50 years old undergoing cemented TKA, who received 15 mg/kg intravenous (IV) TXA 30 minutes before the surgical incision and another 3 doses thereafter, every 8h (total of 4 doses in 24h), were included in this report. Patients with major deformities, coagulopathies and inflammatory osteoarthritis were excluded. The study was approved by the Institutional Ethics Board (CAAE 66169717.0.0000.5273).

All the selected patients underwent the same standard surgical technique (transquadricipital approach and cemented unilateral primary TKA with posterior stabilization) with the implant ACS Knee System (Implantcast®, Hamburg, Germany). Surgical procedure was performed using a pneumatic tourniquet inflated 125mmHg above the systolic pressure and deflated


ISSN 2357-9730
CC BY

shortly after cementation. Then hemostasis was reviewed. A single 4.8-mm intra-articular Hemovac (Zimmer Biomet, Warsaw, IN, USA) drain with negative suction was used in all the patients and was maintained for 24 hours. Thromboembolic events were prevented in all the patients through a single daily subcutaneous dose of 40 mg of low molecular weight heparin; this treatment was initiated 12 to 24 hours after the end of the procedure and was maintained for 15 days.

The following parameters were considered for blood loss analysis: blood volume, blood loss at the drain, hemoglobin loss, and estimated blood loss. The blood volume of each patient was determined according to the Nadler formula[11]. The drained blood loss volume was determined by the blood volume (mL) collected by negative suction through the Hemovac drain within 24 hours after the procedure.

Hemoglobin (Hb) loss after 24 hours was calculated using the formula:

*Lost Hb = [Hb at admission − Hb at discharge (24h)] + transfused Hb*

Where:
Lost Hb = total hemoglobin (g/dL) loss after the procedure
Hb at admission = Hb (g/dL) × estimated blood volume/100
Hb at discharge = Hb (g/dL) × estimated blood volume/100

Transfused Hb = total hemoglobin (g/dL) amount transfused through packed red blood cell transfusion. Each blood bag from the institution and state blood bank contains a mean hemoglobin concentration of 60 g/bag (0.6 g/dL).

Hemoglobin loss after 48 hours was calculated with the following formula:

*Lost Hb = [Hb at admission − Hb at discharge (48h)] + transfused Hb*

Estimated blood loss (mL) after 24 hours was calculated by the following formula:

*Blood loss = estimated blood volume × lost Hb (24h)/ Hb at admission*

Estimated blood loss (mL) after 48 hours was calculated by the following formula:

*Blood Loss = estimated blood volume × lost Hb (48h)/ Hb at admission*

Data from all the patients who received blood transfusions and the number of blood components bags used in each one of them was recorded. Complications, such as wound healing problems, deep venous thrombosis, and superficial or deep infection, were recorded if identified.

The results were presented with the corresponding standard deviation (SD) of the mean. A one-way ANOVA with Bonferroni post-hoc analysis was used for analysis of hemoglobin loss after 24h and 48h. Mean blood loss after 24 and 48 hours was compared by Student´s t-test. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant in all the analyses.

## RESULTS

Demographic data of the patients included is described in Table 1.

Table 1: Demographic profile of the patients included in the study (n = 7).

| Variables | Mean ± SD |
|---|---|
| Age (years) | 67.43 ± 6.65 |
| Weight (kg) | 83.29 ± 22.84 |
| Height (m) | 1.6 ± 0.13 |
| BMI (kg/m$^2$) | 32.8 ± 9.16 |
| Estimated Blood Volume (L) | 4.41 ± 0.91 |
| Hb Pre (g/dL) | 13.77 ± 0.77 |
| Visible blood loss (mL) | 20.0 ± 25.17 |
| Tourniquet time (min) | 108.7 ± 21.29 |
| Hospitalization (days) | 3.42 ± 0.78 |

SD: Standard deviation; n: Number of patients included in the sample; kg: Kilograms; m: Meters; Hb: Hemoglobin; g/dL: Grams per deciliter; min: Minutes; L: Liter.

There was a significant hemoglobin drop after 48 hours (10.49 ± 0.75 g/dL), but not after 24 hours (11.98 ± 1.82 g/dL), compared to preoperative (13.37 ± 0.77 g/dL) levels ($p$ = 0.013 (Figure 1). Mean blood loss assessed by drain after 24 hours was 20.0 ± 25.17 mL.

Estimated blood loss was significantly higher after 48 hours compared to 24 hours (48h: (127.5 ± 32.16 mL vs. 24h: 57.69 ± 66.74 mL; $p$ = 0.02) (Figure 2).

There were no complications reported by patients in this sample, and none received blood transfusions.

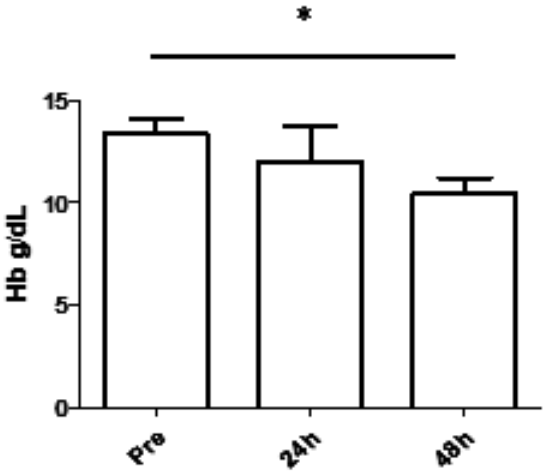



Figure 1: Hemoglobin loss at 24 and 48 hours. Hemoglobin loss was significant after 48 hours compared to preoperative levels ($p$ = 0.0013).

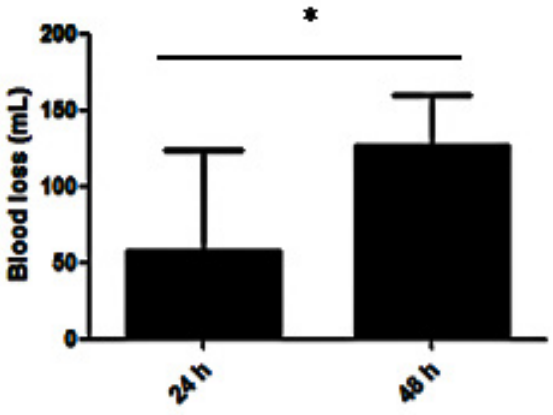



Figure 2: Estimated blood loss at 24 and 48 hours. Estimated blood loss was significant higher after 48 hours compared to 24 hours after surgery ($p$ = 0.02).

## DISCUSSION

Blood losses after TKA represent a major concern for the orthopedic surgeon, since it may lead to significant clinical complications as hemorrhage, infection, and thromboembolic events. Hence, TXA has emerged as a useful tool in the management of TKA bleeding. This study intended to evaluate the effect of multiple intravenous TXA doses in patients undergoing cemented primary TKA.

Regarding the postoperative hemoglobin drop at 24 and 48h, we observed that the use of tranexamic acid was not effective in preventing significant hemoglobin loss after 48 hours. Besides, estimated blood loss was also higher after 48 hours of surgery. On the other hand, there were no complications and none of the patients needed blood transfusion.

Zhang et al.[10] observed an occult blood loss and mean hemoglobin drop in patients who received multiple dose group of TXA, totalizing 6g in 24h, which were significantly lower compared to the single and to the control group. Unlike our study, they did not use pneumatic tourniquet or joint aspiration drain.

Xie et al.[8] found a significant reduction in blood loss measured by both occult loss and drop in hemoglobin levels receiving three doses of TXA compared to the group with two doses and even lower than the group receiving only one preoperative dose. Moreover, they also did not use an intraoperative pneumatic tourniquet, but all patients received 1 g topical TXA in the surgical site.

In a recent study, Lei et al.[9] found a significant reduction in blood loss in 159 patients undergoing TKA receiving up to four doses of TXA, with a tendency

to decrease also with a fifth dose. The authors advocated the use of a five-dose TXA regimen with the possibility of a sixth dose if fibrinolysis continues. All surgeries were performed without tourniquet and without drain and all patients received 1 g topical TXA in the surgical site.

In the present study, all patients used tourniquet. We know that the use of the tourniquet may be correlated with greater postoperative bleeding compared to surgeries without its use, despite reducing intraoperative losses. This is due to the tissue aggression that causes locally and by the release of several inflammatory cytokines in ischemia-reperfusion syndrome[12,13].

We conclude that the use of TXA in multiple doses, used in TKA performed with pneumatic ischemia and revision of hemostasis before closure of the surgical wound, did not prevent the drop in postoperative hemoglobin levels. The use of multiple doses did not correlate with increased thromboembolic complications. Based on these findings we believe a prospective study comparing single and multiple TXA doses should be performed.

### *Conflicts of interest*

The authors declare that they have no conflict of interest.

## REFERENCES


1. Kim K. Blood Management in total knee arthroplasty: updates and debates. *Knee Surg Relat Res*. 2016;28(3):177-8.
2. Park JH, Rasouli MR, Mortazavi J, Tokarski AT, Maltenfort MG, Parvizi J. Predictors of perioperative blood loss in total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2013;95(9):1777-83.
3. Prasad N, Padmanabhan V, Mullaji A. Blood loss in total knee arthroplasty: an analysis of risk factors. *Int Orthop*. 2007;31(1):39-44.
4. Li J, Li HB, Zhai XC, Qin-Lei, Jiang XQ, Zhang ZH. Topical use of topical fibrin sealant can reduce the need for transfusion, total blood loss and the volume of drainage in total knee and hip arthroplasty: A systematic review and meta-analysis of 1489 patients. *Int J Surg*. 2016;36(Pt A):127-37.
5. Gao F, Ma J, Sun W, Guo W, Li Z, Wang W. Topical fibrin sealant versus intravenous tranexamic acid for reducing blood loss following total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2016;32(1):31-7.
6. Liu D, Dan M, Martos SM, Beller E. Blood management strategies in total knee arthroplasty. *Knee Surg Relat Res*. 2016;28(3):179-87.
7. Newman C, Tran P, McGregor S, Bramley D. Patient blood management strategies in total hip and knee arthroplasty. *Curr Orthop Pract*. 2017:29(1):31-6.
8. Xie J, Ma J, Yao H, Yue C, Pei F. Multiple boluses of intravenous tranexamic acid to reduce hidden blood loss after primary total knee arthroplasty without tourniquet: a randomized clinical trial. *J Arthroplasty*. 2016;31(11):2458-64.
9. Lei Y, Xie J, Xu B, Xie X, Huang Q, Pei F. The efficacy and safety of multiple-dose intravenous tranexamic acid on blood loss following total knee arthroplasty: a randomized controlled trial. *Int Orthop*. 2017;41(10):2053-9.
10. Zhang YM, Yang B, Sun XD, Zhang Z. Combined intravenous and intra-articular tranexamic acid administration in total knee arthroplasty for preventing blood loss and hyperfibrinolysis: a randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(7):e14458.
11. Nadler SB, Hidalgo JH, Bloch T. Prediction of blood volume in normal human adults. *Surgery*. 1962;51(2):224-32.
12. Olivecrona C, Ponzer S, Hamberg P, Blomfeldt R. Lower tourniquet cuff pressure reduces postoperative wound complications after total knee arthroplasty: a randomized controlled study of 164 patients. *J Bone Joint Surg Am*. 2012;94(24):2216-21.
13. Zhou K, Ling T, Wang H, Zhou Z, Shen B, Yang J, et al. Influence of tourniquet use in primary total knee arthroplasty with drainage: a prospective randomized controlled trial. *J Orthop Surg Res*. 2017;12(1):172.


*Received: April 10, 2023*
*Accepted: Aug 21, 23*

https://doi.org/10.22491/2357-9730.128391

# Síndrome do trato iliotibial proximal: relato de caso diagnosticado pela ultrassonografia

## *Proximal iliotibial tract syndrome – case report diagnosed by ultrasonography*

Pedro Henrique de Oliveira Alvarenga[1], Élcio Roberto Duarte[2], Márcio Luís Duarte[3]

Clin Biomed Res. 2023;43(3):322-325

1 Universidade São Judas. Santos, SP, Brasil.

2 Setor de Radiologia, Centro Radiológico e Especialidades Médicas São Gabriel. Praia Grande, SP, Brasil.

3 Universidade de Ribeirão Preto Campus Guarujá. Guarujá, SP, Brasil.

Autor correspondente:
Márcio Luís Duarte
marcioluisduarte@gmail.com
Setor de Radiologia, Centro Radiológico e Especialidades Médicas São Gabriel
Rua Mihailo Lukich Michel, 94
11701-370, Praia Grande, SP, Brasil.

## RESUMO

O trato iliotibial corresponde a uma bainha fibrosa longitudinal localizada ao longo da região lateral da coxa e serve como uma importante estrutura envolvida no movimento dos membros inferiores. A síndrome do trato iliotibial proximal é pouco relatada na literatura médica, mas é uma condição que ocorre mais frequentemente em corredoras, obesas e idosas, podendo levar a limitação da movimentação da paciente. Estudos biomecânicos apontam que uma maior relação entre largura da pelve e o comprimento do fêmur, que ocorre em mulheres, provoca uma maior adução do quadril, gerando uma sobrecarga na musculatura lateral a fim de manter o equilíbrio da pelve. Relatamos o caso de uma mulher de 46 anos com dor no quadril direito há dois anos, com piora ao andar e ao subir escadas, cuja ultrassonografia demonstra a lesão da inserção proximal do trato iliotibial, diagnosticando a síndrome do trato iliotibial proximal.

**Palavras-chave:** *Síndrome da banda iliotibial; Diagnóstico; Ultrassonografia*

## ABSTRACT

The iliotibial band corresponds to a longitudinal fibrous sheath located along the lateral region of the thigh and serves as an important structure involved in the movement of the lower limbs. Proximal iliotibial band syndrome is rarely reported in the medical literature, but it is a condition that occurs more frequently in runners, obese and elderly women, and can lead to limited patient movement. Biomechanical studies indicate that a greater relationship between the width of the pelvis and the length of the femur, which occurs in women, causes greater hip adduction, generating an overload on the lateral muscles in order to maintain the balance of the pelvis. We report the case of a 46-year-old woman with pain in the right hip for two years, worsening when walking and climbing stairs, whose ultrasound shows the lesion of the proximal insertion of the iliotibial band, diagnosing the syndrome of the proximal iliotibial band.

**Keywords:** *Iliotibial band syndrome; Diagnosis; Ultrasonography*

## INTRODUÇÃO

O trato iliotibial (TIT) ou banda de Maissiat é uma bainha fibrosa longitudinal exclusiva dos seres humanos localizada ao longo da região lateral da coxa e serve como uma importante estrutura envolvida no movimento dos membros inferiores[1]. Sua inserção proximal é na tuberosidade do osso ilíaco e ocorre superficialmente ao tensor da fáscia lata[2,3], e a inserção distal é no tubérculo de Gerdy[4-6], tendo importante função na postura ereta e locomoção bípede[4].

O TIT e seus músculos associados ajudam a estender, abduzir e girar lateralmente o quadril[3]. Também desempenham uma importante função postural, permitindo posição assimétrica, com a tração para cima da inserção inferior do TIT estabilizando o joelho na hiperextensão e criando um suporte rígido[3].

Nosso objetivo é relatar um caso de síndrome da banda iliotibial proximal, doença descrita pela primeira vez por Sher et al. em 2011, diagnosticada pela ultrassonografia.


ISSN 2357-9730
CC BY

## RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino de 46 anos com dor contínua na articulação coxofemoral direita há dois anos. Nega trauma no local dos sintomas e comorbidades. Cirurgia prévia no joelho direito por trauma – acidente de moto. Refere não praticar exercícios físicos. Refere piora ao andar e principalmente ao subir escadas, limitando-a muitas vezes. Apresenta melhora no decúbito dorsal. Informa já ter realizado tratamento medicamentoso com ibuprofeno e tramadol, além de fisioterapia, sem referir melhora significativa. Apresenta índice de massa corpórea de 31,14 $kg/m^2$.

Ao exame físico, não apresenta hematoma ou edema local. Contudo, apresenta dor da palpação da região da tuberosidade ilíaca direita. Refere dor às manobras de extensão, flexão e abdução. Teste de Ober positivo e teste de Ely negativo.

A ultrassonografia do quadril direito apresenta alteração ecotextural e espessamento da inserção do trato TIT na tuberosidade do osso ilíaco, compatível com a Síndrome do TIT proximal (Figura 1). Na ultrassonografia do quadril esquerdo, o TIT apresentava-se normal (Figura 2).

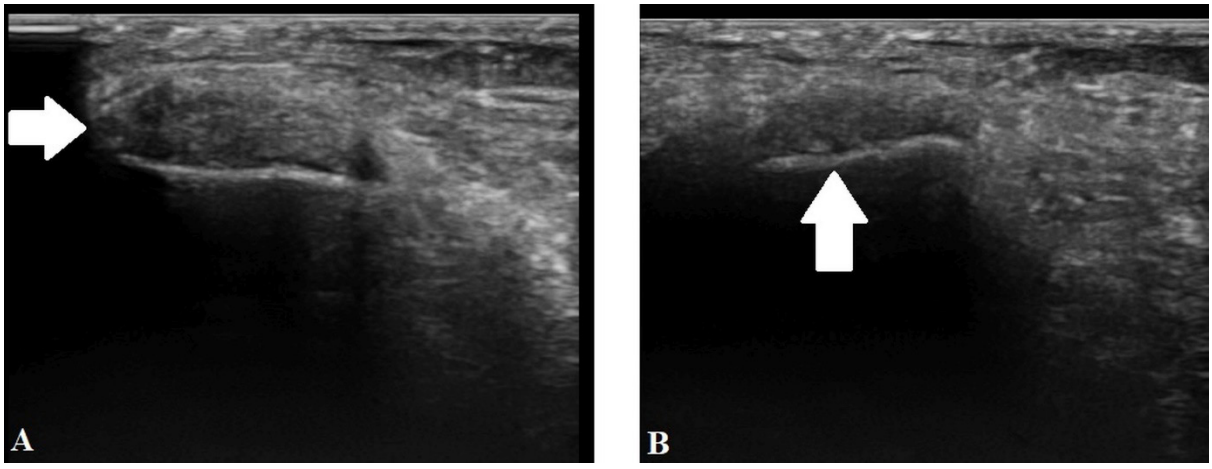



Figura 1: Ultrassonografia do quadril direito no corte sagital em A e axial em B demonstrando alteração ecotextural e espessamento na inserção do trato iliotibial na tuberosidade do osso ilíaco (seta branca).

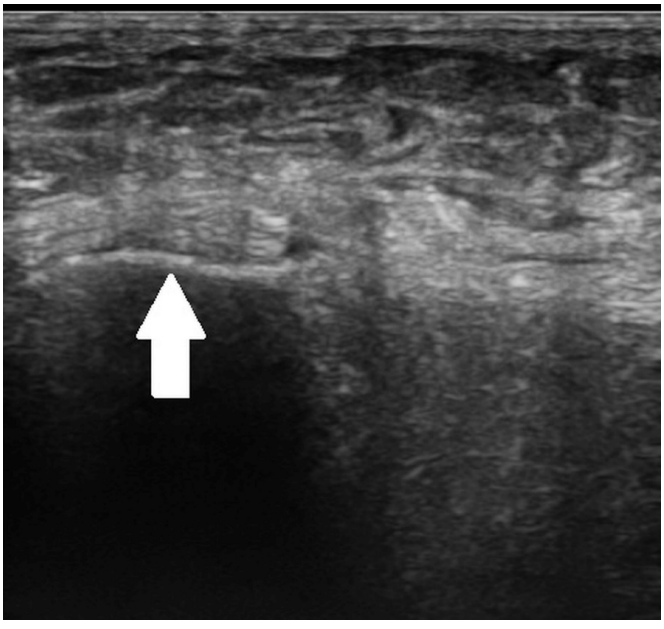


Figura 2: Ultrassonografia do quadril esquerdo no corte sagital demonstrando a inserção normal do trato iliotibial na tuberosidade do osso ilíaco (seta branca).

A paciente foi orientada a realizar o tratamento medicamentoso e fisioterápico para fortalecimento da musculatura do quadril, porém em associação com dieta e perda de peso.

## DISCUSSÃO

A lesão proximal do TIT é pouco relatada na literatura médica[4,5]. Mulheres são a grande maioria dos casos relatados, especialmente corredoras, obesas e idosas[4,5]. Estudos biomecânicos apontam que uma maior relação entre largura da pelve e comprimento do fêmur, que ocorre em mulheres, provoca uma maior adução do quadril, gerando uma sobrecarga na musculatura lateral a fim de manter o equilíbrio da pelve[4,5]. As mulheres durante a corrida apresentam maior atividade da musculatura adutora e maior grau de rotação interna do quadril, o que também leva à sobrecarga do TIT[4,5].

As pacientes em geral queixam-se de dor na inserção proximal do TIT no tubérculo ilíaco – localizado póstero-inferiormente à espinha ilíaca anterossuperior, exacerbada pela palpação local e pelo teste de Ober[4,7].

As lesões por sobrecarga na articulação do quadril ocorrem comumente em praticantes de esporte[5,6]. Atualmente, devido ao avanço dos exames de imagem, essas lesões são frequentemente diagnosticadas[5,6]. Sher et al. estudaram um grupo de pacientes com quadro de dor e edema na região do tubérculo ilíaco, concluindo que a RM ponderada em T2 demonstrava aumento de sinal na ênteses do TIT ao longo da margem inferior do tubérculo ilíaco, caracterizando a lesão[5,6].

O TIT é uma estrutura facilmente caracterizada pela ultrassonografia com o paciente em decúbito lateral com a região dolorosa posicionada superiormente, apresentando espessura entre 1,5 e 31 mm[2]. Sua lesão é caracterizada neste método pela alteração ecotextural e espessamento do TIT[2].

A ultrassonografia representa uma alternativa atraente à ressonância magnética (RM), pois é um método portátil, de baixo custo, acessível e que permite a comparação com o lado contralateral de forma ágil[2]. Outra característica especialmente vantajosa da ultrassonografia é a capacidade de correlacionar a sensibilidade relatada pelo paciente a uma estrutura anatômica, permitindo que o desconforto do paciente guie o exame[2]. A possibilidade de avaliação dinâmica também é atraente na ultrassonografia, principalmente para excluir diagnósticos diferenciais que exigem tal análise, como o *snapping hip lateral*[8].

Em uma RM de quadril, as grandes imagens de campo de visão da pelve óssea podem não direcionar a atenção para a origem do TIT como fonte potencial de dor, pois esta área é frequentemente excluída, dependendo do protocolo realizado, ou parcialmente obscurecida por artefatos[2]. Logo, na suspeita da lesão do trato iliotibial proximal, deve-se salientar que o exame está sendo solicitado não apenas para a investigação do quadril e que precisa englobar todo o osso ilíaco; caso contrário, a porção proximal do TIT não será corretamente avaliada[4,7]. Soma-se o fato de que é um exame de alto custo e de difícil acesso em algumas regiões.

O tratamento conservador corresponde a repouso, medicação anti-inflamatória, tratamento fisioterápico para alongamento e fortalecimento muscular[3,4]. Contudo, no insucesso do tratamento conservador, o tratamento cirúrgico é recomendado, consistindo na liberação/alongamento cirúrgico – aliviando a dor por reduzir a tensão excessiva do TIT e a compressão da faceta posterior[9]. A zetaplastia também é uma alternativa para as porções espessadas[9].

Este relato apresenta uma lesão pouco relatada do trato iliotibial com diagnóstico pela ultrassonografia, demonstrando não ser imperativa a realização da ressonância magnética.

### *Conflitos de interesse*

Os autores declaram que não existe conflito de interesses em relação à publicação deste artigo

### *Financiamento*

Não houve financiamento para a realização deste estudo.

## REFERÊNCIAS

1. Hyland S, Graefe S, Varacallo M. *Anatomy, bony pelvis and lower limb, iliotibial band (tract)*. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2020.
2. Long S, Leahy H, Bush C, Surrey D, Nazarian L. Anterolateral hip pain: sonographic evaluation of the proximal iliotibial band and tensor fascia lata. *J Clin Ultrasound*. 2020;48(4):193-7.
3. Flato R, Passanante GJ, Skalski MR, Patel DB, White EA, Matcuk GR Jr. The iliotibial tract: imaging, anatomy, injuries, and other pathology. *Skeletal Radiol*. 2017;46(5):605-22.
4. Falótico GG, Yanagishita CMA, Wever AAN, Pecci Neto L, Takata ET. Proximal iliotibial band syndrome: case report. *Rev Bras Ortop*. 2013;48(4):374-6.
5. Sher I, Umans H, Downie SA, Tobin K, Arora R, Olson TR. Proximal iliotibial band syndrome: what is it and where is it? *Skeletal Radiol*. 2011;40(12):1553-6.
6. Huang BK, Campos JC, Michael Peschka PG, Pretterklieber ML, Skaf AY, Chung CB, et al. Injury of the gluteal aponeurotic fascia and proximal iliotibial band: anatomy, pathologic conditions, and MR imaging. *Radiographics*. 2013;33(5):1437-52.

7. Duarte ML, Silva AQP, Abreu BFBB, Prado JLMA, Silva MQP. Proximal iliotibial band syndrome – a recently described disease. *MOJ Orthop Rheumatol*. 2018;10(1):00381.

8. Piechota M, Maczuch J, Skupiński J, Kukawska-Sysio K, Wawrzynek W. Internal snapping hip syndrome in dynamic ultrasonography. *J Ultrason*. 2016;16(66):296-303.

9. Khoury AN, Brooke K, Helal A, Bishop B, Erickson L, Palmer IJ, et al. Proximal iliotibial band thickness as a cause for recalcitrant greater trochanteric pain syndrome. *J Hip Preserv Surg*. 2018;5(3):296-300.

*Recebido: 8 Nov, 2022*
*Aceito: 14 Jan, 2023*

https://doi.org/10.22491/2357-9730.128477

# Achados de ressonância magnética de metástase de rabdomiossarcoma para mama: relato de caso e revisão da literatura

*MAGNETIC RESONANCE FINDINGS OF RHABDOMYOSARCOMA WITH BREAST METASTASIS: A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW*

Juliana M. R. B. Mello[1], João Edson Prediger[2], Bruno Rabolini[2], Eduardo N. Tavares[1], Fernando Bittelbrunn[1], Guilherme Zwetsch[1], Andrea P. S. Damin[3]

Clin Biomed Res. 2023;43(3):326-330

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

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

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

Autor correspondente
Juliana M. R. B. Mello
jmrmello@hcpa.edu.br
Serviço de Radiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350
90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.

## Resumo

Reportamos um caso de uma paciente do sexo feminino, 17 anos, com grande massa mamária palpável e história prévia de rabdomiossarcoma orbitário diagnosticado 18 meses antes. Após exames de imagem e biópsia percutânea, foi realizado o diagnóstico de metástase de rabdomiossarcoma do tipo alveolar.

**Palavras-chave:** *Rabdomiossarcoma; Metastase; Ressonancia magnetica*

## ABSTRACT

We report a case of a 17-year-old female patient with a large palpable breast mass and a prior history of orbital rhabdomyosarcoma diagnosed 18 months earlier. After imaging studies and percutaneous biopsy, the diagnosis of alveolar rhabdomyosarcoma metastasis was established.

**Keywords:** *Rhabdomyosarcoma; Metastasis; MRI*

## INTRODUÇÃO

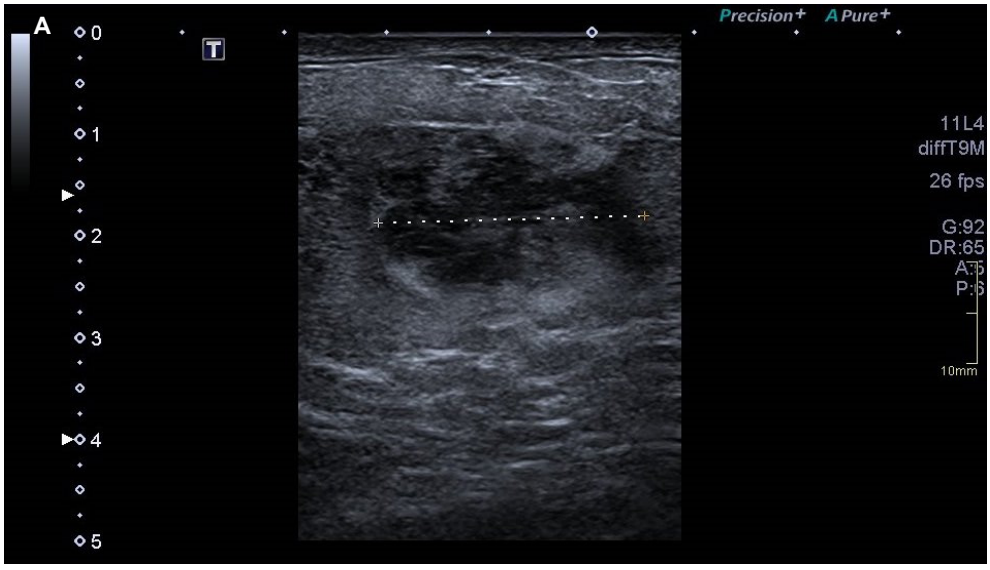
A doença metastática da mama é muito rara[1,2]. Embora o Rabdomiossarcoma seja o sarcoma de partes moles mais frequente na infância e adolescência[3], apenas alguns casos de metástase mamária foram descritos na literatura[1,3-6], e apenas dois casos foram relatados de origem orbitária[6]. Como as metástases mamárias hematogênicas não são comuns, a aparência geral é difícil de descrever[7], e o uso de Ultrassonografia e Mamografia pode não ser ideal para diferenciar de nódulos benignos ou primários de mama[1,5,8,9]. Assim, a ressonância magnética (RNM) tem sido usada para avaliar metástases mamárias e pode ser útil em pacientes jovens com parênquima mamário denso[9]. Neste relato de caso, os autores descrevem o caso de uma paciente de 17 anos, com nódulo mamário palpável e história prévia de rabdomiossarcoma. Após exames de imagem e biópsia percutânea, o diagnóstico de rabdomiossarcoma metastático foi realizado.

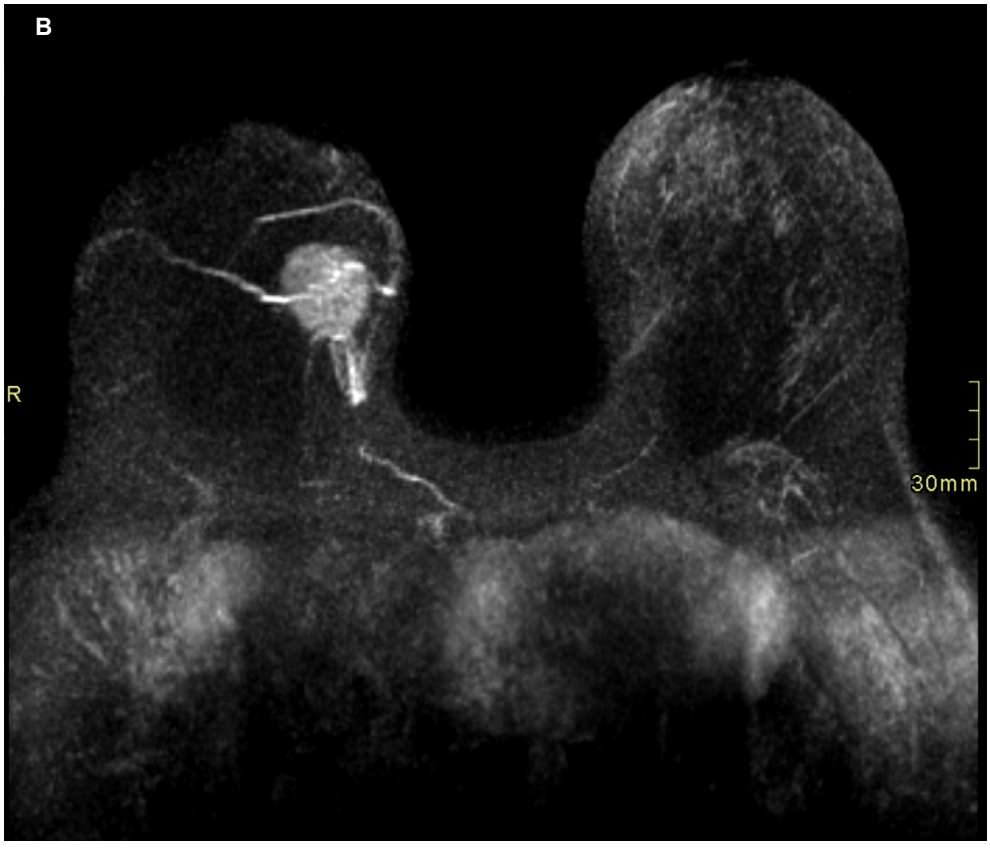
## RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 17 anos, com massa mamária palpável, móvel, elástica e história prévia de rabdomiossarcoma orbitário com extensão para seios da face diagnosticado 18 meses antes e tratado com quimioterapia, radioterapia e maxilectomia com exenteração de órbita direita. A ultrassonografia mostrou um nódulo hipoecogênico heterogêneo, paralelo ao eixo da pele, que podia se assemelhar a um fibroadenoma atípico, BIRADS US 4 (Figura 1A). A ressonância magnética revelou uma massa de contornos lobulados no quadrante superior medial da


ISSN 2357-9730
CC BY

mama direita medindo 3,7 × 2,8 × 2,7 cm com hipersinal heterogêneo intenso em T2 e hipossinal discreto em T1. Houve realce intenso com curva de washout rápida (curva Tipo III). Havia espessamento cutâneo e discreta retração do mamilo ipsilateral associada. Não havia outro realce focal anômalo na RNM em ambas as mamas (Figura 1B, 1C, 1D, 1E). Os músculos peitorais maior e menor foram preservados anatomicamente. Não foi identificada linfadenopatia axilar e de cadeias mamárias internas. Considerando a história patológica pregressa de malignidade e as características suspeitas da lesão, foi realizada biópsia percutânea. O laudo anatomopatológico foi compatível com rabdomiossarcoma (tipo alveolar). Paciente realizou mastectomia, com margens livres, e evoluiu com metástases em região cervical, indo a óbito 4 meses após a detecção do nódulo mamário.



C
R
60mm
AXI T1 TSE
SE:501
IM:31
DFOV:429.27
3mm
EC:1
TE:10
ET:3
TR:515.38
Hospital
Radiologia
ACHIEVA_MR

D
R
60mm
AXI T2 TSE
SE:301
IM:44
DFOV:429.77
3mm
EC:1
TE:120
ET:24
TR:4035.97
Hospital
Radiologia
ACHIEVA_MR

Figura 1: A: Ultrassonografia mamária demonstrando um nódulo redondo hipoecogênico heterogêneo, palpável, suspeito (BIRADS 4); B: Reconstrução em 3-D das mamas demonstrando o nódulo redondo hipervascular no quadrante superior medial (QSM) da mama direita; C: Corte axial de RNM ponderado em T1 demonstrando o extenso componente sólido da lesão; D: Corte axial de RNM ponderado em T2 demonstrando áreas císticas internas; E: Corte axial de RNM ponderado em T1 com supressão de gordura e após injeção intravenosa de Gadolíneo demonstrando o intenso realce hipervascular do nódulo no QSM da mama direita.

## DISCUSSÃO E REVISÃO DE LITERATURA

As metástases mamárias de neoplasias não mamárias são raras, com prevalências relatadas entre 0,3%-6,3%[1,7,9,10]. Ao exame físico, as metástases mamárias apresentam-se como massas geralmente redondas indolores palpáveis, que podem não ser facilmente diferenciadas de nódulos sólidos benignos[8,9]. Na mamografia e ultrassonografia, a lesão pode mimetizar uma neoplasia primária de mama e até mesmo um tumor benigno, principalmente em pacientes mais jovens[1,5,8,9]. Entre os pacientes com rabdomiossarcoma metastático, a metástase sincrônica para a mama é observada em apenas 3,7% dos casos. A incidência de metástase mamária ao longo da história da doença é de 6,7%[6]. O local primário mais comum de rabdomiossarcoma metastático são extremidades e áreas de cabeça e pescoço[6,8,11], sendo extremamente rara a ocorrência de metástases para a mama. Até o presente momento, houve apenas dois casos relatados e publicados anteriormente de metástase para a mama de um rabdomiossarcoma primário orbitário[6,12].

Lesões nodulares circunscritas com realce precoce que representavam metástases mamárias de outros sítios de origem já foram descritas anteriormente[13]. A ressonância magnética tem sido utilizada para avaliar metástases mamárias, podendo ser útil em pacientes jovens com parênquima mamário denso[9]. A RNM com contraste provou ter alta eficácia na detecção de tumores hipervasculares malignos, e apresenta sensibilidade superior a 95% para detecção de lesões hipervasculares, característica comum dos rabdomiossarcomas, com especificidade altamente variável[1]. As características de RNM descritas para rabdomiossarcoma são inespecíficas, incluindo lesões nodulares redondas circunscritas com realce precoce. Apresentações isoladas ou multifocais são descritas na literatura[1].

Concluindo, na vigência de lesão mamária suspeita e história patológica pregressa de neoplasia, mesmo em qualquer sítio primário diferente das mamas, o radiologista deve suspeitar da possibilidade de metástase mamária e realizar biópsia para adequada correlação histológica. Uma história clínica cuidadosa com atenção especial a diagnósticos concomitantes ou prévios de malignidade aliada ao exame clínico e avaliação radiológica são necessários para garantir o diagnóstico e o manejo corretos[9,12,14,15].

## REFERÊNCIAS


1. Perlet C, Sittek H, Forstpointner R, Kessler M, Reiser M. Metastases to the breast from rhabdomyosarcoma: appearances on MRI. *Eur Radiol*. 1999;9(6):1113-6.
2. Nielsen M, Andersen JA, Henriksen FW, Kristensen PB, Lorentzen M, Ravn V, et al. Metastases to the breast from extramammary carcinomas. *Acta Pathol Microbiol Scand A*. 1981;89(4):251-6.
3. Domanski HA. Metastases to the breast from extramammary neoplasms. A report of six cases with diagnosis by fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol*. 1996;40(6):1293-300.
4. Bohman LG, Bassett LW, Gold RH, Voet R. Breast metastases from extramammary malignancies. *Radiology*. 1982;144(2):309-12.
5. McCrea ES, Johnston PJ, Haney PJ. Metastases of the breast. *AJR Am J Roentgenol*. 1983;141(4):685-90.
6. Pareekutty NM, Bhagat M, Vora T, Qureshi SS. Rhabdomyosarcoma of the breast: report of two cases with the review of literature. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2016;21(2):81-3.
7. Toombs BD, Kalisher L. Metastatic disease to the breast: clinical, pathologic, and radiographic features. *AJR Am J Roentgenol*. 1977;129(4):673-6.
8. Yang WT, Muttarak M, Ho LW. Nonmammary malignancies of the breast: ultrasound, CT, and MRI. *Semin Ultrasound CT MR*. 2000;21(5):375-94.
9. Bartella L, Kaye J, Perry NM, Malhotra A, Evans D, Ryan D, et al. Metastases to the breast revisited: radiologicalhistopathological correlation. *Clin Radiol*. 2003;58:524-31.
10. Nielsen M, Andersen JA, Henriksen FW, Kristensen PB, Lorentzen M, Ravn V, et al. Metastases to the breast from extramammary carcinomas. *Acta Pathol Microbiol Scand A*. 1981;89:251-6.
11. Howarth CB, Caces JN, Pratt CB. Breast metastases in children with rhabdomyosarcoma. *Cancer*. 1980;46:2520-4.
12. Haddad RN, Ghattas S, Torbey PH. Isolated breast relapse after metastatic alveolar rhabdomyosarcoma in a young premenarcheal girl: what could have been done? *Case Rep Oncol*. 2019;12(3):890-5.
13. Heywang-Köbrunner SH, Beck R. *Contrast-enhanced MRI of the breast*. 2a ed. New York: Springer; 1996.
14. Wienbeck S, Nemat S, Lotz J, Surov A. Imaging diagnostics of breast metastases from extramammary tumors. *Radiologe*. 2017;57:459-65.
15. Bharath S, Lodhi N, Yadav SK, Silodia A, Baghel A, Bhatia N. Axillary staging should be routine in primary rhabdomyosarcoma of breast: a rare case report and review of literature. *Breast Dis*. 2022;41(1):27-30.


*Recebido: 12 Nov, 2022*
*Aceito: 19 Dez, 2022*