



HU Revista

EBSERH
HOSPITALE UNIVERSITÁRIAS FEDERAIS

ufjf

Editorial

Editorial 45 anos

Angela Maria Gollner, Hélydy Sanders Pinheiro, Rodrigo César Santiago, Daniel Amaral Alves Marlière, Graciela Duque do Nascimento, Luciana de Sousa Santos Costa 236

Artigos Originais

A subestimativa da reabsorção radicular apical irregular em radiografias periapicais é relevante?

Marcio Jose da Silva Campos, Helen Vidon Gomes, Paula Liparini Caetano, Marcelo Reis Fraga, Robert Willer Farinazzo Vitral 237-243

Avaliação biomecânica da angulação dos implantes posteriores nas reabilitações totais implantossuportadas em mandíbula através de método de elementos finitos

Bruno Salles Sotto-Maior, Breno Nogueira Silva, Patrícia Zagoto Figueredo, Lucas Henriques Rosa, Mateus Antunes Ribeiro, Lucas Lactim Ferrarez, Neuza Maria Souza Picorelli Assis 244-253

Desenvolvimento e estabilidade de formulação cosmética obtida com corante natural azul

Lucas Araújo Vieira Manoel, Patrícia Porto, Amanda Batalha Teixeira, Arthur Girardi Carpane, Richard Michael Grazul, Ademar Alves da Silva Filho, Priscila Faria Pinto 254-260

Equilíbrio postural de pacientes em hemodiálise comparados a indivíduos sem doença renal crônica: estudo transversal

Luciana Angélica da Silva de Jesus, Leda Marília Fonseca Lucinda, Luísa Gobbi Colares, Clara Suppes Faria Freire, Ana Flávia Moreira Campos, Carolina Tristão Borém, Luísa Oliveira Coelho, Maycon Moura Reboredo 261-269

Efeito da prática regular de atividade física na qualidade de vida relacionada à saúde de hipertensos resistentes

Natália Portela Pereira, Gabriela Galdino Matias, Isabelle Magalhães Guedes Freitas, Leonardo Barbosa de Almeida, Pedro Augusto de Carvalho Mira, Rogério Baumgratz de Paula, Daniel Godoy Martinez, Mateus Camaroti Laterza 270-275

Perfil lipídico de adolescentes eutróficos e com excesso de peso do município de Juiz de Fora, Minas Gerais

Andressa de Araujo Rodrigues Neto, Priscila da Silva Ribeiro, Ana Paula Carlos Candido, Juliana Faria De Novaes, Isabel Cristina Gonçalves Leite, Renata Maria Souza Oliveira e Silva 276-282

Avaliação da acessibilidade na atenção primária à saúde na perspectiva dos gerentes

Mariana Coelho Moura Garcia, Jhayne Fonda Barra, Érika Andrade e Silva, Angélica da Conceição Oliveira Coelho 283-288

Contribuição de atividades de pesquisa e extensão na formação profissional: a experiência do mercado escola

Mariana Amaro Ferreira, Jéssica Almeida Silva da Costa, Camila Ferreira Carrara, Renata Maria Souza Oliveira e Silva, Ana Paula Carlos Cândido Mendes, Larissa Loures Mendes, Michele Pereira Netto 289-294

O conhecimento dos enfermeiros assistenciais no tratamento de feridas

Vanessa Albuquerque Alvim de Paula, Irene Duarte Souza, Regina Lúcia Muniz de Almeida, Kelli Borges Santos 295-303

Artigos de Revisão Sistemática

Variáveis psicológicas associadas ao crescimento pós-traumático após a vivência do câncer de mama: uma revisão sistemática

Mariana Barbosa Leite Sérgio Ferreira, Ana Paula de Sousa Silva Baquião, Fabiane Rossi dos Santos Grincenkov 304-311

Estudos de custo sobre terapia dialítica no mundo: uma revisão sistemática e uma abordagem histórica

Alyne Schreider, Manoel Francisco de Souza Neto, Juliana Paula Pereira, Natalia Maria da Silva Fernandes 312-324

Artigos de revisão de literatura

Proteínas de checkpoint imunológico como novo alvo da imunoterapia contra o câncer: revisão da literatura

Henrique Couto Teixeira, Lavínia da Silva Dias, Tauane Larissa Menão, Erick Esteves de Oliveira 325-333

Ventilação mecânica protetora: revisão de ensaios clínicos randomizados

Bruno Valle Pinheiro, Cristiane Bastos Netto, Rodrigo Souza Vieira, Mateus Pinto Botelho, Gabrielli Moura Lopes, Maycon Moura Reboredo 334-340

Uso da ultrassonografia “point-of-care” na prática nefrológica: Transpondo os limites do trato urinário

Marcus Bastos, Ana Luisa Silveira Vieira, José Muniz Pazeli Jr 341-351

Preparo dos pacientes com doença inflamatória intestinal para terapia biológica na prática clínica

Júlio Maria Fonseca Chebli, Raphael José da Silva, Bruno Gomes Guércio, Vitor Rocha Couto, Maviel Sousa Pereira, Isaac Nilton Fernandes Oliveira, Gabriela Castro de Rezende, Elaine Jéssica Laranjeira Lima 352-366

HU

Hospital Universitário da UFJF



Hospital Universitário (HU) da Universidade Federal de Juiz de Fora é referência de atendimento pelo Sistema Único de Saúde (SUS) para uma população superior a um milhão de habitantes de cerca de 37 cidades da Zona da Mata.

O Hospital possui duas unidades de atendimento, uma no bairro Santa Catarina, que concentra internações, cirurgias de grande porte, Unidades de Tratamento Intensivo e transplante de medula óssea; e a outra unidade situada no bairro Dom Bosco, onde são realizados, desde 2007, atendimentos ambulatoriais e diagnósticos.

O HU é a única instituição de saúde reconhecida como hospital de ensino pelo Ministério da Saúde e Ministério da Educação em toda a Zona da Mata e Vertentes. Oferece em caráter permanente e contínuo, programas de residência regulamentados e credenciados, possui Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos credenciado pela CONEP/MS e edita a HU Revista, revista científica de periodicidade trimestral há 36 anos.

Missão:

Formar Recursos Humanos, gerar conhecimentos e prestar assistência de qualidade na área de saúde à comunidade e região.

Visão:

O HU deverá nos próximos dois anos, ter autonomia na rede de serviços de saúde, como centro de referência para o desenvolvimento regional, formando e reciclando RH, consolidando a pesquisa e prestando assistência humanizada à clientela da região, com qualidade e resolubilidade.

Negócio:

Assistência, Ensino e Pesquisa na área de saúde para o desenvolvimento da região.

mkt@coresolucoes.com.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA

Unidade Santa Catarina:

Rua Catulo Breviglieri s/nº Bairro: Santa Catarina - 36036110 - Fone: (32) 4009-5100

Unidade Dom Bosco:

Av. Eugênio do Nascimento s/nº Bairro: Dom Bosco - 36038330 - Fone: (32) 4009-5300

www.hu.ufjf.br - Juiz de Fora/ MG



©2019 Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF)
Av. Eugenio do Nascimento, s/n – Gerência de Ensino e Pesquisa – Dom Bosco -
Hospital Universitário
CEP 36038-330 - Juiz de Fora - Minas Gerais - Brasil
Telefone: +55 (32) 4009-5408 / E-mail: revista.hurevista@ufjf.edu.br
Divulgação eletrônica: <http://ojs2.ufjf.emnuvens.com.br/hurevista> - ISSN - eletrônico:
1982-8047/ISSN - impressa: 0103-3123
Periodicidade: Trimestral
Indexação:
Index Medicus Latino Americano (LATINDEX)
Biblioteca Virtual em Saúde (LILACS)
Google Scholar
Portal de Periódicos Capes/MEC
Diretório de Políticas Editoriais das Revistas Científicas Brasileiras (Diadorim)
Periódicos de Minas
National Library of Medicine (NLM Catalog)
Public Knowledge Project (PKP)

Dados internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)

H874 HU Revista. – Vol. 11, n. 3 (set./dez. 1984) - .
– Juiz de Fora : Universidade Federal de Juiz
de Fora, 1984-
v. : il. ; 30 cm.

Continuação de: H.E. Revista.
ISSN 0103-3123

1. Ciências médicas - Periódicos. I. Univer-
sidade Federal de Juiz de Fora.

CDD 610.5

Conselho Editorial

Editora-chefe

Helady Sanders Pinheiro

Editores associados

Daniel Amaral Alves Marlière
Graciela Paula do Nascimento Duque
Rodrigo César Santiago

Comissão Editorial

Adriano Fernando Mendes Junior
Ana Carolina Apolônio
Ana Paula Boroni Moreira
Angélica da Conceição Oliveira
Clarice Lima Álvares da Silva
Daniel Godoy Martinez
Daniele Guedes Andrade Ezequiel
Fabiana Oliveira Bastos Bonato
Fabiane Rossi dos Santos Grincenkov
Florence Mara Rosa
Isabelle Magalhães Guedes Freitas
Karina Lopes Devito
Maycon Moura Reboredo
Márcio José da Silva Campos
Mateus Camaroti Laterza
Renata Maria Souza Oliveira e Silva
Sabrine Teixeira Ferraz
Simone Barbosa Pinho
Thiago César Nascimento

Editoração

Daniel Amaral Alves Marlière
Luciana de Sousa Santos Costa

Capa e arte comemorativa

João Afonso Gonçalves Portella
Luã Dornella da Silva

Divulgação eletrônica

<https://periodicos.ufjf.br/index.php/hurevista>

Angela Maria Golner¹

Hélady Sanders Pinheiro²

Rodrigo César Santiago³

Daniel Amaral Alves Mearlière³

Graciela Duque do Nascimento³

Luciana de Sousa Santos Costa⁴

Perspectiva histórica

A HU Revista é um dos muitos projetos que abracei ao longo de minha trajetória no Hospital Universitário. Este periódico foi criado em 1974 por um grupo de professores idealistas que, àquela época, já pensavam o hospital como produtor de assistência de qualidade e instituição formadora.

Nesta linha, uma publicação que disseminasse conhecimento e publicasse a produção acadêmica de seus colaboradores, foi o ponto de partida para o lançamento da HE Revista. O periódico teve grande desenvolvimento tendo sido inclusive indexado no PubMed. O tempo passou, o hospital cresceu e as dificuldades atingiram também a revista que neste meio do caminho passou a se chamar HU Revista. Não consigo citar quantos colegas se empolgaram e tentaram mantê-la com periodização e alcançar indexação em bases nacionais e internacionais.

Em 2006 assumi o papel de editora-chefe, com o desafio de retorno das publicações, mas a impressão em papel, a forma de submissão e de avaliação dos manuscritos precisavam de nova abordagem. Adotamos a plataforma Open Journals System (OJS), ousando lançar o sistema de submissão on-line e recolocando no fluxo os manuscritos que estavam parados na submissão. Montamos uma equipe com voluntários dedicados e em dezembro de 2007 lançamos os números de 2006 e 2007, com critérios de revisão por pares e conseguimos fazer um pequeno rol de pareceristas. Estava assim iniciado novo caminho para a HU Revista, do qual fui juntamente com muitos colegas dedicados iniciadores.

Uma nova jornada

Em fevereiro de 2018, a convite da então Gerente de Ensino e Pesquisa, Profa. Dra. Angela Maria Gollner, recebemos o desafio de reconduzir as atividades da HU Revista e constituir o Grupo de Trabalho (GT) provisório pela Gerência de Ensino e Pesquisa (GEP) do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF/EBSERH).

Dada a relevância da tarefa e de todos os desafios apresentados no início, o grupo não poupou esforços na capacitação, aprimoramento e desenvolvimento de novas estratégias voltadas para a retomada das atividades regulares da HU Revista, preservando suas raízes e abrindo as portas para novas ideias, conceitos, tendências e diretrizes, com o objetivo de tornar o periódico mais interessante não só para seus leitores, mas para autores, revisores e editores, personagens principais dessa longa e vitoriosa história.

Nesses 45 anos, centenas de trabalhos foram publicados, o que se reflete em difusão constante de conhecimento. Inúmeros desafios ainda estão por vir, como a indexação a novas bases de dados, aprimoramento do fluxo editorial, versão em dois ou mais idiomas, maior robustez no corpo de revisores, bem como aumento da qualidade dos artigos a serem publicados na revista.

Desta forma, com a visão em longo prazo e a certeza de que onde há trabalho honesto, transparente, profissional e, sobretudo, com apreço pelo que se faz, temos a convicção de que é questão de tempo para a HU Revista se tornar referência não somente em Juiz de Fora e região, mas no meio acadêmico nacional. E, assim que isso acontecer, esforços não serão poupados para que a internacionalização deste importante veículo de divulgação científica seja o próximo passo. Parabéns, HU Revista.

¹Gerente de Ensino e Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF/EBSERH)

²Editora-chefe da HU Revista e Chefe do Setor de Gestão da Pesquisa e Inovação Tecnológica do HU-UFJF/EBSERH

³Editor associado da HU Revista

⁴Bibliotecária da HU Revista

Marcio José da Silva Campos¹
 Helen Vidon Gomes¹
 Paula Liparini Caetano²
 Marcelo Reis Fraga¹
 Robert Willer Farinazzo Vitral¹

¹ Universidade Federal de Juiz de Fora, Brasil.

² Centro Universitário Estácio, Juiz de Fora, Brasil.

ABSTRACT

Introduction: Periodic control of root resorption during orthodontic treatment is frequently made by two-dimensional radiographic examinations, in which irregular resorptions are not detected buccolingually. **Objective:** Quantifying the resorbed root area of incisors with irregular apical root resorption underestimated by two-dimensional radiographic methods. **Materials and Methods:** Cone beam computed tomography images of 18 patients whose maxillary incisors presented irregular apical root resorption underestimated by two-dimensional radiographic methods (experimental group) and their contralateral correspondents without resorption (control group) were evaluated. In the control group, a regular apical root resorption was simulated at the same height as that of the irregularly resorbed incisors. The apical and total root surface areas of the incisors with irregular root resorption and simulated regular root resorption were measured and compared. The Student's t test for paired samples was used at a level of significance of 0.05. **Results:** The apical area of the incisors with irregular root resorption was significantly smaller than that of the incisors with simulated regular resorption ($p < 0.001$). There was no significant difference in the comparison between total root surface areas ($p = 0.435$). **Conclusion:** Underestimation of the irregular root resorption shown on two-dimensional images was significant when analyzing the apical area of the tooth. However, when considering the total root surface area of the tooth, which is responsible for the most part of the periodontal support, such underestimation was not significant.

Key-words: Root Resorption; Cone Beam Computed Tomography; Periodontal Attachment Loss.

RESUMO

Introdução: O controle periódico da reabsorção radicular durante o tratamento ortodôntico é frequentemente realizado através de exames radiográficos bidimensionais, nos quais as reabsorções irregulares não são detectadas no sentido vestibulolingual. **Objetivo:** Quantificar a área reabsorvida de raízes de incisivos com reabsorção radicular apical irregular subestimada por exames radiográficos bidimensionais. **Material e Métodos:** Foram avaliadas imagens de tomografia computadorizada de feixe cônico de 18 pacientes que apresentavam incisivos superiores com reabsorção radicular apical irregular subestimada por exames radiográficos bidimensionais (grupo experimental) e os incisivos correspondentes contralaterais sem reabsorção radicular (grupo controle). No grupo controle foi simulada uma reabsorção radicular apical regular na mesma altura da encontrada nos incisivos com reabsorção irregular. As áreas apical e total das raízes dos incisivos com reabsorção radicular irregular e regular simulada foram avaliadas e comparadas. O teste t de Student para amostras pareadas foi utilizado, sendo considerado um nível de significância de 0,05. **Resultados:** A área apical nos incisivos com reabsorção radicular irregular foi significativamente menor do que nos incisivos com reabsorção radicular regular simulada ($p < 0,001$). Não houve diferença significativa entre as áreas radiculares totais ($p = 0,435$). **Conclusão:** A reabsorção radicular irregular foi significativamente subestimada em imagens radiográficas bidimensionais quando a área apical radicular foi analisada. Entretanto, quando a área radicular total é considerada, a qual é responsável pela maior parte do suporte periodontal, esta subestimativa não foi significativa.

Palavras-chave: Reabsorção da Raiz; Tomografia Computadorizada de Feixe Cônico; Perda da Inserção Periodontal.

✉ **Marcio Campos**

Rua Guaçuí, 530/204, São Mateus, Juiz de Fora, Minas Gerais
 CEP: 36025-190
 📧 drmarciocampos@hotmail.com

Submetido: 15/10/2019

Aceito: 21/10/2019



INTRODUCTION

Apical root resorption (ARR) is a frequent side effect of orthodontic treatment, showing variable and unpredictable lesion extension.^{1,2,3,4} It is characterized by loss of tooth structure due to the disappearance of the cementoblasts from the root surface.^{4,5,6,7} This occurs because the force applied to the teeth causes compression of the blood vessels of the periodontal ligament.^{3,7,8}

Despite representing tissue and structural damage, apical root resorption limited to 3mm in length is considered as a clinically acceptable biological cost during orthodontic treatment. Nevertheless, it should not be considered as normal, physiological or part of apical remodeling. This reduction in root length leads to less periodontal support.^{3,9} The greater the loss of periodontal support, the higher the risk for stability and longevity of the affected tooth. Thus, even more important than knowing how much root length had been lost because of resorption is to determine the amount of loss of periodontal support caused by it.

Since root resorption is asymptomatic, it is generally diagnosed by means of routine periapical and panoramic radiographs.^{10,11,12} Both these techniques show limitations in that they yield two-dimensional images of three-dimensional structures.^{13,14} Panoramic radiographs, besides overestimating bone loss in 20% when compared to periapical radiographs, yield few details, present many distortions, and should not be used as a diagnostic tool for resorptions.³ In turn, periapical radiographs do not allow the quantification of resorption in that tooth surfaces are superimposed, underestimating lesion extension,¹² restricting the detection of alterations on the buccal and lingual surfaces of the tooth, and hampering the visualization of initial lesions.^{13,15} The main advantage of computed tomography is that it permits the representation of tooth structure in three dimensions, allowing an adequate interpretation of the real defects caused by resorption.¹⁶ However, due to the high dose of radiation and high cost, this method is not appropriate for root resorption monitoring during orthodontic treatment.¹⁷

Cone beam computed tomography (CBCT) is especially indicated for the dentomaxillofacial region,^{18,19} having as advantages the reduction of radiation to 1/60 of the usual multislice computed tomography dose, the direction of radiation to the area of interest through the use of a collimator, the possibility of reconstructing the original image with voxels, and the reduction of examination time.²⁰⁻²³

The aim of the study was to quantify the resorbed root area of incisors with irregular apical root resorption underestimated by two-dimensional radiographic methods.

MATERIAL AND METHODS

This study has been approved by the Research Ethics Committee of Juiz de Fora Federal University (Approval number 463/2008). All individuals participated voluntarily and informed written consent was obtained after explanation of the procedures had been given.

The sample consisted of 18 patients (8 males and 10 females) with the mean age of 20.82 years (14-41 years) under orthodontic treatment with edgewise appliance, who exhibited irregular apical root resorption in one maxillary incisor (experimental group) and absence of apical root resorption in the corresponding contralateral tooth (control group). In the pre-treatment periapical radiographs, the selected incisors (with and without ARR) should have presented same root length, similar root structures, with no morphological alteration, root resorption, endodontic treatment or history of trauma in the incisors. In the pre-treatment records, the patients showed symmetrical malocclusions that required the same treatment protocol of application of force on both sides of the maxillary arches.

The apical root resorption lesions were only associated with the application of orthodontic forces to the teeth and were diagnosed during orthodontic treatment through follow-up periapical radiographs.

After selecting the sample through pretreatment and follow-up periapical radiographs, the participants were submitted to CBCT performed with an i-CAT scanner (Imaging Sciences International, Hatfield, PA, USA) operated at 120kV and 3-8mA, voxel size of 0.25mm, rotation time of 26.9s, and a field of view (FOV) with a diameter of 160mm and height of 100mm.

For image acquisition, each individual was seated with the chin on the chin rest, with the Frankfurt plane parallel to the floor, the midsagittal plane perpendicular to the floor, and the mandible in maximum habitual intercuspation. The FOV was positioned in a way that the occlusal plane could occupy its vertical center and the anterior nasal spine could be 35mm distant from its anterior border, inside the FOV.²⁴

The images were analyzed with the i-CAT Vision (Imaging Sciences International, Hatfield, PA, USA) software in MPR (multiplanar reconstruction) mode, with 2.0mm-thick slices. The 36 incisors (20 lateral and 16 central incisors) were evaluated in a randomized and blind manner by two calibrated examiners (orthodontists with more than 5 years of clinical experience in CBCT imaging). With the purpose of standardizing the images to be analyzed, each incisor was positioned vertically in the image so that the intersection between the sagittal and coronal slices would coincide with the central vertical axis of the tooth and the coronal cut would coincide with the incisal border.

On the sagittal image of the incisor with irregular root resorption, a perpendicular line along the axis of

the tooth was drawn, which was positioned equidistant from the labial and lingual enamel-cementum junctions (EC line). On the same image, the most apical point of the root (point AR) and the most cervical point of the irregular root resorption lesion (point CR) were also determined (figure 1).

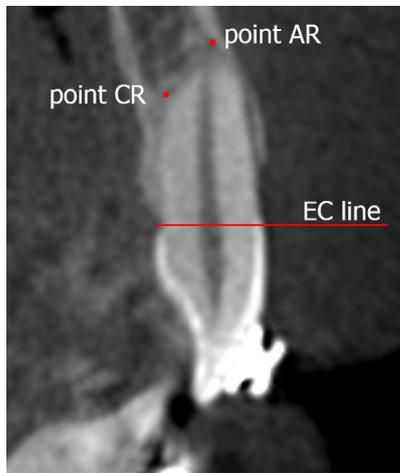


Figure 1: Sagittal cut of a superior incisor showing the points AR and CR and the EC line.

On the sagittal images of the incisors without resorption, the EC line was traced. Points AR and CR of the contralateral incisors with irregular ARR of the same patient were transferred from this line, keeping the distances between them (figure 2A and B). That was possible because the selected incisors had the same root dimension on pretreatment periapical radiographs.

Two horizontal lines parallel to the EC line passing through the points AR (AR line) and CR (CR line) were drawn on the images of all incisors. On the same images, a 2mm x 2mm square was drawn in order to be used as reference for the measurements of the area (figure 2A and B).

The horizontal line passing through the point AR, drawn on the incisors without ARR (figure 2B), simulated regular apical root resorption (type 1) at the same height as the most apical point of the incisor root with irregular ARR (figure 2A).²¹

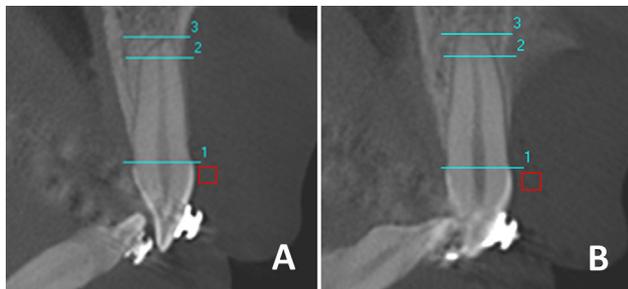


Figure 2: Sagittal cut of superior incisors with ARR (A) and without ARR (B) showing horizontal lines EC line (1), AR line (2) and CR line (3) and the 2mm x 2mm square.

Sagittal cut images were saved in JPEG format using the "Save as JPEG" function of the i-Cat Vision software (332 x 208 pixels and 72 dpi resolution).

Images were open on Image J software (National Institutes of Health, Washington, DC, USA) using zoom of 400%. For the determination of the measurements of the areas of interest, the polygon selection tool was used for marking several points to delineate the contour of three regions of the root as well as the square used as reference scale:

- Sound root area: delineated on the images of all incisors from EC line to CR line, contouring the labial and lingual limits of the roots (figure 3A and figure 4/green);
- Apical area with irregular resorption: root area located apically to CR line on the images of incisors with irregular resorption, contouring the whole apical area and respecting the limits of the root (figure 3B and figure 4/red);
- Apical area with simulated regular resorption: delineated on the images of incisors without resorption between the AR and CR lines, respecting the labial and lingual limits of the root (figure 3C and figure 4/yellow).

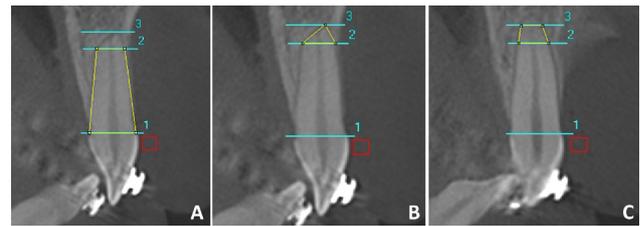


Figure 3: Sagittal cut of superior incisors with ARR (A and B) and without ARR (C): showing sound root area (A), apical area with irregular reabsorption (B) and apical area with simulated regular reabsorption (C).

After contouring each region of the root and the reference scale, the "measure" tool for measuring the delineated area was used. From the measurements of the area provided by the Image J software, the reference scale was used to determine, in millimeters, each one of the root areas.²

Total root area was determined by the sum of the sound root area and the apical area of the incisors with irregular resorption (green area + red area in figure 4A) and with simulated regular resorption (green area + yellow area in figure 4B).

Statistical analysis

Intra and interexaminer reliability was analyzed by the determination of the intraclass correlation coefficient (ICC), which was calculated through the values of the sound root area and the apical area of 15 randomly chosen incisors measured twice by both the examiners with a 15-day interval, being that for the interexaminer evaluations the second measurements of each examiner were used.

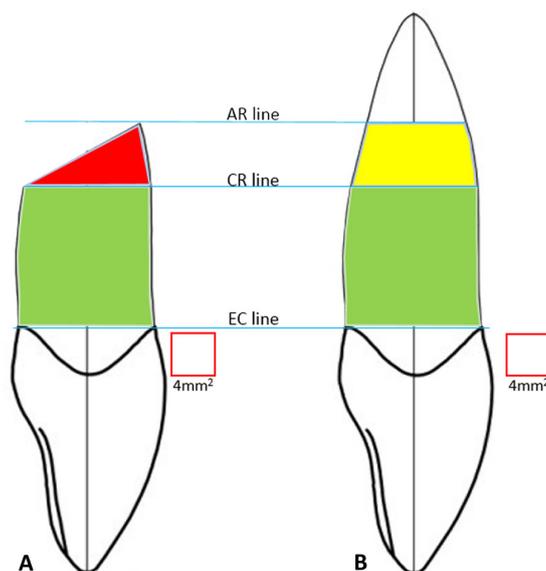


Figure 4: Sagittal section of maxillary incisors with irregular ARR (a) and simulated regular root resorption (b), demonstrating the horizontal lines (AR and CR), the 2mm x2mm reference square, the sound root area in green, the apical area with irregular resorption in red, and the apical area with simulated regular resorption in yellow.

The normality of variables was assessed through the Shapiro-Wilk’s test. The comparison of the values of the sound root area, apical area, and total root area between the incisors with irregular ARR and simulated regular ARR was performed with the Student’s t test for paired samples. Statistical analysis used a level of significance of $\alpha=0.05$ and the data were processed with the SPSS Statistics 17.0.0 software (SPSS, Chicago, IL, USA).

RESULTS

The intra and interexaminer agreement tests for the variables exhibited excellent agreement (all above 0.9).²⁵

Table 1 shows the values of the normality test of the sound root area, apical area, and total area for the incisors with irregular ARR and simulated regular ARR, where all variables exhibited normal distribution.

Table 1: Normality test of the variables under study.

	Incisors with irregular ARR		Incisors with simulated regular ARR	
	Test*	P	Test*	P
Sound root area	0.980	0.952	0.977	0.912
Apical area	0.950	0.424	0.952	0.452
Total root area	0.985	0.987	0.970	0.792

*Shapiro-Wilk test

Table 2: Mean values of the evaluated areas of the incisors with simulated regular and irregular apical root resorption and the comparison between them.

	Incisors with irregular ARR		Incisors with simulated regular ARR		Paried t test
	Mean (mm ²)	SD	Mean (mm ²)	SD	
Sound root area	62.11	14.63	62.62	13.88	0.837
Apical area	4.51	2.08	6.05	2.97	<.001
Total root area	66.62	14.78	68.68	14.63	0.435

The sound root area (between the lines EC and CR), the apical area (between the lines CR and AR), and the total root area of the incisors with irregular ARR and simulated regular ARR are described in table 2.

The sound root area did not show significant difference ($p=0.837$) between incisors with irregular ARR and simulated regular ARR, confirming the structural similarity of the roots when the area affected by irregular root resorption was not considered.

The apical area of the incisors with irregular ARR was significantly smaller than that of the incisors with simulated regular ARR ($p<0.001$). However, incisors with irregular ARR and simulated regular ARR did not show significant difference between their total root areas ($p=0.435$).

DISCUSSION

Apical root resorption is a frequent, undesired side effect of orthodontic treatment,^{1,3,12} affecting particularly the maxillary incisors in that these teeth present single, thin, cone-shaped roots, which transmit the orthodontic force directly to the tooth apex.^{9,13,2,26}

Despite not being considered as normal, a 3mm reduction in root length during orthodontic treatment was considered as biologically acceptable by Phillips.⁹ Periapical radiographs are routinely used for diagnosis and follow-up of possible resorption lesions. In the present study, incisors with irregular ARR showed a mean reduction of 1.35mm in root length when the most apical point of the root was considered.

Since root resorption occurs in an irregular manner in 92.7% of the incisors,²⁴ affecting the lingual and labial surfaces in different degrees, two-dimensional radiographic examinations are not capable of demonstrating the real extension of the lesion because of the superimposition of the root structure in the labial-lingual direction.^{27,12,24} According to Campos et al²⁴, approximately 11.6% of the root length may be compromised by apical root resorption not diagnosed by two-dimensional radiographic techniques.

In the present study, regular resorption was simulated in the incisors without ARR at the same height of the most apical point of the incisors with irregular ARR (point AR). Point AR was chosen to determine the height of the simulated regular ARR because this point represents the most apical point of the lesion detectable by the two-dimensional radiographic technique such as the periapical radiograph.

The comparison between the roots of the incisors with irregular root resorption and without root resorption was possible due to the similar morphological structure presented by the two roots of each individual in the initial periapical examination. This characteristic was confirmed by the absence of significant difference (0.51mm², $p=0.837$) between the sound root areas of

the incisors with irregular ARR and simulated regular ARR.

Absence of symptomatology related to root resorption makes its diagnosis to be associated with routine radiographic examinations therefore periapical radiographic is indicated.^{10,11,12} However, the bidimensional radiographic images do not show specificity for the diagnosis of RRA injuries; in other words, they can present false-negative results associated to the overlapping of images.^{28,12,24} Thus, accurate diagnosis of the presence and extent of the lesion of root resorption is only possible through three-dimensional radiographic examination such as the computed tomography.^{16,29} In this study, CBCT scans of the central sagittal section of the roots were evaluated, demonstrating a different perspective of the structures not visualized in periapical radiographs.

The quantification of the reduction of root length has limited clinical significance in that it is more important to determine the reduction of the surface area of the root and the consequent decrease of periodontal support.³ The relationship between root shortening and loss of periodontal support has been little addressed in the literature. Kalkwarf et al³⁰ reported that a root shortening of 8mm corresponds to a reduction of 50% of the periodontal support.

The conical format of the roots ensures that the reduction of root length from the apex does not exhibit a linear relationship with the reduction of root area and, consequently, with the reduction of periodontal support, because the transverse section of the root increases in an apical to cervical direction. This characteristic, associated with the morphological variability of the roots, makes it difficult to determine such relationship.

The results obtained in this study demonstrated a significant difference in the apical area between the incisors with irregular ARR and simulated regular ARR. This result suggests that, by considering only the resorbed root area shown in the sagittal cut of the maxillary incisors, an irregular ARR affects significantly more root structure than the regular ARR with the same apical limit in similar root structures. However, there was no significant difference between the total root areas of the incisors with irregular ARR and the incisors with simulated regular ARR, indicating that the root structure affected by irregular ARR, in relation to the simulated regular ARR, did not affect significantly the total root area of the upper incisors in the sagittal cuts. Thus, the underestimation of the longitudinal extension of irregular apical root resorption lesions associated with two-dimensional radiographic methods did not have significant influence on the total root area of the tooth. Therefore it seems reasonable that the periapical radiography is indicated for the periodic control of the condition of the incisors during orthodontic treatment, since its diagnostic limitation is overcome by its advantages in terms of exam complexity, cost and

radiation dose.

CONCLUSION

Although the apical root area of the incisors with irregular root resorption was significantly smaller than the area of the incisors with simulated regular root resorption, there was no significant difference between total root areas in both conditions.

ACKNOWLEDGMENT

This work was supported by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais - FAPEMIG.

REFERENCES

1. Kurol J, Owman-Moll P, Lundgren D. Time-related root resorption after application of a controlled continuous orthodontic force. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1996; 110(3):303-10.
2. Taithongchai R, Sookkorn K, Killiany DM. Facial and dentoalveolar structure and the prediction of apical root shortening. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1996; 110(3):296-302.
3. Consolaro A, Furquim LZ. Extreme root resorption associated with induced tooth movement: A protocol for clinical management. *Dental Press J Orthod* 2014; 19(5):19-26.
4. Sondejker CW, Lamberts AA, Beckmann SH, Kuitert RB, Westing K, Persoon S, Kuijpers-Jagtman AM. Development of a clinical practice guideline for orthodontically induced external apical root resorption. *Eur J Orthod.* 2019. doi: 10.1093/ejo/cjz034.
5. Brezniak N, Wasserstein A. Root resorption after orthodontic treatment: part 1. Literature review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1993a; 103(1):62-6.
6. Brezniak N, Wasserstein A. Root resorption after orthodontic treatment: part 2. Literature review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1993b; 103(2):138-46.
7. McNab S, Battistutta D, Taverne A, Symons AL. External apical root resorption following orthodontic treatment. *Angle Orthod.* 2000; 70(3):227-32.
8. Zhong J, Chen J, Weinkamer R, Darendeliler MA, Swain MA, Sue A et al. In vivo effects of different orthodontic loading on root resorption and correlation with mechanobiological stimulus in periodontal ligament. *J R Soc Interface.* 2019; 16(154):1-12.
9. Phillips JR. Apical root resorption under orthodontic therapy. *Angle Orthod.* 1955; 25(1):1-22.
10. Newman WG. Possible etiologic factors in external root resorption. *Am J Orthod.* 1975; 67(5):522-39.
11. Westphalen VP, Moraes IG, Westphalen FH. Efficacy of conventional and digital radiographic imaging methods for diagnosis of simulated external root resorption. *J Appl Oral Sci.* 2004; 12(2):108-12.
12. Dudic A, Giannopoulou C, Leuzinger M, Kiliaridis S. Detection of apical root resorption after orthodontic treatment by using panoramic radiography and cone-beam computed tomography of super-high resolution. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2009; 135(4):434-7.
13. Brezniak N, Wasserstein A. Orthodontically induced inflammatory root resorption. Part I: the basic science aspects. *Angle Orthod.* 2002; 72(2):175-9.
14. Arriola-Guillen LE, Rodríguez-Cárdenas YA, Ruíz-Mora GA, Castillo AAD, Schilling J, Dias-Da Silveira HL. Three-dimensional evaluation of the root resorption of maxillary incisors after the orthodontic traction of bicortically impacted canines: case reports. *Prog Orthod.* 2019; 20(1):13-22.
15. Sameshima GT, Asgarifar KO. Assessment of root resorption and root shape: periapical vs panoramic films. *Angle Orthod.* 2001; 71(3):185-9.
16. Lermen CA, Liedke GS, Da Silveira HE, Da Silveira HL, Mazzola AA, De Figueiredo JA. Comparison between two tomographic sections in the diagnosis of external root resorption. *J Appl Oral Sci.* 2010; 18(3):303-7.
17. Hsu JT, Chang HW, Huang HL, Yu JH, Li YF, Tu MG. Bone density changes around teeth during orthodontic treatment. *Clin Oral Invest.* 2010; 15(4):511-9.
18. Mozzo P, Procacci C, Tacconi A, Martini PT, Andreis IA. A new volumetric CT machine for dental imaging based on the cone-beam technique: preliminary results. *Eur Radiol.* 1998; 8(9):1558-64.
19. Lund H, Grondahl K, Grondahl HG. Cone beam computed tomography for assessment of root length and marginal bone level during orthodontic treatment. *Angle Orthod.* 2010; 80(3):466-73.
20. Mah JK, Danforth RA, Bumann A, Hatcher D. Radiation absorbed in maxillofacial imaging with a new dental computed tomography device. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003; 96(4):508-13.
21. Holberg C, Steinhauser S, Geis P, Rudzki-Janson I. Cone-beam computed tomography in orthodontics: benefits and limitations. *J Orofac Orthop.* 2005; 66(6):434-44.

22. Scarfe WC, Farman AG, Sukovic P. Clinical applications of cone-beam computed tomography in dental practice. *J Can Dent Assoc.* 2006; 72(1):75-80.
23. Swennen GR, Schutyser F, Barth EL, De Groeve P, Mey A. A new method of 3-D cephalometry. Part I: the anatomic Cartesian 3-D reference system. *J Craniofac Surg.* 2006; 17(2):314-25.
24. Campos MJ, Silva KS, Gravina MA, Fraga MR, Vitral RW. Apical root resorption: the dark side of the root. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2013; 143(4):492-8.
25. Conover WJ. *Practical nonparametric statistics.* 3th. New York: Wiley; 1999.
26. Oppenheim A. Biologic orthodontic therapy and reality. *Angle Orthod.* 1936; 6(1):153-83.
27. Sameshima GT, Sinclair PM. Predicting and preventing root resorption: part I: diagnostic factors. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2001; 119(5):505-10.
28. Filho DBF, Rocha RPE, Silva JR MBJA, Santos MLWD, Marino JG. When is statistical significance not significant? *Braz Political Science Rev.* 2013; 7(1):31-55.
29. Yia J, Suna Y, Lib Y, Lic C, Lid X, Zhaoe Z. Cone-beam computed tomography versus periapical radiograph for diagnosing external root resorption: a systematic review and meta-analysis. *Angle Orthod.* 2017; 87(2):328-37.
30. Kalkwarf KL, Krejci RF, Pao YC. Effect of apical root resorption on periodontal support. *J Prosthet Dent.* 1986; 56(3):317-9.
- health survey 2013. *Int J Equity Health.* 2016; 15(1):153. doi: 10.1186/s12939-016-0427-4.
31. Portela PP, Mussi FC, Gama GGG, Santos CAST. Factors associated with lack of blood pressure control in men. *Acta Paul Enferm.* 2016; 29(3):307-15. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/1982-0194201600043>.
32. Carvalho G. A saúde pública no Brasil. *Estud Av.* 2013; 27(78):1-22. <https://dx.doi.org/10.1590/S0103-40142013000200002>.
33. Machado ALG, Lima FET, Cavalcante TF, de Araújo TL, Vieira NF. Instruments of health literacy used in nursing studies with hypertensive elderly. *Rev Gaúch Enferm.* 2014; 35(4):101-07. doi: 10.1590/1983-1447.2014.04.45139.
34. Apolinario D, Mansur LL, Carthery-Goulart MT, Brucki SM, Nitrini R. Detecting limited health literacy in Brazil: development of a multidimensional screening tool. *Health Promot Internation.* 2013; 29(1):5-14. doi: 10.1093/heapro/dat074.
35. Rudd RE, Rosenfeld L, Simonds VW. Health literacy: a new area of research with links to communication. *Atlantic Journal of Communication.* 2012; 20:16-30. doi: 10.1080/15456870.2012.637025.
36. Carthery-Goulart MT, Anghinah R, Areza-Fegyveres R, Bahia VS, Brucki SM, Damin A, et al. Performance of a Brazilian population on the test of functional health literacy in adults. *Rev Saúde Pública.* 2009; 43:631-38. doi: 10.1590/S0034-89102009005000031.
37. Frieden TR, Berwick DM. The "Million Hearts" initiative - preventing heart attacks and strokes. *N Engl J Med.* 2011; 365:e27. doi: 10.1056/NEJMp1110421.
38. Passamai MPB, Sampaio HAC, Dias AMI, Cabral LA. Functional health literacy: reflections and concepts on its impact on the interaction among users, professionals and the health system. *Interface (Botucatu) [online].* 2012; 16:301-314. <http://dx.doi.org/10.1590/S1414-32832012005000027>.
39. Brown MT, Bussel J, Dutta S, Davis K, Strong S, Mathew S. Medication adherence: truth and consequences. *Am J Med Sci.* 2016; 351(4):387-99. doi: 10.1016/j.amjms.2016.01.010.
40. Paasche-Orlow MK, Wolf MS. The causal pathways linking health literacy to health outcomes. *Am J Health Behav.* 2007;31:S19-26. doi: 10.5555/ajhb.2007.31.suppl.S19.
41. Ritchey M, Chang A, Powers C, Loustalot F, Schieb L, Ketcham M, et al. Vital Signs: Disparities in antihypertensive medication nonadherence among Medicare Part D beneficiaries - United States, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016; 65(36):967-76. doi: 10.15585/mmwr.mm6536e1.

Bruno Salles Sotto-Maior¹
 Breno Nogueira Silva²
 Patrícia Zagoto Figueredo⁴
 Lucas Henriques Rosa³
 Mateus Antunes Ribeiro³
 Lucas Lactim Ferrarez³
 Neuza Maria Souza Picorelli Assis²

¹Departamento de Odontologia Restauradora, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Fora, Brasil.

²Departamento de Cirurgia Oral e Maxilofacial, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Fora, Brasil.

³Departamento de Pós-graduação, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Fora, Brasil.

⁴Instituto de Pesquisas São Leopoldo Mandic, Faculdade São Leopoldo Mandic, Área de Implantodontia, Campinas, Brasil.

✉ **Bruno Sotto-Maior**

Faculdade de Odontologia, Universidade Juiz de Fora, São Pedro, Juiz de Fora, Minas Gerais
 CEP: 36036-900
 📧 brunosottomaior@gmail.com

RESUMO

Introdução: Como uma opção de tratamento ao edentulismo mandibular foi desenvolvido o conceito All-on-4®, uma técnica de ancoragem com a instalação de quatro implantes distribuídos na região anterior da mandíbula edêntula para uma reabilitação total implantossuportada. **Objetivo:** Neste estudo, analisamos pelo método de elementos finitos o comportamento biomecânico dos implantes e tecidos ósseos. **Material e métodos:** Foram utilizados 3 modelos tridimensionais computadorizados, cada um com 4 implantes hexágono externo 3,75x13mm na região interforames mentuais, os implantes anteriores mantidos na posição axial e a variação ocorreu nos implantes posteriores: grupo 1, implantes posteriores retos; grupo 2, implantes posteriores com inclinação em 17° e grupo 3, com implantes posteriores inclinados em 30°. Uma carga axial de 150N foi aplicada nos molares e de 100N nos pré-molares bilateralmente. **Resultados:** Após análises evidenciou-se que nos grupos 17° (13,68Mpa, 34,76Mpa e 14,36Mpa para as tensões de tração, compressão e cisalhamento respectivamente) e 30° (14,26Mpa, 23,14Mpa e 10,31Mpa para as tensões de tração, compressão e cisalhamento respectivamente) apresentaram menores picos de tensão no osso. O mesmo padrão de distribuição de tensões foi observado para os implantes, com redução quando inclinamos os implantes distais. **Conclusão:** Os resultados mostraram que a angulação dos implantes favoreceu a distribuição das tensões no osso e implantes, interferindo positivamente na performance biomecânica das reabilitações totais implantossuportadas em mandíbulas edêntulas, considerando que no grupo dos implantes retos os valores das tensões foram maiores.

Palavras-chaves: Implantação Dentária; Mandíbula; Reabilitação Bucal.

ABSTRACT

Introduction: As a treatment option for mandibular edentulism, the All-on-4® concept was developed, an anchoring technique with the installation of four implants distributed in the anterior region of the edentulous mandible for total implant-supported rehabilitation. **Objective:** In this study, we analyzed by the finite element method the biomechanical behavior of implants and bone tissues. **Material and methods:** Three computerized three-dimensional models were used, each with 4 external hexagon 3.75x13mm implants in the mental interforam region, the anterior implants kept in the axial position and the variation occurred in the posterior implants: group 1, straight posterior implants; group 2, posterior implants inclined at 17° and group 3, posterior implants inclined at 30°. An axial load of 150 N was applied to the molars and 100 N to the premolars bilaterally. **Results:** After analysis, it was found that in the 17° (13.68Mpa, 34.76Mpa and 14.36Mpa groups for tensile, compressive and shear stresses respectively) and 30° (14.26Mpa, 23.14Mpa and 10.31Mpa for tensile, compressive and shear stresses respectively) presented lower stress peaks in the bone. The same pattern of stress distribution was observed for the implants, with reduction when the distal implants were tilted. **Conclusion:** The results showed that the angulation of the implants favored the distribution of stresses in the bone and implants, positively interfering in the biomechanical performance of the total implant-supported rehabilitations in edentulous jaws, considering that in the group of straight implants the stress values were higher.

Key-words: Dental Implantation; Mandible; Mouth Rehabilitation.

Submetido: 14/10/2019
 Aceito: 26/10/2019



INTRODUÇÃO

Um dos limites e desafios das reabilitações em mandíbulas edêntulas com implantes osseointegráveis e com severa reabsorção óssea está relacionado com a quantidade óssea na região posterior aos forames mentuais em mandíbulas atroficas, dificultando a sua reabilitação.¹ A aceitabilidade por parte do paciente é maior quanto menos invasivo, menos dispendioso financeiramente e mais rápido for o procedimento, justificando sua procura por técnicas que não necessitem de enxertos ósseos e proporcionem função imediata.

Como uma opção de tratamento ao edentulismo mandibular e como forma de simplificar o procedimento cirúrgico e protético, foi desenvolvido o conceito All-on-4® (Nobel Biocare® – Gotemburgo, Suécia), a reabilitação é baseada na técnica de ancoragem com a instalação de quatro implantes distribuídos na região anterior da mandíbula entre os forames mentuais e submetidos à carga imediata. Neste conceito, os dois implantes anteriores são posicionados axialmente ao rebordo alveolar e dois implantes posteriores inclinados em 30-45° para o distal.² Essa técnica permite a utilização de implantes posteriores mais longos favorecendo a estabilidade primária do implante, sem interferir com o forame mental ou nervo alveolar inferior, além de aumentar a área de estabilidade protética com a diminuição do cantilever, favorecendo a biomecânica do sistema de reabilitação mandibular implantossuportada,³ proporcionando aos pacientes um tratamento menos invasivo, mais rápido e garantindo melhor qualidade de vida.⁴

A técnica cirúrgica All-on-four mandibular associada à carga imediata é uma alternativa viável para o tratamento de mandíbulas atroficas,² sua utilização confere estabilidade à prótese inferior que normalmente é a maior queixa por portadores de próteses removíveis associadas a rebordos atroficos.⁵

Estudos longitudinais e acompanhamentos clínicos de pacientes reabilitados pela técnica All-on-four, tem demonstrado elevada taxa de sucesso,^{6,7} entretanto não há um consenso quanto à angulação dos implantes dentários, assim sendo, estudos biomecânicos para avaliar o comportamento de apenas 4 implantes suportando uma reabilitação total são necessários e de grande importância clínica. Através destes estudos observamos o comportamento das tensões geradas pelas forças mastigatórias no sistema prótese-implante-tecidos de suporte, na qual tensões resultantes de sobrecarga oclusal podem causar perda óssea marginal e falha do implante,⁸ assim como tensões aumentadas estão relacionadas às falhas mecânicas da estrutura protética.⁹

Com base na hipótese de que, se aumentarmos a angulação dos implantes posteriores em reabilitações totais implantossuportadas em mandíbulas podemos

alterar o comportamento biomecânico, o presente trabalho teve como objetivo avaliar a influência da angulação dos implantes posteriores no comportamento biomecânico dos implantes e tecido ósseo em reabilitações totais implantossuportadas, através do método de elementos finitos.

MATERIAL E MÉTODOS

Obtenção do modelo geométrico: delineamento experimental

Foram confeccionados três modelos mandibulares edêntulos com base em imagens de tomografias computadorizada de feixe cônico (Sistema de Imagem 3D Cone Beam i-CAT; Imagiologia Sciences International). O modelo de osso foi construído por osso medular envolto por osso cortical com a espessura de 2 mm, espessura média de osso cortical na mandíbula, com auxílio dos softwares Invesalius e SolidWorks 2016. Cada modelo de mandíbula recebeu quatro implantes hexágono externo 3,75x13mm na região entre os forames mentuais, os implantes anteriores foram mantidos na mesma posição em todos os grupos, com variação da inclinação dos implantes posteriores, implantes posteriores retos e paralelos aos implantes anteriores (grupo 1); implantes posteriores inclinados em 17° para distal em relação aos implantes anteriores (grupo 2), e implantes posteriores inclinados em 30° para a distal em relação aos implantes anteriores (grupo 3), constituindo assim os fatores de estudo desse trabalho figura 1.

Todos os três modelos foram compostos com uma prótese total fixa implantossuportada com barra metálica e dentogengival em acrílico sobre componentes protéticos do tipo mini-pilares, o cantilever no grupo reto de 20mm; no grupo 17° de 15mm, e no grupo 30° de 10mm.

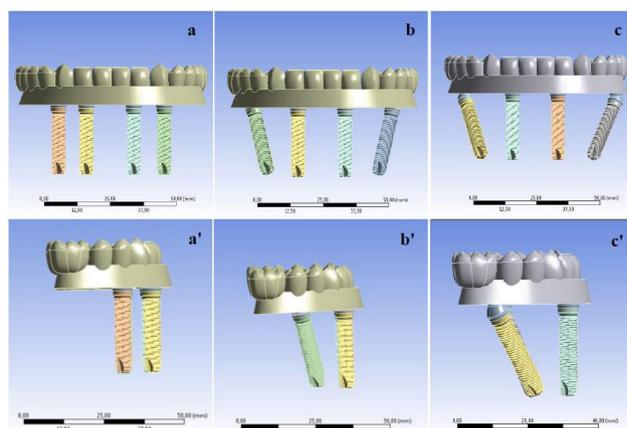


Figura 1: Modelo CAD tridimensional em vista frontal e lateral dos grupos de implantes reto (a/a'), 17° (b/b') e 30° graus (c/c').

Tabela 1: Propriedades mecânicas das estruturas que compõem os modelos.

Estruturas		Módulo de Young (E)		Módulo de elasticidade (Gpa)		Coefficiente de Poisson
Osso Cortical	Ex	12,600	Gxy	4,850	δ_{xy}	0,3
	Ey	12,600	Gyz	5,700	δ_{yz}	0,39
	Ez	19,400	Gxz	5,700	δ_{xz}	0,39
Osso Trabecular	Ex	1,150	Gxy	6,800	δ_{xy}	0,001
	Ey	2,100	Gyz	4,340	δ_{yz}	0,32
	Ez	1,150	Gxz	6,800	δ_{xz}	0,05
Titânio (Implante e Conexões Protéticas)		104,000		38,800		0,34
Acrílico		1960		24		0,35

A análise por elementos finitos (AEF) foi utilizada para determinar os valores de tensão de tração (σ_{max}), compressão (σ_{min}) e cisalhamento (τ) para o tecido ósseo (osso cortical e medular) e os valores de deformação máxima (ϵ_{max}) e da tensão de von Mises (σ_M) para os implantes.

Análise numérica pelo método dos elementos finitos

Os três modelos foram exportados para o programa de análise matemática de elementos finitos Ansys Workbench; versão 14 (Swanson Analysis Inc., Houston, PA, EUA) para análise biomecânica. As propriedades biomecânicas da prótese, pilares protéticos, parafusos, implantes foram consideradas como sendo isotrópicos, homogêneos e linearmente elásticos e o osso cortical e medular foram considerados anisotrópicos (tabela 1). Na análise, foi gerada uma malha de elementos finitos usando 10-nó de elementos tetraédricos quadráticos com 3 graus de liberdade por nó.

Após realizado a análise de convergência a 5%, o valor do tamanho da malha foi de 0,5mm, conforme apresentadas nas figuras 3 e 4. Os modelos apresentaram uma série de elementos que variaram de 398.307 a 408.997 e um número de nós que variou de 695.501 a 713.432 (tabela 2). As condições de contorno foram definidas mediante a fixação da distância nas superfícies externas mesial e distal do segmento ósseo em todas as direções dos eixos cartesianos (x, y e z).

Posteriormente uma carga oclusal foi utilizada de 150N divididos em 8 pontos de aplicação nos molares e de 100N em cada pré-molar bilateralmente, simulando uma força mastigatória normal em um primeiro molar

Tabela 2: Número de elementos e nós.

Grupo	Elementos	Nós
Reto	398 307	695 501
17 graus	399 090	697 098
30 graus	408 997	713 432

inferior (figura 2), como realizado no estudo de Naini et al¹⁰. Os valores de tensão de tração (σ^{max}), compressão (σ^{min}) e cisalhamento (τ) para o tecido ósseo cortical e medular e a tensão equivalente de von Mises (σ^{VM}) e deformação máxima (ϵ^{max}) para os implantes foram obtidos para a comparação numérica e codificada por cores entre os grupos de todos os modelos.

Os resultados foram registrados, avaliados e comparados gráfica e numericamente para análise qualitativa e quantitativa, a fim de obter um melhor entendimento da situação analisada. Os diferentes materiais foram analisados por critérios distintos devido às características inerentes de cada material e seu comportamento.

O critério de Mohr-Coulomb foi utilizado para quantificar, a nível estrutural, o risco ao dano e foi selecionado por considerar a diferença no impacto das tensões de tração e compressão num material friável como o osso e seu impacto na geração do dano ósseo.¹¹

A teoria do critério de Mohr Coulomb define que um material fratura quando a combinação das tensões principais se iguala ou excedem os limites de resistência. O critério clássico pode ser definido pela fórmula:

Dessa forma, o critério analisa o impacto das tensões de tração e sua relação com a resistência à tração, bem como as tensões de compressão e sua relação com a resistência a compressão. Para facilitar análises comparativas, uma adaptação foi realizada e pode ser definida pela fórmula:

$$\frac{\sigma_1}{\sigma_{resistência\ a\ tração}} + \frac{\sigma_3}{\sigma_{resistência\ a\ compressão}} < 1$$

Onde:

σ_1 é a tensão máxima principal,

σ_3 a tensão mínima principal e

$\sigma_{resistência}$ a tensão máxima de fratura a compressão e tração.

Como referência, para o cálculo pelo critério a tensão limite de escoamento a tração é de 82.8MPa e a tensão limite de escoamento a compressão é de 133.6MPa, estabelecido por Bayraktar et al.¹¹. Esses

valores são baseados no osso medular, uma vez que não foram encontrados valores de referência, dentro de um

$$\frac{\sigma_1}{\sigma_{\text{limite de escoamento a tração}}} + \frac{\sigma_3}{\sigma_{\text{limite de escoamento a compressão}}} = \sigma_R$$

Onde:

σ_R é o resultado,

σ_1 é a tensão máxima principal,

σ_3 a tensão mínima principal e

σ_{limite} a tensão máxima de escoamento à compressão e a tração.

mesmo estudo, para os índices do osso cortical. Porém, por serem materiais similares, os valores provavelmente terão proporção semelhante.

Os componentes de titânio foram analisados segundo o critério de von Mises, devido as características dúcteis do titânio e esse critério ser indicado para análise de metais dúcteis. Como referência de análise para os implantes, foram utilizados o limite de escoamento do titânio grau 4 de 550Mpa, estabelecido por Matweb.¹²

RESULTADOS

Osso Cortical

Os resultados obtidos das análises de tensões e deformações no osso cortical a partir da avaliação quantitativa são apresentados na tabela 3.

Observa-se, em relação à tração, que os grupos 17 e 30 graus apresentaram os menores valores de tração em comparação ao grupo reto (G17° tração= 13,68MPa e G30° tração= 14,26MPa GR tração= 22,38MPa). O menor pico de tensão de tração foi observado no grupo 17 graus.

Nos valores obtidos para compressão, o grupo 30 graus apresentou os menores valores, e os grupos 17 e 30 graus também apresentaram menores valores de compressão em comparação ao grupo reto (G30°compressão= 23,14MPa; G17°compressão=

34,76MPa e GR compressão= 55,25MPa). O menor pico de tensão de compressão foi no grupo 30 graus.

Resultado semelhante foi obtido para cisalhamento, na qual o grupo 30 graus apresentou menores valores, seguido do grupo de 17 graus. Ambos tiveram menores resultados quando comparados ao grupo reto (G30°= 10,31MPa; G17°= 14,36MPa e GR= 28,31MPa). O menor pico de tensão de cisalhamento foi no grupo 30°. A figura 2, representa o mapa de tensão de cisalhamento no osso cortical com diferentes tons de concentração de tensão no osso cortical para os diferentes grupos.

No entanto, dos valores obtidos para deformação, o grupo reto apresentou menor valor (GR= 0,00011µstrain), seguido do grupo 30 graus (G30°= 0,00091µstrain) e grupo 17 graus (G17°= 0,00095µstrain). O menor pico de tensão de deformação foi no grupo reto, porém entre os grupos 17 e 30 graus não houve uma diferença significativa. O mapa de tensão de deformação no osso cortical se encontram na figura 3.

Osso medular: análise das tensões e deformações

Os valores obtidos para as análises das tensões e deformações no osso medular a partir da avaliação quantitativa estão apresentados na tabela 4.

Apresentando uma variação de 1,67 a 4,16Mpa, para os valores de tensão à tração no osso medular, nota-se que o grupo 17 graus apresentou o menor valor (G17°= 1,67MPa), seguido do grupo 30 graus (G30°= 2,34MPa). Ambos tiveram menores valores em comparação ao grupo reto (GR= 4,16MPa). O menor pico de tração foi do grupo 17 graus.

Em relação à Compressão, os valores variaram de 1,53 a 6,49MPa. O grupo 30 graus apresentou o menor valor (G30°= 1,53MPa), seguido do grupo 17°

Tabela 3: Análise das tensões e deformações no osso cortical nos diferentes grupos.

Grupo	Osso Cortical			
	Tração (MPa)	Compressão (MPa)	Cisalhamento (MPa)	Deformação (µstrain)
Reto	22,38	55,25	28,31	0,00011
17 graus	13,68	34,76	14,36	0,00095
30 graus	14,26	23,14	10,31	0,00091

Tabela 4: Valores obtidos para osso medular a partir das análises de tensões e deformações.

Grupo	Osso Medular			
	Tração (MPa)	Compressão (MPa)	Cisalhamento (MPa)	Deformação (µstrain)
Reto	4,16	6,49	3,32	0,0212
17 graus	1,67	1,78	0,98	0,0012
30 graus	2,34	1,53	1,04	0,0013

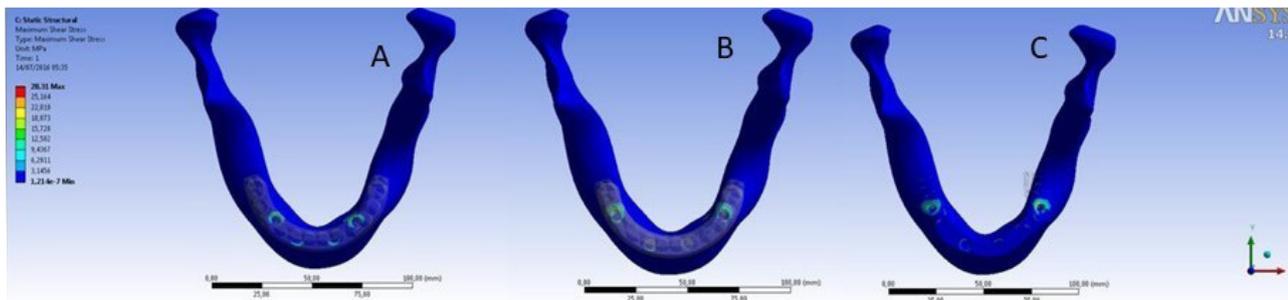


Figura 2: Mapa de tensão de cisalhamento no osso cortical dos grupos reto (A), 17° (B) e 30° (C).

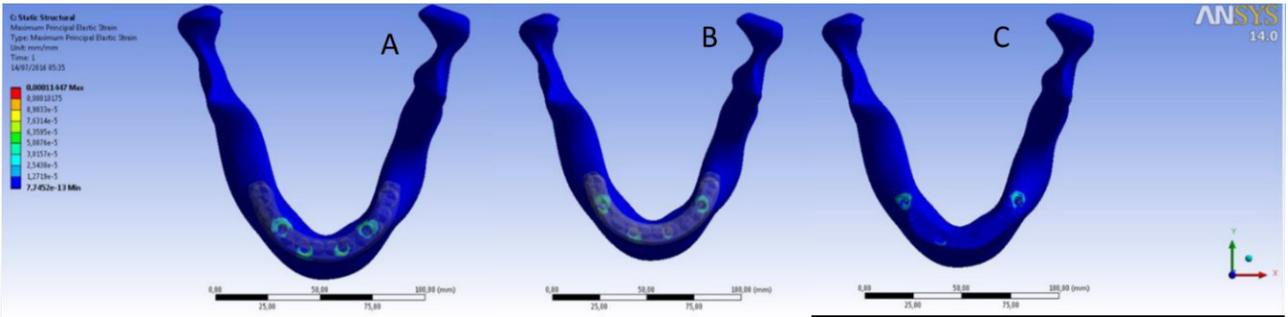


Figura 3: Mapa de tensão de deformação no osso cortical do grupo reto (A), 17° (B) e 30° (C).

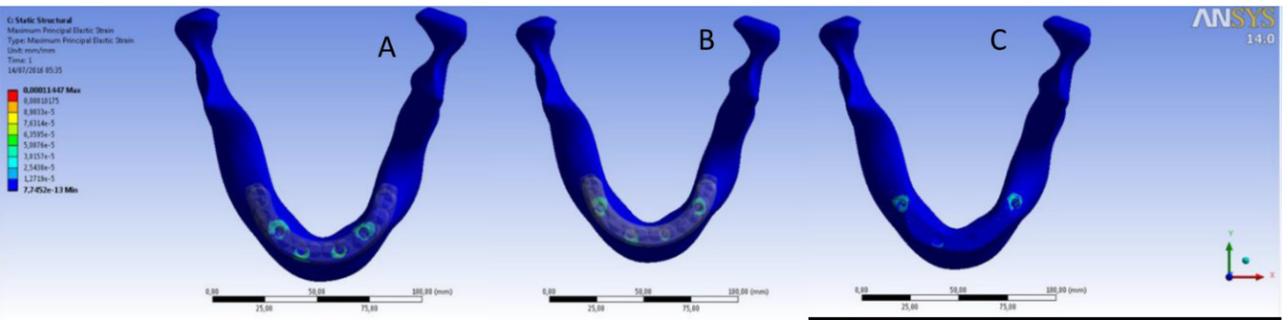


Figura 4: Mapa de tensão de cisalhamento no osso medular do grupo reto (A), 17° (B) e 30° (C).

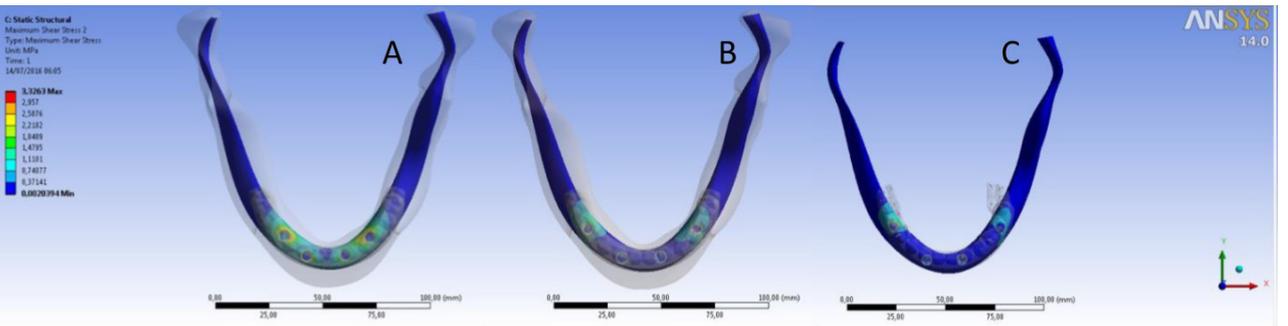


Figura 5: Mapa de tensão de deformação do osso medular no grupo reto (A), 17° (B) e 30° (C).

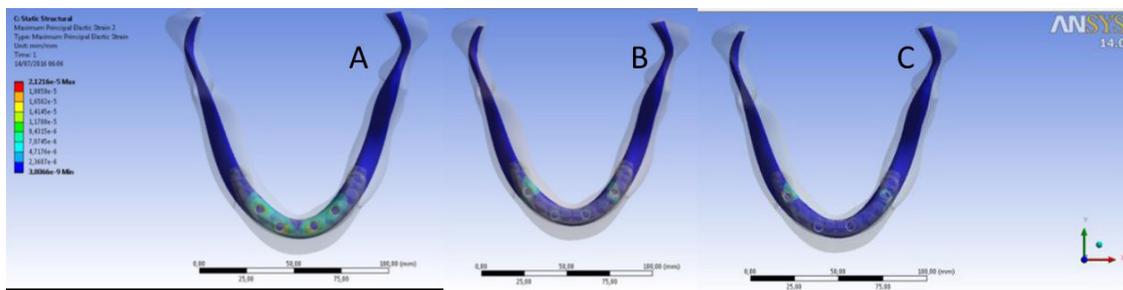


Figura 6: Mapa de tensão dos implantes dentários no grupo reto (A), 17° (B) e 30° (C).

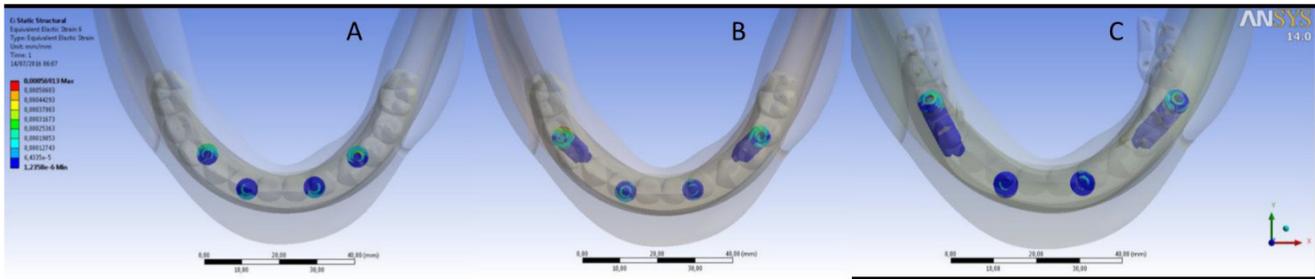


Figura 7: Mapa de tensão de deformação dos implantes no grupo reto (A), 17° (B) e 30° (C).

($G_{17^\circ} = 1,78\text{MPa}$), e, ambos tiveram menores valores em relação ao grupo reto ($GR = 6,49\text{MPa}$). O menor pico de compressão foi do grupo 30 graus.

Assim como nos resultados obtidos para tração, o grupo 17 graus também apresentou menor valores de resposta ao cisalhamento ($G_{17^\circ} = 0,98\text{MPa}$) e a para deformação ($GR_{17^\circ} = 0,0012\mu\text{strain}$). Seguidos pelo grupo 30 graus ($G_{30^\circ} = 1,04\text{MPa}$ e $GR_{30^\circ} = 0,0013\mu\text{strain}$) e o grupo reto ($GR = 3,32\text{MPa}$ e $GR = 0,0212\mu\text{strain}$). Nos mapas de tensão de cisalhamento (figura 4) e de deformação (figura 5), nota-se a diferença de tons de concentração de tensão no osso medular para o grupo reto em relação aos grupos 17 e 30 graus.

Implantes dentários: análise das tensões e deformações

Os resultados obtidos nas análises de tensões e deformações para cada implante nos grupos reto, 17 e 30 graus, estão apresentados nas tabelas 5 e 6 respectivamente. Dado que os implantes 1 e 4 são os implantes posteriores e os implantes 2 e 3 são os implantes anteriores. Os valores de tensão em von Mises variaram de 22,91Mpa (Implante 2= G_{17°) a 113,83Mpa (Implante 1= GR) enquanto que os valores de tensão de deformação variaram de 0,00022 μstrain (Implante 2= G_{17°) a 0,00065 μstrain (Implante 4= G_{17°).

Observa-se na figura 6, uma sutil variação do

gradiente de cores em função da concentração de tensão nos implantes dentários para os diferentes grupos. O mesmo acontece figura 7, que mostram a concentração de deformação nos implantes dentários nos três grupos.

DISCUSSÃO

A análise de elementos finitos é uma importante ferramenta para análise de tensão de tração, compressão, cisalhamento e deformação no osso e tensão dos implantes, clinicamente difíceis de se obter através de experimentos in vivo. Através desta metodologia podemos analisar separadamente o comportamento das estruturas envolvidas numa reabilitação implantossuportada, além disto, esta metodologia nos indica um parâmetro para comparação clínica e elaboração de protocolos de recomendação biomecânica.

Neste estudo, a viabilidade dos implantes inclinados para reabilitações totais implantossuportadas demonstrou-se possível, uma vez que as magnitudes de tensão estiveram dentro do limite de resistência do tecido ósseo e titânio. Fato também relatado por Carvalho,¹³ na qual avaliou a influência da angulação dos implantes posteriores em reabilitações implantossuportadas na distribuição das tensões através da análise de elementos finitos tridimensional. Além disso, estudos clínicos relatam altas taxas de sucesso nas reabilitações em mandíbulas edêntulas com a técnica All-on-four.^{1,14-17}

Tabela 5: Análise das tensões dos implantes nos diferentes grupos.

Grupo	Implante 1	Implante 2	Implante 3	Implante 4
	Tensão von Mises (MPa)			
Reto	113,83	61,84	63,46	71,35
17 graus	52,36	22,91	48,91	72,05
30 graus	52,52	24,23	23,48	70,02

Tabela 6: Análise das deformações dos implantes nos diferentes grupos.

Grupo	Implante 1	Implante 2	Implante 3	Implante 4
	Deformação (μstrain)			
Reto	0,00056	0,00030	0,00031	0,00035
17 graus	0,00047	0,00020	0,00044	0,00065
30 graus	0,00063	0,00022	0,00021	0,00047

Existe uma grande diversidade de metodologias empregadas no intuito de avaliar a biomecânica das próteses suportadas por implantes inclinados, o que dificulta a comparação dos resultados obtidos de forma direta.

No estudo de Maló et al², iniciaram uma série de estudos sobre implantes seguindo o conceito All-on-four, técnica cirúrgica na qual os dois implantes anteriores são axiais e dois implantes posteriores são inclinados. Os implantes posteriores imediatamente anteriores aos forames mentuais foram inclinados para distal, com uma angulação próxima a 30° em relação ao plano oclusal. Este estudo serviu de referência científica para a escolha de apenas 4 implantes e a angulação máxima de 30° do presente estudo, sugerindo que a técnica de 4 implantes pode ser utilizada em mandíbulas com alto índice de sucesso.

Em 2011, pelo método dos elementos finitos, Fazi et al¹⁸ analisaram seis diferentes configurações de implantes instalados na região entre os forames mentuais, com o número de implantes variando de 3 a 5 e os implantes distais inseridos tanto paralelo ao implantes axiais ou inclinado distalmente por 17 ou 34°. A configuração de três implantes paralelos resultou em maior tensão enquanto quatro e cinco implantes resultaram na distribuição de tensões semelhantes. Configurações com os implantes distais inclinados resultaram em uma distribuição de tensões mais favorável em todos os níveis sendo que nos inclinados em 34° houve uma redução ainda mais favorável de tensões no osso, prótese e implantes. Confirmando os resultados de Zampelis et al³ e Bevilacqua et al¹⁹, indo de encontro com os resultados da nossa pesquisa, na qual os valores de tensão no osso cortical e osso medular, nos grupos dos implantes inclinados em 17° e 30° foram menores em relação ao grupo com implantes retos.

As técnicas de implantes inclinados baseiam-se no aumento do polígono de sustentação e diminuição do cantilever, podendo assim promover uma melhor distribuição de carga ao conjunto osso – implante –, o que foi observado em nosso estudo tanto para a análise qualitativa quanto para a análise quantitativa, indo de encontro com o estudo de Duyck et al²⁰.

O aumento da inclinação de implantes não prejudicou a distribuição de tensões, como apresentado por nosso trabalho e corroborado por Malhotra et al²¹, utilizando a metodologia de elementos finitos. E também, de acordo com Fazi et al¹⁸, a distribuição das tensões na prótese All-on-four resultou em uma redução favorável de tensões no osso, quando comparada a próteses com implantes retos.

A análise do mapa de tensão máxima principal define o estudo para avaliar o osso cortical e medular, permitindo determinar riscos locais de fadiga e possível fracasso do osso fisiológico e de possível reabsorção óssea. Esse critério tem sido sugerido para análise de

materiais friáveis como o osso.²² Em nosso estudo, observou-se maior concentração de tensão no osso cortical do que no osso medular para os grupos reto, 17° e 30°. Quando comparamos os 3 grupos, observamos que as maiores concentrações de tensões no osso ocorreram na interface dos implantes posteriores, em todos os grupos, o que também foi encontrado no estudo de Kim et al²³ e Anitua et al²⁴.

Ainda em relação as tensões transmitidas ao osso, nossos resultados corroboram com outros resultados encontrados na literatura, que apontam elevada taxa de sobrevivência quando do uso dos implantes angulados.²⁵⁻²⁹ Entretanto, é importante considerar que mesmo com a magnitude de tensões maiores observadas no osso cortical, estes valores não ultrapassaram o limite de resistência do tecido ósseo, assim a técnica apresenta viabilidade e, poderia ser empregada, sob o ponto de vista biomecânico.

Nos mapas de tensão de von Mises, em que analisamos as tensões nos implantes nos diferentes grupos reto, 17° e 30°, os modelos sob cargas axiais bilaterais simulando situações de cargas que ocorrem durante a mastigação, e que os implantes foram considerados osseointegrados. Observamos em nosso estudo que as maiores concentrações de tensão ocorreram na região cervical dos implantes posteriores e que a concentração nestes implantes foi maior em sua porção disto-lingual, o que também foi observado no estudo de Li X et al.³⁰ Essa concentração de tensão foi semelhante para os 3 grupos, possivelmente por ser a região de aplicação da carga.

Ainda em relação a tensão de von Mises nos implantes, podemos citar que a angulação dos implantes posteriores levou a redução das tensões transmitidas aos implantes anteriores axiais, semelhantes aos achados do estudo de Naini et al¹⁰.

Quando realizados estudos clínicos comparativos entre implantes inclinados e implantes axiais, os resultados são bastante consensuais. Ao se avaliar taxa de sobrevivência dos implantes e sucesso das próteses não se observa diferença significativa entre os implantes inclinados e axiais e nem entre os implantes da maxila e da mandíbula.³¹⁻³⁶ Esses achados também foram observados em nosso estudo, em que a diferença da tensão de deformação nos implantes para os diferentes grupos não foi significativa.

Inúmeros trabalhos afirmaram que a técnica de inclinar implantes pode ser utilizada para apoiar próteses fixas até mesmo com carga imediata, sendo considerada uma técnica com excelente prognóstico, preservando estruturas nobres, como nervos, evitando o procedimento de enxerto ósseo, além de ser similar ao protocolo convencional e com mesma previsibilidade em relação perda óssea marginal e sucesso dos implantes e próteses, o que foi relatado em vários estudos.^{1,7,17,38-42} E em comparação a esses autores, o nosso estudo mostrou que a angulação dos implantes posteriores levou a

diminuição dos valores de tensão ao osso e implantes, que é um dos fatores de sucesso para longevidade das próteses implantossuportadas.

A técnica All-on-four oferece vantagens como a preservação das estruturas nobres, tais como o nervo alveolar inferior e plexo incisal, possibilitando a instalação de implantes de maiores comprimentos e, como cita Takahashi et al⁴³, o benefício associado a redução do cantilever distal, e a distribuição eficaz dos implantes na mandíbula, justificando os valores encontrados em nossa pesquisa, na qual todos os valores de tensão citados tanto para o osso cortical e medular foram menores para os grupos com implantes angulados em 17° ou 30°, quando comparados as tensões do grupo reto, que foram maiores, mostrando que tais resultados vão de encontro com experiências clínicas de que inclinando os implantes posteriores, diminuimos a extensão do cantilever da prótese e assim melhoramos a distribuição das tensões aos componentes osso – implante – prótese. E desta forma reduzimos os riscos de fadiga e fraturas nas reabilitações totais implantossuportadas, aumentando a vida útil e o sucesso de tais reabilitações.

CONCLUSÃO

Considerando metodologia proposta e as limitações do estudo, foi possível concluir que a angulação dos implantes posteriores em 17 e 30 graus favoreceu a distribuição das tensões no osso e implantes, interferindo positivamente na performance biomecânica das reabilitações totais implantossuportadas em mandíbulas edêntulas.

CONFLITO DE INTERESSE

Todos os autores declaram não haver nenhum conflito de interesse na elaboração deste estudo.

REFERÊNCIAS

1. Agliard E, Panigatti S, Clericò M, Villa C, Malò P. Immediate rehabilitation of the edentulous jaws with full fixed protheses supported by four implants: interim results of a single cohort prospective study. *Clin Oral Implants Res.* 2010; 21:459-65.
2. Branemark PI, Hansson BO, Adell R, Breine U, Lindström J, Hallén O et al. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw: experience from a 10-year period. *Scand J Plast Reconstr Surg Suppl.* 1977; 16:1-132.
3. Francischone CE. Osseointegração na clínica multidisciplinar: estética e longevidade. *Quintessence.* 2016; 305-12.
4. Maló P, Nobre MA, Lopes A, Moss SM, Molina GJ. A longitudinal study of the survival of All-on-4 implants in the mandible with up to 10 years of follow-up. *J Am Dent Assoc.* 2011; 142(3):310-

20.

5. Maló P, Rangert B, Nobre M. "All-on-four" immediate-function concept with Brånemark System implants for completely edentulous mandibles: a retrospective clinical study. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2003; 5(1):2-9.
6. Zampelis A, Rangert B, Heijl L. Tilting of splinted implants for improved prosthodontic support: a two-dimensional finite element analysis. *J Prosthet Dent.* 2008; 99(3):169-72.
7. Maló P, Rangert B, Nobre M. All-on-4 immediate-function concept with Brånemark System implants for completely edentulous maxillae: a 1-year retrospective clinical study. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2005; 7(1):88-94.
8. Isidor F. Loss of osseointegration caused by occlusal load of oral implants: a clinical and radiographic study in monkeys. *Clin Oral Implants Res.* 1996; 7(2):143-52.
9. Silva GCC, Fraga MT, Mendonça JAG. Adaptação passiva de próteses implantossuportadas: relação com indução de tensões e importância clínica. *Implant News.* 2008; 5(4):393-97.
10. Naini RB, Nokar S, Borghei H, Alikhasi M. Tilted or parallel implant placement in the completely edentulous mandible? A three-dimensional finite element analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2011; 26:776-81.
11. Bayraktar HH, Morgan EF, Niebur GL, Morris GE, Wong EK, Keaveny TM. Comparison of the elastic and yield properties of human femoral trabecular and cortical bone tissue. *J Biomech.* 2004; 37(1):27-35.
12. MatWeb: Material Property Data. Dados do Titânio - CAS Number: 7440-32-6. 1996- [citado em 2019 Sep 30]. Disponível em: <http://www.matweb.com/index.aspx>
13. Carvalho WK. Efeito da angulação dos implantes e conexão protética em abordagens sem enxertia para a reabilitação de maxila atrofica: uma análise pelo método dos elementos finitos[tese]. Campinas: Centro de Pesquisas Odontológicas São Leopoldo Mandic; 2017.
14. Jensen OT, Adams MW, Cottam JR, Parel SM, Phillips WR 3rd. The All On 4 shelf: mandible. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011; 69:175-81.
15. Butura CC, Galindo D, Jensen O. Mandibular All-on-four therapy using angled implants: a three- year clinical study of 857 implants in 219 jaws. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2011; 55:795-811.
16. Francetti L, Romeo D, Corbella S, Taschieri S, Del Fabbro M. Bone level changes around axial and tilted implants in full-arch fixed immediate restorations. Interim results of a prospective study. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2012; 14(5):646-54.

17. Francetti L, Agliardi E, Testori T, Romeo D, Taschieri S, Del Fabbro M. Immediate rehabilitation of the mandible with fixed full prosthesis supported by axial and tilted implants: interim results of a single cohort prospective study. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2008; 10(4):255-63.
18. Fazi G, Tellini S, Vangi D, Branchi R. Three-dimensional finite element analysis of different implant configurations for a mandibular fixed prosthesis. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2011; 26(4):752-9.
19. Bevilacqua M, Tealdo T, Menini M, Pera F, Mossolov A, Drago C et al. The influence of cantilever length and implant inclination on stress distribution in maxillary implant-supported fixed dentures. *J Prosthet Dent*. 2011; 105(1):5-13.
20. Duyck J, van Oosterwyck H, Vander Sloten J, Cooman M, Puers R, Naert I. Magnitude and distribution of occlusal forces on oral implants supporting fixed prostheses: an in vivo study. *Clin Oral Implants Res*. 2000; 11(5):465-75.
21. Malhotra AO, Padmanabhan TV, Mohamed K, Natarajan S, Elavia U. Load transfer in tilted implants with varying cantilever lengths in an All-on-four situation. *Aust Dent J*. 2012; 57(4):440-5.
22. Baggi L, Cappelloni I, Di Girolamo M, Maceri F, Vairo G. The influence of implant diameter and length on stress distribution of osseointegrated implants related to crestal bone geometry: a three-dimensional finite element analysis. *J Prosthet Dent*. 2008; 100(6):422-31.
23. Kim YK, Kim SG, Park JY, Yi YJ, Bae JH. Comparison of clinical outcomes of sinus bone graft with simultaneous implant placement: 4-month and 6-month final prosthetic loading. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2011; 111(2):164-9.
24. Anitua E, Tapia R, Luzuriaga F, Orive G. Influence of implant length, diameter, and geometry on stress distribution: a finite element analysis. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2010; 30(1):89-95.
25. Jensen OT, Adams MW. All-on-4 Treatment of highly atrophic mandible with mandibular V-4: report of 2 cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009; 67:1503-9.
26. Maló P, Nobre MA, Lopes A, Francischone C, Rigolizzo M. "All-on-4" immediate-function concept for completely edentulous maxillae: a clinical report on the medium (3 years) and long-term (5 years) outcomes. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2012; 14(1):139-50.
27. Maló P, Nobre M De, Lopes A. Immediate loading of "All-on-4" maxillary prostheses using trans-sinus tilted implants without sinus bone grafting: a retrospective study reporting the 3-year outcome. *Eur J Oral Implantol*. 2013; 6(3):273-83.
28. Fortin Y, Sullivan RM. Terminal posterior tilted implants planned as a sinus graft alternative for fixed full-arch implant-supported maxillary restoration: a case series with 10- to 19-Year results on 44 consecutive patients presenting for routine maintenance. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2016; 56-68.
29. Soto-Penaloza D, Zaragoza-Alonso R, Penarrocha-Diago M, Penarrocha-Diago M. The All-on-four treatment concept: systematic review. *J Clin Exp Dent*. 2017; 9(3):474-88.
30. Zheng X, Li X, Tang Z, Gong L, Wang D. Effect of the number and inclination of implant on stress distribution for mandibular full-arch fixed prosthesis. *J Prosthet Dent*. 2014; 49(6):339-42.
31. Aparicio C, Perales P, Rangert B. Tilted implants as an alternative to maxillary sinus grafting: a clinical, radiologic, and periosteal study. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2001; 3(1):39-49.
32. Del Fabro M, Testori T, Francetti L, Weinstein RL. Systematic review of survival rates for implants placed in grafted maxillary sinus. *Int J Periodont Restor Dent*. 2004; 24:565-77.
33. Capelli M, Zuffetti F, Fabbro MD, Testori T. Immediate rehabilitation of the completely edentulous jaw with fixed prostheses supported by either upright or tilted implants: a multicenter clinical study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2007; 22(4):639-64.
34. Fortin T, Isidori M, Bouchet H. Placement of maxillary implants in partially edentulous patients with severe bone deficiency using CAD/CAN guidance to avoid sinus grafting: a clinical report of procedure. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2009; 24(1):96-102.
35. Bateli M, Woemer W. Tilted implants to support a maxillary removable dental prosthesis: a case report. *Quintessence Int*. 2012; 43(3):191-5.
36. Crespi R, Vinci R, Capaaré P, Romanos G, Gherlone E. A clinical study of edentulous patients rehabilitated according to the "All-on-four" immediate function protocol. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2012; 27(2):428-34.
37. Aparicio C, Weber H. Biomechanical aspects of two different implant-prosthetic concepts for edentulous maxillae. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2002; 10(2):188-98.
38. Testori T, Del Fabbro M, Capelli M, Zuffetti F, Francetti L, Weinstein RL. Immediate occlusal loading and tilted implants for the rehabilitation of the atrophic edentulous maxilla: 1-year interim results of a multicenter prospective study. *J Prosthet Dent*. 2008; 99(3):167.
39. Agliardi EL, Francetti L, Romeo D, Deo Fabro M. Immediate loading in the fully edentulous maxilla without bone grafting: the V-II-V technique. *Minerva Stomatol*. 2008; 57(5):259-63.
40. Hinze M, Thalmeier T, Bolz W, Wachtel H. Immediate loading

of fixed provisional prostheses using four implants for the rehabilitation of the edentulous arch: a prospective clinical study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2010; 25(5):1011-8.

41. Peñarrocha M, Carrillo C, Boronat A, Peñarrocha M. Maximum use of the anterior maxillary buttress in severe maxillary atrophy with tilted, palatally positioned implants: a preliminary study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2010; 25:813-20.

42. Peñarrocha-Oltra D, Ata-Ali J, Candel-Marti ME, Peñarrocha-Diago MA. Oral rehabilitation with tilted dental implants: a meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012.

43. Takahashi T, Shimamura I, Sakurai K. Influence of number and inclination angle of implants on stress distribution in mandibular cortical bone with All-on-4 Concept. *J Prosthodont Res*. 2010; 54(4):179-84.

Lucas Araújo Vieira Manoel¹
 Patrícia Porto¹
 Amanda Batalha Teixeira¹
 Arthur Girardi Carpanezi²
 Richard Michael Grazul²
 Ademar A. Da Silva Filho³
 Priscila de Faria-Pinto¹

¹Departamento de Bioquímica, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Fora, Brasil.

²Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Juiz de Fora, Brasil.

³Departamento de Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Juiz de Fora, Brasil.

✉ Priscila Faria-Pinto

Departamento de Bioquímica - ICB/UFJF,
 Rua José Lourenço Kelmer, s/n, São Pedro
 Juiz de Fora, Minas Gerais
 CEP: 36036-900
 ✉ priscila.faria@outlook.com

RESUMO

Introdução: Dentre os corantes de fontes naturais disponíveis no mercado, os mais comuns são aquelas capazes de conferir as cores vermelha, roxa, laranja e amarela, sendo a coloração azul relativamente escassa. A espécie *Ravenala madagascariensis*, também conhecida como árvore dos viajantes, é uma planta oriunda da Ilha de Madagascar, África do Sul, característica por sementes recobertas por arilos fibrosos de coloração azul intensa. **Objetivo:** Descrever uma metodologia capaz de extrair e incorporar os corantes azuis presentes nos arilos em uma formulação dermocosmética estável. **Metodologia:** Foi realizado screening com distintos líquidos extratores para a obtenção do extrato dos arilos. O extrato em ciclometicone foi incorporado em preparações cosméticas empregando-se as bases Polawax® e Cold cream. Após a avaliação dos aspectos sensoriais, a formulação preparada com Polawax foi direcionada para avaliação de estabilidade acelerada (15 dias) de acordo com o protocolo definido pela ANVISA. **Resultados:** O melhor processo extrativo foi obtido pela utilização do ciclometicone, que é um excipiente compatível com o preparo de formulações cosméticas. O produto contendo 1% do extrato dos arilos em ciclometicone, incorporado à base Polawax, foi avaliado em relação às variáveis aspecto, cor (azul), odor, sensação ao tato e pH (5,5) e não apresentou alterações no ensaio de estabilidade acelerado. **Conclusão:** Com a metodologia apresentada, foi possível extrair e preparar uma formulação dermocosmética estável com nova proposta de corante azul, aplicável como excipiente para formulações.

Palavras-chaves: Corantes; Cosméticos; Arilos.

ABSTRACT

Introduction: Among the dyes from natural sources available in the market, the most common are those capable of giving the colors red, purple, orange and yellow, being the blue coloration relatively scarce. The *Ravenala madagascariensis* species, also known as the traveler's tree, is a plant from Madagascar Island, South Africa, characterized by seeds covered by intense blue colored fibrous aryls. **Objective:** To describe a methodology capable of extracting and incorporating the blue dyes present in aryls in a stable dermocosmetic formulation. **Methodology:** Screening with different extracting liquids was performed to obtain the extract of the arils. The cyclomethicone extract was incorporated into cosmetic preparations using the Polawax® and Cold cream bases. After evaluation of sensory aspects, the formulation prepared with Polawax was directed to accelerated stability evaluation (15 days) according to the protocol defined by ANVISA. **Results:** The best extraction process was obtained by the use of cyclomethicone, which is an excipient compatible with the preparation of cosmetic formulations. The product containing 1% of the cyclomethicone aryl extract, incorporated into the Polawax base, was evaluated in relation to the variables appearance, color (blue), odor, touch sensation and pH (5.5) and showed no changes in the stability test accelerated. **Conclusion:** With the methodology presented, it was possible to extract and prepare a stable dermocosmetic formulation with new blue dye proposal, applicable as an excipient for formulations.

Key-words: Coloring Agents; Cosmetics; Arils.

Submetido: 18/10/2019

Aceito: 30/10/2019



INTRODUÇÃO

A indústria cosmética desenvolve produtos cada vez mais sofisticados, estimulando o desenvolvimento de novos efeitos estéticos, como também de novas matérias-primas mais funcionais.¹ A busca e utilização de moléculas de origem natural capazes de conferir cor aos produtos de consumo humano têm se elevado, em função da preocupação dos consumidores com os possíveis efeitos deletérios a saúde, ocasionados por pigmentos e corantes sintéticos. Assim, novos insumos de fontes naturais sustentáveis e biodegradáveis apresentam vantagens por estarem fortemente associados a benefícios à saúde.^{2,3} Dentre estes efeitos pode-se ressaltar suas propriedades antioxidantes, efeitos anti-inflamatórios e na prevenção de doenças crônicas não-transmissíveis.^{2,3}

Dentre os corantes orgânicos naturais comercializados utilizados na fabricação de produtos para consumo humano, temos disponíveis moléculas capazes de conferir as cores vermelha, roxa (por exemplo, as betalainas e antocianinas), laranja e amarela (por exemplo, os carotenos, bixinas e curcumina). Entretanto, nenhum destes proporciona a cor azul, que é de ocorrência relativamente rara na natureza.⁴ O principal pigmento azul é o índigo, que é extraído de plantas que possuem um glicosídeo do 3-hidroxiindol (sem cor). Sua coloração azul é resultado de modificação química, que ocorre após ser extraído, hidrolisado, oxidado e dimerizado.⁵ Este corante tem baixa estabilidade à luz,

à altas temperaturas e às substâncias ácidas, perdendo sua coloração característica na presença de SO_2 e ácido ascórbico.⁶

A espécie vegetal *Ravenala madagascariensis* é nativa de Madagascar (África do Sul), com importantes aplicações econômicas e etnobotânicas.^{7,8} Esta espécie tem sido amplamente cultivada nos trópicos, com grande comercialização e adaptação às regiões do Brasil, sendo seu cultivo exclusivamente ornamental. Apresenta-se como uma palmeira com folhas dispostas como coroa. Suas sementes são empregadas para a fabricação de alimentos em países africanos e asiáticos. Existem alguns relatos na literatura a respeito da aplicação etnofarmacológica dos extratos de suas folhas para o tratamento de diabetes, cálculos renais e diarreia.^{7,8,9}

No interior da estrutura vegetal da *R. madagascariensis* existe uma estrutura capsular que promove o armazenamento das sementes da planta. Suas sementes são envoltas por estrutura fibrosa denominada arilo (figura 1). Os arilos estão relacionados à dispersão das sementes por animais e são compostos de elevados teores de lipídios.¹⁰ Nesta espécie, em especial, os arilos azuis despertam peculiar interesse, uma vez que a sua coloração se mantém inalterada mesmo após a morte celular do vegetal, como relatado para a outra espécie desta mesma família, *Strelitzia nicolai*.^{11,12}

A necessidade de inovação no desenvolvimento de pigmentos e corantes através de produtos de origem vegetal, que dispensem a cadeia de produção e o envolvimento de reagentes tóxicos ao meio ambiente,

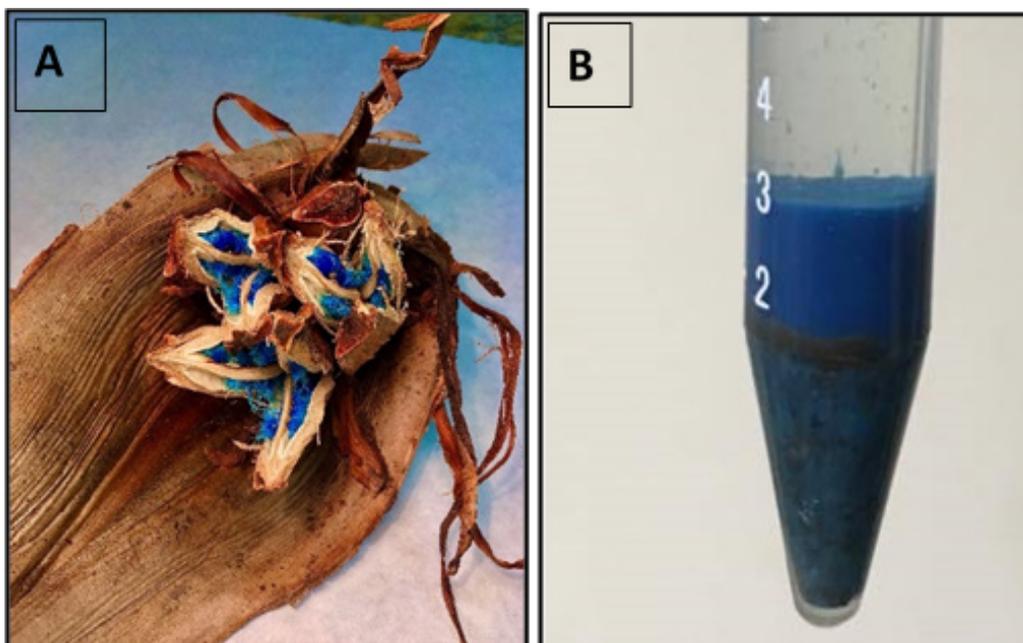


Figura 1: Aspectos morfológicos das cápsulas que contêm as sementes recobertas pelos arilos azuis de *Ravenala madagascariensis* e obtenção de biomassa de corante. Em A, a foto retrata as cápsulas secas que contêm as sementes envoltas pelos arilos. Em B, o resultado do processo de obtenção de biomassa de corantes azuis após extração/levigação com ciclotomicone seguida de centrifugação.

estimula a busca de novas moléculas a serem utilizadas com esta finalidade.^{1,13}

Os arilos de *R. madagascariensis* foram empregados como uma nova alternativa de baixo custo para extração de pigmentos estáveis para aplicações dermocosméticas. Neste contexto, o objetivo da presente pesquisa foi descrever metodologia capaz de extrair e incorporar o pigmento azul dos arilos em uma formulação dermocosmética e testar sua estabilidade em relação aos aspectos cor, odor, sensação ao tato e pH.

MATERIAL E MÉTODOS

A coleta do material vegetal se restringiu apenas ao envoltório capsular que contém as sementes envasadas pelos arilos, sem promover danos às plantas. Este projeto foi cadastrado no SISBIO sob o número 49094.

As amostras utilizadas para este trabalho foram de um exemplar residencial localizado no Bairro Aeroporto, na cidade de Juiz de Fora – MG, em janeiro de 2015. Uma exsiccata da planta foi preparada, identificada e depositada no Herbário Leopoldo Krieger da Universidade Federal de Juiz de Fora (CESJ 6381). Os arilos foram retirados manualmente das sementes e armazenados à temperatura ambiente no Laboratório de Estrutura e Função das Proteínas, no Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Juiz de Fora, onde foram realizados os ensaios. As cápsulas contendo as sementes foram mecanicamente removidas para obtenção das sementes contendo os arilos.

A biomassa de coloração azul foi obtida a partir do processo de levigação dos arilos de *R. madagascariensis* (material de partida de 5 mg, que gera aproximadamente 1 mg de biomassa) com o Ciclometicone (silicone volátil de baixa viscosidade), Solução de Dodecilsulfato de Sódio a 10%(SDS), Solução Salina preparada com fosfato (PBS, pH 7,4) e Hexano (puro), seguido de sua centrifugação para separação das camadas. O procedimento gera uma camada de arilos resultantes, seguido da camada de biomassa azul.

O preparo destas bases Polawax e Cold cream foram adaptados de preparações descritas por Casteli et al¹⁴ e Santos et al¹⁵. A preparação foi planejada para obtenção de uma solução contendo em torno de 1% do agente corante. A biomassa produzida foi incorporada em 100 mg das bases cosméticas previamente preparadas, sendo elas: uma preparação de cera autoemulsificante não iônica para emulsão óleo/água, popularmente denominada de Polawax® (Emulsão O/A), e uma preparação de emulsão água/óleo, popularmente conhecida como Cold cream, composta de água (contendo borato de sódio e conservantes/parabenos), cera de abelhas, óleo mineral, monoestearato de glicerila, óleo de amêndoas, miristato de isopropila, polawax e ciclometicone, mantendo o pH das formulações em 5,5.

Para a avaliação acelerada da estabilidade da preparação, foi empregado o guia de estabilidade de

produtos cosméticos preconizado pela ANVISA.^{16,17} Devido as características sensoriais do produto, o estudo de estabilidade foi realizado com o creme preparado com base Polawax, contendo 1% do corante natural.

Conforme preconizado pelo guia, um pré-ensaio foi conduzido a fim de se avaliar a qualidade do produto, verificando a possibilidade de prosseguir com a formulação no teste de estabilidade. Para isso, o mesmo foi submetido a centrifugação à 3000 rpm, por 30 minutos, para avaliar a presença de separação de fase. Uma vez que o sistema se manteve íntegro, o estudo pôde ser iniciado.

As amostras foram acondicionadas em tubos de polipropileno com capacidade para 15 mL. Cada tubo recebeu 10 g de produto pronto (formulação). O produto foi acondicionado de forma a garantir o head space (2/3 de espaço vazio para trocas gasosas), sendo submetidas as distintas condições de análise: (I) estufa à 37°C ± 2°C; (II) geladeira à 5°C ± 2°C; (III) exposição a luz; e (IV) ciclos de 24h em descongelamento e congelamento, em 40°C ± 2°C e -5°C ± 2°C.

O estudo de estabilidade acelerado foi conduzido com amostras controles (sem corante e com corante), armazenadas em ambiente arejado, ao abrigo da luz, durante um período de 15 dias. Os parâmetros de avaliação adotados no estudo de estabilidade do produto em análise seguiram as metodologias recomendadas no guia da ANVISA.^{16,17} O planejamento das análises executadas foi descrito na tabela 1.

As variáveis "sensação ao tato" e "odor" foram avaliadas por três analisadores (operadores) distintos. Um medidor de pH de bancada (Tecnal PH-Meter TEC 2) foi empregado para mensurar as alterações de pH em soluções contendo 10% (p/v) das preparações submetidas as distintas condições. Em relação à cor, foi preparada com cada uma das amostras uma dispersão de 1:1 (p/v) em água destilada e o espectro de absorvância na faixa de comprimento de onda da luz visível foi escaneado em espectrofotômetro (Spectramax 190 – Molecular Device®).

RESULTADOS

Cada cápsula que comporta os arilos produz cerca de 6,23g de sementes, sendo que os arilos correspondem a 15,85% desta massa. Esta proporção revela que conseguimos obter aproximadamente 1g de arilos por cápsula. Após a levigação e centrifugação do extrato, a biomassa que se encontrou disponível para a incorporação na base farmacêutica está ilustrada na figura 1B.

Diversos líquidos extratores foram empregados para a levigação dos arilos na expectativa de extração do corante para incorporação do mesmo em formulações. Dentre estes, apenas o ciclometicone não apresentou incompatibilidade com as bases cosméticas empregadas (tabela 2).

Tabela 1: Parâmetros de avaliados no estudo de estabilidade acelerado de cosméticos, de acordo com as recomendações do guia da ANVISA.^{16,17}

Parâmetro	Classificação	Metodologia
Aspecto	1- Normal, sem alteração; 2- Levemente separado, levemente precipitado ou levemente turvo; 3- Separado, precipitado ou turvo.	Observam-se visualmente as características da amostra, verificando se ocorreram modificações macroscópicas em relação ao padrão estabelecido.
Cor	Avaliação espectrofotométrica	Submete-se a amostra do produto em estudo, pura ou diluída, à análise de varredura por espectrofotometria na região do visível e compara-se ao espectro de referência. Variações na intensidade da banda (efeitos hiperacrômico e hipocrômico) ou no comprimento de onda relativo à absorção máxima - λ max (efeitos batocrômico ou hipsocrômico) indicam alterações na intensidade da cor ou mesmo modificação de coloração. Avalia-se uma dispersão 1:1 (p/v) em água destilada.
Odor/ Sensação ao tato	1- Normal, sem alteração; 2- Levemente modificada; 3- Modificada; 4- Intensamente modificada.	Compara-se o odor/sensação ao tato da amostra com a do padrão estabelecido.
pH	De acordo com o padrão	Utiliza-se o pHmetro e a determinação é medida pela diferença de potencial entre dois eletrodos imersos na amostra em estudo. Para esta avaliação emprega-se uma dispersão aquosa à 10% (p/v).

Tabela 2: Líquidos extratores empregados para extração dos corantes azuis dos arilos de *Ravenala madagascariensis*.

Extrator	Condição de extração	Aspectos da solução
Ciclometicone	Puro	Azul intenso
Dodecilsulfato de sódio (SDS)	Solução a 10%	Azul intenso
Solução salina-fosfato (PBS)	0,01M pH 7,2	Azul intenso
Hexano	Puro	Azul intenso

Por desconhecer a natureza química exata da composição do corante azul, o extrato foi incorporado em duas bases farmacêuticas distintas, Polawax e Cold cream, capazes de proporcionar a criação de emulsões com sistema de dispersão das fases de modo inverso. A formulação a partir da base Polawax gera uma emulsão de óleo em água (privilegiando componentes aquosos), enquanto a base Cold cream se trata de uma emulsão do tipo água em óleo (ideal para incorporação de moléculas de baixa polaridade). Foi possível observar que a dispersão do corante ocorreu completamente em ambas, sem nenhum tipo de resistência o que permite

concluir que o corante é aplicável em tipos distintos de emulsão A/O e O/A (figura 2).

O estudo de estabilidade preliminar aplica extremas condições de temperatura a fim de acelerar possíveis reações/alterações entre os componentes da formulação, indicando assim a instabilidade do produto. O teste foi conduzido por um período de quinze dias, e em seguida submetido a análise dos parâmetros de aspecto, cor, odor, sensação ao tato e pH. Para dar continuidade ao estudo de estabilidade, selecionou-se apenas o produto preparado com a base Polawax, uma vez que as características sensoriais do Cold cream não



Figura 2: Aspecto visual da formulação de emulsões contendo a biomassa de corante azul. O extrato oriundo dos arilos de *Ravenala madagascariensis* levigado em ciclometicone foi incorporado a distintas bases farmacêuticas. Em A, formulação preparada em base Polawax e, em B, formulação preparada em Cold cream.

se apresentaram satisfatórias, no lote piloto produzido.

A avaliação macroscópica do produto não apontou nenhuma falha na estabilidade frente as condições empregadas. A tabela 3 apresenta os resultados da avaliação realizada, para os parâmetros indicados pelo guia da ANVISA.

De acordo com os dados de triagem, o produto apresentou estabilidade frente aos parâmetros avaliados de caracterização organoléptica e físico-química, mantendo a integridade física do produto. Para complementar esta avaliação a alteração no parâmetro de cor foi investigada por espectrofotometria. Os resultados das avaliações espectrométricas dos produtos prontos foram realizados e permitiu concluir que nenhuma alteração no parâmetro cor ocorreu ao longo do teste de avaliação espectrofotométrica.

DISCUSSÃO

O crescimento do mercado mundial incentiva o desenvolvimento de novas tecnologias e novas opções de inovação. Nesse contexto, a coloração de alimentos e cosméticos, utilizando fontes naturais, contendo diferentes classes de corantes, ganhou importância na

indústria farmacêutica, química ou alimentícia.^{5,18,19,20}

Oriundo dos envoltórios capsulares existentes na *Ravenala madagascariensis*, os arilos azuis despertam grande interesse tecnológico, no que tange a extração dos corantes azuis para posterior aplicação em diversos campos da indústria. Os dados obtidos mostram que a incorporação dos arilos em formulações farmacêuticas propõe a apresentação de um novo excipiente sustentável e biodegradável.

De todos os extratores empregados sobre os arilos na tentativa de extração dos compostos corantes, o uso do ciclometicone, que apresenta um caráter hidrofóbico, foi o mais promissor. O ciclometicone é um excipiente utilizado em formulações cosméticas sendo empregado como agente umectante, emoliente e/ou agente para incrementar a viscosidade.²¹ Por ser um extrator de baixa toxicidade,²¹ foi ideal para o desenvolvimento de um procedimento simplificado com excelente custo-benefício no processo de extração dos corantes em questão. Outros processos extrativos foram descritos por Carpanez¹⁰ empregando líquidos extratores agressivos (ácidos, bases, solventes orgânicos) que são incompatíveis com a incorporação em produtos para uso humano.

O extrato em ciclometicone obtido a partir dos arilos pode ser incorporado em bases farmacêuticas, sendo a base composta por Polawax a que apresentou características sensoriais mais adequadas/promissoras. A primeira etapa da avaliação de estabilidade é definida pela avaliação macroscópica onde pôde-se observar que houve completa dispersão do corante extraído pelo produto, sem problemas de homogeneização. As características sensoriais de produtos cosméticos são de grande importância, pois ajudam a mensurar as mudanças que podem ocorrer até que o produto chegue ao consumidor, podendo definir a aceitação do mesmo. Alterações nessas características podem ser promovidas por processos diversos que provocam a desestabilização da formulação.^{16,22} Nestes aspectos, a formulação apresentada foi bem sucedida nos ensaios, não apresentando alterações capazes de afetar o consumo

Tabela 3: Caracterização organoléptica e físico-química parcial, com os valores de pH de soluções à 10% (p/v) da formulação testada. Classificados em: normal (sem alteração); levemente modificado; modificado; e intensamente modificado.

Parâmetro	Ambiente				
	Controle ⁽¹⁾	Luz ⁽²⁾	Geladeira ⁽³⁾	Estufa ⁽⁴⁾	Ciclo ⁽⁵⁾
Aspecto	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Cor	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Odor	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Sensação ao tato	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
pH	5,79	5,76	5,72	5,73	5,75

(1) Ambiente arejado, ao abrigo da luz; (2) Exposição a luz; (3) Geladeira à 5°C ± 2°C; (4) Estufa à 37°C ± 2°C e (5) Ciclos de 24h em congelamento e descongelamento, em 40°C ± 2°C e -5°C ± 2°C.

do produto ou potencialmente nocivas aos usuários.

Em relação ao pH das formulações, não foram observadas alterações relevantes sob as condições experimentais testadas. Em todas as condições de temperaturas e exposição a luz, evidenciou-se a preservação do produto formulado. As alterações de pH em formulações farmacêuticas e cosméticas são preocupantes, pois podem alterar toda a formulação desde o aspecto (mais ou menos viscoso) até a eficácia do princípio ativo utilizado, podendo, desta forma, não fornecer o resultado esperado, uma vez que alguns ativos não apresentam estabilidade em determinados pH e podem irritar a pele.^{16,22,23}

A avaliação preliminar de estabilidade não estima a vida de prateleira de um produto ou confere os dados completos da estabilidade a respeito do mesmo. Estes ensaios têm como objetivo triar as formulações promissoras no desenvolvimento de novos insumos e produtos.^{16,22,23} Sendo assim, dentro dos parâmetros avaliados, pode-se concluir que a incorporação do extrato oriundo de *Ravenala madagascariensis* apresenta potencial farmacotécnico, por apresentar resultados satisfatórios, sem alterações significativas das amostras expostas, quando comparadas com o grupo controle com o corante e não submetido as condições extremas.

CONCLUSÃO

O extrato de *Ravenala madagascariensis* se apresentou viável em bases farmacêuticas, sendo extraído por um processo de levigação utilizando o ciclometicone, que por ser um excipiente que já compõe formulações farmacêuticas, minimizou possíveis problemas relacionados a incorporação de excipientes de diferentes propriedades, além de otimizar a formulação a ser desenvolvida.

De acordo com o estudo preliminar de estabilidade, o extrato se apresenta promissor para a incorporação em formas farmacêuticas. Porém, para que o mesmo seja adequado para a utilização pretendida, uma sequência de testes sobre o mesmo ainda devem ser desenvolvidos de modo a caracterizá-lo e torná-lo adequado para o uso como um novo excipiente farmacêutico

REFERÊNCIAS

1. Côrrea MA, Kurebayashi AK. Cosmetologia ciência e técnica. 1. ed. São Paulo: Medfarma; 2012.
2. Rocha DS, Reed E. Pigmentos naturais em alimentos e sua importância para a saúde. Revista EVS-Revista de Ciências Ambientais e Saúde. 2014; 41(1):76-85.
3. Newsome AG, Murphy BT, Van Breemen RB. Isolation and characterization of natural blue pigments from underexplored sources. Phys Meth Food Analysis. 2013; 1138:105-25.
4. Vikram N, Kewat RN, Singh RP, Singh P. Natural Edible Colours and Flavours Used As Human Health. Int J Pharm Sci Res 2015; 6(11): 4622-28.
5. Schiozer AL, Barata LES. Estabilidade de corantes e pigmentos de origem vegetal. Revista Fitos. 2007; 3(2):6-24.
6. Downham A, Collins P. Colouring our foods in the last and next millennium. Int J Food Sci. 2000; 35(1):5-22.
7. Rakotoarivelo N, Razanatsima A, Rakotoarivony F, Rasoaviety L, Ramarosandratana AV, Jeannoda V et al. Ethnobotanical and economic value of *Ravenala madagascariensis* Sonn. Eastern Madagascar. J Ethnobiol Ethnomed. 2014; 10(1):57.
8. Priyadarsini SS, Vadivu R, & Jayshree, N. In vitro and In vivo antidiabetic activity of the leaves of *Ravenala madagascariensis* Sonn., on alloxan induced diabetic rats. J Pharm Sci Technol. 2010; 2(9):312-7.
9. Onifade AK, Fadipe DO, Bello MO. Antifungal and toxicological activities of compounds from traveller's tree (*Ravenala madagascariensis* sonnerat). Afr. J. Clin. Exper. Microbiol. 2016; 17(2):102-9.
10. Carpane AG. Análise das macromoléculas e origem do pigmento azul dos arilos de *Ravenala madagascariensis* (Strelitzia-ceae) [Dissertação]. Juiz de Fora: Universidade Federal de Juiz de Fora; 2014.
11. Pirone C, Quirke JME, Priestap HA, Lee DW. Animal pigment bilirubin discovered in plants. J. Am. Chem. Soc. 2009; 131(8):2830.
12. Pirone C, Johnson JV, Quirke JME, Priestap HA, Lee D. Bilirubin present in diverse angiosperms. AoB Plants, 2010.
13. Gelaleti D, Galvão IS, Batista MML, Santos V, Felix M, Jardim M et al. Estabilidade de formulação dermocosmética contendo extrato de *Pelargonium graveolens*. Braz. J. Nat. Sci.. 2019; 2(1):16.
14. Santos ACF, Kalschne DL, Viegas MC, Vanini LS, Benassi MT, lonni AASG. Desenvolvimento de uma formulação cosmeceutica para região dos olhos com extrato padronizado de café verde. Visão Acadêmica. 2017; 18(3):18-34.
15. Casteli VC, Mendonça CC, de Campos MAL, Ferrari M, Machado SRP. Desenvolvimento e estudos de estabilidade preliminares de emulsões O/A contendo Cetoconazol 2,0%. Acta Scientiarum: Health Sciences. 2008; 30(2):121-8.
16. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Guia de estabilidade de produtos cosméticos. Brasília: ANVISA; 2014.
17. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Guia para avaliação da segurança de produtos cosméticos. Brasília: AN-

VISA; 2003.

18. Gonçalves JS, Henkes JA. Produção de cosméticos de forma mais sustentável. *Revista Gestão & Sustentabilidade Ambiental*. 2016; 5(1):473-88.

19. Souza ASS, Barata AJTSS. Consumo consciente: ativismo, ética e a indústria de cosméticos verdes. *Anais do Salão Internacional de Ensino, Pesquisa e Extensão*; 2017; Curitiba. Curitiba: 2017.

20. Lojenga RK, Oliva MJ. Conservação e uso sustentável da biodiversidade: como garantir o envolvimento do setor privado? *Pontes*. 2018; 5(6):5-6.

21. Rowe RC, Sheskey P, Quinn M. *Handbook of pharmaceutical excipients*. Libros Digitales Pharmaceutical Press; 2009.

22. Silva TF, Bortolotto JW, Deuschle RAN, Claudino TS, Deuschle VCKN. Desenvolvimento e estudo de estabilidade físico-química de formulações cosméticas antienvelhecimento. *Revista Contexto & Saúde*. 2019; 19(36): 107-13.

23. Barbosa NP, Lopes GV, Moreira PDA, de Carvalho AA, Almeida CS. Avaliação da estabilidade, segurança, eficácia e aceitação do produto "creme protetor para a pele luva química grupo 3 regeneração". *Revista Processos Químicos*. 2019; 13(25):117-32.

24. Nunes JAR, Bonilla SH, da Silva HRO, Bueno RE. Cadeia de suprimentos e as práticas sustentáveis: uma proposta para o setor cosmético. *IJoPM*. 2019; 9(2):118-36.

Luciana Angélica da Silva de Jesus¹

Leda Marília Fonseca Lucinda^{1,2,3}

Luísa Gobbi Colares³

Clara Suppes Faria Freire³

Ana Flávia Moreira Campos³

Carolina Tristão Borém³

Luísa Oliveira Coelho³

Maycon Moura Reboredo^{1,4}

¹Núcleo de Pesquisa em Pneumologia e Terapia Intensiva, Universidade Federal de Fora, Brasil.

²Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Juiz de Fora, Brasil.

³Faculdade de Medicina de Barbacena, Brasil.

⁴Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, Brasil.

✉ **Maycon Reboredo**

Faculdade de Medicina - UFJF, Av. Eugênio do Nascimento s/nº, Dom Bosco, Juiz de Fora, Minas Gerais
CEP: 36038-330

✉ mayconreboredo@yahoo.com

RESUMO

Introdução: Pacientes com doença renal crônica (DRC) em hemodiálise (HD) apresentam fatores que contribuem para alterações no equilíbrio postural, aumentando o risco de quedas. **Objetivo:** Comparar o equilíbrio postural de pacientes em HD com indivíduos sem DRC, bem como verificar os fatores associados a alterações do equilíbrio postural nesses pacientes. **Material e métodos:** Foi realizado estudo transversal que incluiu um grupo de pacientes com DRC em Hemodiálise (GH) (n= 39, 55,1 ± 7,7 anos, 53,8% do gênero masculino) e um grupo controle (GC) com indivíduos sem DRC (n= 39, 55,3 ± 7,5 anos, 53,8% do gênero masculino). Os participantes foram submetidos a avaliações de equilíbrio postural (*Mini Balance Evaluation Systems Test* – Mini-BESTest), mobilidade funcional (*Time Up and Go*), velocidade de marcha (*Gait Speed Measured over 4m*), força muscular (preensão palmar e teste de sentar e levantar de 10 repetições) e qualidade de vida (36-Item Short Form Survey). **Resultados:** O GH apresentou pior equilíbrio postural avaliado pelo escore do Mini-BESTest [22 (3) vs. 24 (2); p<0,001] quando comparado ao GC. O equilíbrio postural nos pacientes em HD apresentou correlação significante com a velocidade de marcha (ρ= 0,381; p= 0,017) e a força muscular avaliada pelo teste de sentar e levantar (ρ= -0,358; p= 0,027). Na regressão linear múltipla foi observada associação do equilíbrio postural com a velocidade de marcha, sendo o coeficiente de determinação múltiplo de 0,291 e o coeficiente de determinação múltiplo ajustado de 0,231. **Conclusão:** Pacientes em HD apresentaram pior equilíbrio postural quando comparados a indivíduos sem DRC. O equilíbrio postural foi associado à velocidade de marcha nesses pacientes.

Palavras-chaves: Equilíbrio Postural; Acidentes por Quedas; Diálise Renal; Insuficiência Renal Crônica.

ABSTRACT

Introduction: Patients with chronic kidney disease (CKD) undergoing hemodialysis (HD) show several factors that contribute to postural balance impairment and higher risk of falls. **Objective:** To compare postural balance between HD patients and subjects without CKD, and to evaluate the factors associated with impairment of postural balance in these patients. **Material and methods:** A cross-sectional study was conducted, including a group of Hemodialysis patients (HG) (n= 39, 55.1 ± 7.7 years, 53.8% males) and a control group (CG) (n= 39, 55.3 ± 7.5 years, 53.8% male). Participants were submitted to the following evaluations: postural balance (Mini Balance Evaluation Systems Test - Mini-BESTest), functional mobility (Time Up and Go), gait speed (Gait Speed Measured over 4 m), muscle strength (handgrip and sit-to-stand test), and quality of life (36-Item Short Form Survey questionnaire). **Results:** The HG showed worse postural balance evaluated by Mini-BESTest score [22 (3) vs. 24 (2), p<0.001] when compared to CG. Postural balance was significantly correlated with gait speed (ρ= 0.381, p= 0.017) and muscle strength evaluated by the sit-to-stand test (ρ= -0.358, p<0.027). The linear regression showed an association between the postural balance and the gait speed. The multiple R-squared was 0.291 and the adjusted R-squared was 0.231. **Conclusion:** In the present study, HD patients showed worse postural balance when compared to the subjects without CKD. The postural balance was associated with gait speed in these patients.

Key-words: Postural Balance; Accidental Falls; Renal Dialysis; Chronic Kidney Disease.

Submetido: 02/10/2019

Aceito: 23/10/2019

INTRODUÇÃO

Pacientes com doença renal crônica (DRC) em hemodiálise (HD) podem apresentar complicações como miopatia urêmica, distúrbios ósseos e disfunção neurológica que, associados aos efeitos indesejáveis do processo de diálise, ocasionam alterações de integração sensorial e controle da postura, comprometendo o equilíbrio postural.¹⁻⁵ Estudos prévios confirmaram que pacientes em HD apresentam pior equilíbrio postural quando comparados a um grupo controle.^{1,2,4} Além disso, uma única sessão de HD foi capaz de alterar o equilíbrio postural dos pacientes, o que foi confirmado em estudos que compararam o equilíbrio antes e após o procedimento de diálise.^{3,4}

O comprometimento do equilíbrio postural dos pacientes em HD aumenta o risco de quedas e as consequências inerentes a esse evento.²⁻⁴ As quedas são comuns nesses pacientes e sua incidência varia entre 1,18 e 1,6 quedas/paciente-ano e esse é um importante fator que aumenta os custos e a morbimortalidade na DRC.⁶ Além da alteração do equilíbrio postural, fatores como a presença de doenças cardiovasculares e diabetes mellitus, a sarcopenia, a baixa força muscular, a fragilidade e a saúde mental prejudicada podem aumentar o risco de queda nos pacientes com DRC.⁶⁻⁸

Considerando a importância da avaliação do equilíbrio postural nos pacientes em HD que apresentam alto risco de quedas, escalas como a *Performance-Oriented Mobility Assessment (POMA)*,⁹ a *Short Physical Performance Battery (SPPB)* e a *Berg Balance Scale* foram utilizadas em estudos prévios.⁹⁻¹² Entretanto, componentes do controle postural como verticalidade, controle reativo da postura e influências cognitivas, que não são contemplados nessas escalas, devem ser considerados na avaliação do equilíbrio postural. Nesse contexto, tem sido recomendada a utilização do *Mini Balance Evaluation Systems Test (Mini-BESTest)* que avalia oito dos nove componentes relacionados com o equilíbrio e mensura tarefas que refletem melhor as atividades de vida diária.¹²

O Mini-BESTest engloba testes já consagrados na literatura e foi validado com boa confiabilidade nos pacientes em HD.^{13,14} Apesar da sua ampla utilização em diferentes populações,¹⁵ ainda não foi comparado o equilíbrio postural de pacientes em HD com um grupo controle utilizando o Mini-BESTest.

Portanto, o objetivo primário deste estudo foi comparar o equilíbrio postural de pacientes em HD com indivíduos sem DRC. O objetivo secundário foi avaliar a associação do equilíbrio postural com a mobilidade funcional, a velocidade de marcha, a força muscular e a qualidade de vida nos indivíduos em hemodiálise.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado estudo transversal, desenvolvido no período de dezembro de 2017 a fevereiro 2019. O protocolo deste estudo seguiu os princípios éticos da Declaração de Helsinque e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF) (protocolo nº 2.458.176/2017). Todos os participantes que concordaram em participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

A amostra foi selecionada por conveniência e dividida em dois grupos: grupo hemodiálise (GH) – formado por pacientes com DRC em HD, recrutados na Unidade do Sistema Urinário do HU-UFJF (Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil), no Centro de Tratamento de Doenças Renais (Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil) e na Clínica Pró-Renal (Barbacena, Minas Gerais, Brasil); e grupo controle (GC) – composto de indivíduos residentes na comunidade, sendo recrutados os acompanhantes de pacientes do HU-UFJF presentes nos Setores de Cirurgia Ambulatorial, Nefrologia, Fisioterapia e Endoscopia.

No GH foram incluídos pacientes com idade entre 40 e 70 anos, em HD três vezes por semana, totalizando 12 horas semanais, por um período mínimo de três meses. Para o GC foram selecionados indivíduos sem DRC, pareados por gênero, idade e nível de atividade física com os pacientes do GH.

Os critérios de exclusão foram: índice de massa corporal (IMC) maior ou igual a 30 kg/m²; presença de distúrbios neurológicos, musculoesqueléticos e osteoarticulares que pudessem afetar o desempenho nos testes propostos (como acidente vascular cerebral, amputação, etc.); déficits visuais não corrigidos; alterações vestibulares ou psiquiátricas; uso de dispositivo auxiliar de marcha; presença de comorbidade grave e instável (angina instável, insuficiência cardíaca descompensada, história de infarto do miocárdio nos últimos três meses, pneumopatias graves, infecção sistêmica aguda); hospitalização nos três meses anteriores à inclusão no estudo; e incapacidade de compreensão dos métodos de avaliação utilizados.

As avaliações foram realizadas antes da segunda ou terceira sessão de HD da semana ou agendadas em dia não dialítico para o GH e em horário conveniente para o GC. Todas as avaliações foram conduzidas por uma equipe previamente treinada.

Inicialmente, o equilíbrio postural foi avaliado pelo Mini-BESTest, a mobilidade funcional pelo teste Timed Up and Go (TUG) e a velocidade de marcha pelo Gait Speed Measured over 4m (4MGS). Na sequência foi mensurada a força muscular de preensão palmar por dinamometria manual e dos membros inferiores pelo teste de sentar e levantar de 10 repetições. Por último, foi aplicado o questionário de qualidade de vida 36-Item Short Form Survey (SF-36).

Para os dois grupos foram coletados: idade, gênero, raça, escolaridade, atividade profissional, renda familiar, IMC, comorbidades, história prévia de quedas no ano anterior, histórico de fraturas e nível de atividade física avaliado pelo Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) – versão curta.¹⁶ Foram registrados no GH dados referentes à etiologia da DRC, tempo de HD e os seguintes parâmetros laboratoriais: índice de eficácia da hemodiálise (Kt/V), hemoglobina (g/dL), potássio (mEq/L), fósforo (mEq/L), cálcio (mg/dL), vitamina D (ng/mL) e paratormônio (pg/mL). Todos os dados foram coletados dos prontuários ou por meio de entrevista. A coleta de sangue para o exame laboratorial foi realizada antes da segunda sessão de HD do mês.

Em relação ao equilíbrio postural, foi aplicado o Mini-BESTest que é composto de 14 tarefas organizadas em quatro categorias: ajustes posturais antecipatórios, controle postural reativo, orientação sensorial e marcha dinâmica. Seu escore máximo é de 28 pontos, sendo que quanto maior o escore, melhor o desempenho no teste.^{13,17}

O teste TUG foi utilizado para avaliar a mobilidade funcional, no qual foi cronometrado o tempo em que o participante saiu da posição sentada de uma cadeira com braços, levantou, deambulou em velocidade habitual por três metros e retornou ao assento na mesma posição inicial. Foram realizadas duas medidas, sendo registrado o menor tempo.¹⁸

Para a velocidade de marcha com o teste 4MGS foi cronometrado o tempo em que o participante caminhou com a velocidade usual por um espaço demarcado de oito metros, sendo desconsiderados dois metros de aceleração e dois metros de desaceleração. O teste foi realizado duas vezes e a maior velocidade foi considerada.¹⁹

Para avaliar a força muscular de preensão palmar foi utilizado um dinamômetro de força manual (*Saehan Corporation, 973, Yangdeok-Dong, Masan 630-728, Korea*). Após o posicionamento recomendado, o participante foi estimulado a realizar três repetições de preensão palmar com o máximo de força possível, sendo considerada a medida de maior valor.^{20,21} Para a avaliação da força muscular de membros inferiores foi utilizado o teste de sentar e levantar de 10 repetições, em que foi registrado o tempo para o participante realizar dez repetições consecutivas de levantar e sentar de uma cadeira o mais rápido possível.^{21,22}

O questionário de qualidade de vida SF-36 é composto por 36 itens que avaliam oito dimensões (capacidade funcional, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos físicos, aspectos sociais, aspectos emocionais, dor e saúde mental). Para cada dimensão foi obtido um escore que variou de 0 a 100, sendo que quanto menor o escore, maior o comprometimento da qualidade de vida.²³

No cálculo amostral, para um poder de 90% e um alfa de 5%, considerando o escore médio e o desvio

padrão do Mini-BESTest de pacientes em HD ($21,7 \pm 6$) e indivíduos da população geral ($25,9 \pm 4,7$), 14,24 foram necessários 35 participantes por grupo.

O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para a avaliação do padrão de normalidade. Os dados foram expressos em média \pm desvio padrão, mediana (intervalo interquartil) ou porcentagem, quando apropriado. As comparações entre os grupos foram realizadas pelos testes t de Student não pareado, Mann-Whitney ou Qui-quadrado.

No GH também foi realizada uma análise de correlação entre o escore do Mini-BESTest com a mobilidade funcional, a velocidade de marcha, a força muscular e a qualidade de vida pelos testes de Pearson ou Spearman, quando apropriado. As variáveis que apresentaram correlação estatisticamente significativa ($p < 0,05$) foram inseridas em um modelo de regressão linear múltipla como variáveis independentes, sendo que o escore do Mini-BESTest foi inserido como variável dependente. Esse modelo foi ajustado para a idade.

O nível de significância considerado foi o valor de $p < 0,05$ e as análises foram realizadas no programa Statistical Package for the Social Science (SPSS) versão 22.0 (Chicago, USA).

RESULTADOS

Dos 315 pacientes avaliados para a elegibilidade no estudo ($n = 99$ na Unidade do Sistema Urinário do HU-UFJF, $n = 117$ no Centro de Tratamento de Doenças Renais e $n = 99$ na Clínica Pró-Renal), 276 foram excluídos ($n = 84$ na Unidade do Sistema Urinário do HU-UFJF, $n = 110$ no Centro de Tratamento de Doenças Renais e $n = 82$ na Clínica Pró-Renal) e 39 foram considerados para análise no GH. Para a inclusão dos 39 participantes do GC, foram abordados 390 indivíduos, sendo excluídos 351 até o pareamento com os participantes do GH (figura 1).

Na comparação das características demográficas e clínicas entre os grupos, foi observada diferença estatisticamente significativa para raça, escolaridade, atividade profissional, renda familiar, IMC e presença de hipertensão arterial e doença cardiovascular. A etiologia mais prevalente da DRC foi a hipertensão arterial. Os pacientes estavam bem dialisados e com níveis adequados para a maioria dos parâmetros laboratoriais (tabela 1).

O GH apresentou maior comprometimento do equilíbrio postural, avaliado pelo escore total e todas as categorias do Mini-BESTest, quando comparado ao GC ($p < 0,05$). Além disso, os pacientes do GH apresentaram pior desempenho no teste de velocidade de marcha, menor força muscular e redução em quatro domínios do questionário de qualidade de vida SF-36 (capacidade funcional, estado geral de saúde, vitalidade e aspectos físicos) em relação ao GC ($p < 0,05$) (tabela 2).

No GH o escore total do Mini-BESTest apresentou

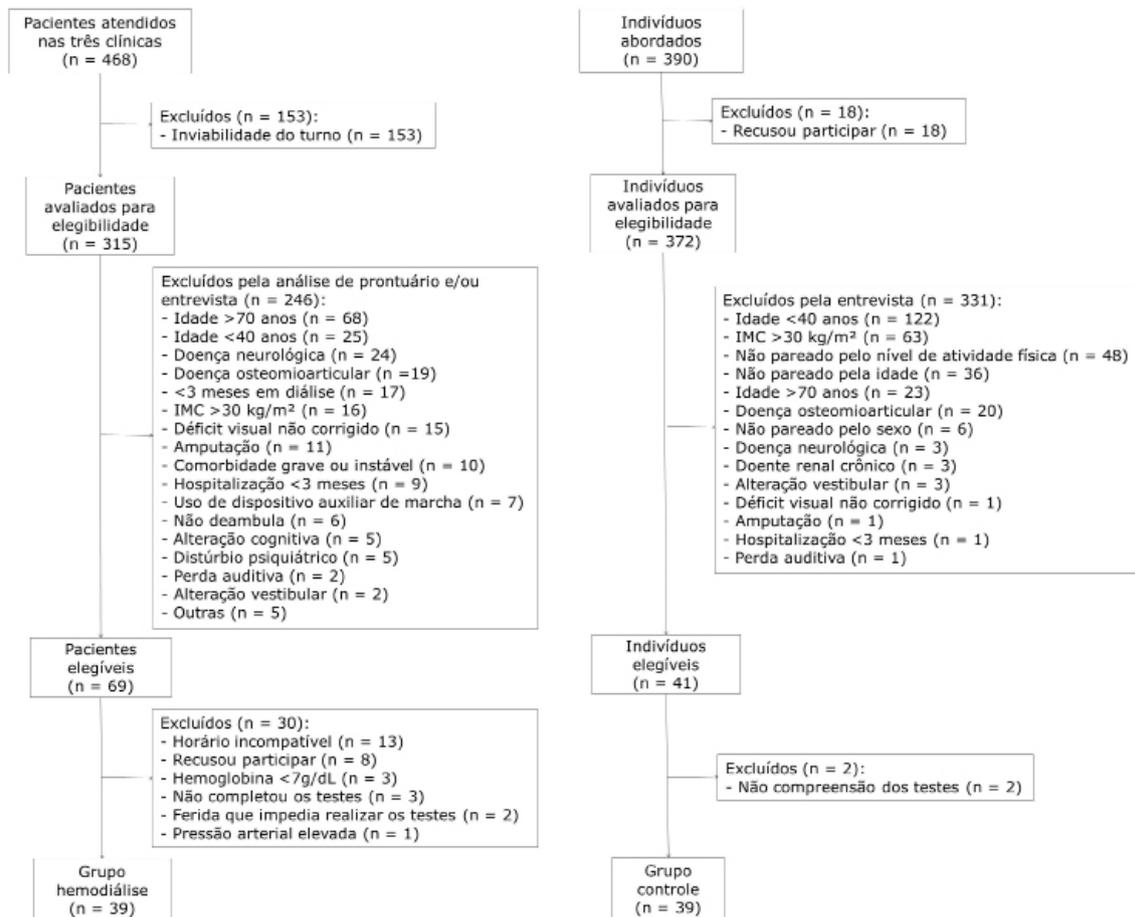


Figura 1: fluxograma de seleção da amostra.

correlação estatisticamente significativa com o 4MGS e o teste de sentar e levantar de 10 repetições (tabela 3). Na regressão linear múltipla foi observada associação do equilíbrio postural com a velocidade de marcha, sendo o coeficiente de determinação múltiplo de 0,291 e o coeficiente de determinação múltiplo ajustado de 0,231 (tabela 4).

DISCUSSÃO

O presente estudo parece ter sido o primeiro a comparar o equilíbrio postural, avaliado pelo Mini-BESTest, de pacientes em HD com indivíduos sem DRC, pareados por gênero, idade e nível de atividade física. Além disso, foi avaliada a associação do equilíbrio com a mobilidade funcional, a velocidade de marcha, a força muscular e a qualidade de vida nesses pacientes. Os pacientes em HD apresentaram pior equilíbrio postural e o escore total do Mini-BESTest foi associado com a velocidade de marcha.

Corroborando com dados presentes na literatura, os pacientes do GH apresentaram maior prevalência de hipertensão arterial e doença cardiovascular em relação ao GC. O GH também apresentou menor atividade profissional, o que impactou na diferença observada

na renda familiar entre os grupos. Além disso, a rotina de tratamento e o quadro clínico dos pacientes em HD parecem inviabilizar a prática profissional. A diferença encontrada no IMC entre os grupos não apresentou relevância clínica, considerando que não foram incluídos pacientes classificados como obesos, o que representaria um fator comprometedor do equilíbrio postural.²⁵

Estudos prévios demonstraram que pacientes em HD apresentam comprometimento de equilíbrio postural quando comparados a indivíduos saudáveis por meio da posturografia,^{1,2,4} que é considerada padrão ouro para mensuração do equilíbrio por avaliar a oscilação das forças que controlam a postura.²⁶ Entretanto, a posturografia é um método de custo elevado e pouco utilizado na prática clínica, o que torna relevante a utilização de testes com maior aplicabilidade e viabilidade clínica, como o Mini-BESTest. Segundo Sibley et al¹², esse teste permite uma avaliação mais completa do equilíbrio postural por contemplar componentes que estão associados ao equilíbrio e a manutenção da postura. No presente estudo, o GH apresentou pior escore total do Mini-BESTest e nas suas quatro categorias, sugerindo alteração nos diferentes componentes do equilíbrio postural, o que vai de encontro com os relatos observados na literatura, apesar da distinção dos métodos utilizados.

O comprometimento do equilíbrio postural em

Tabela 1: Características demográficas e clínicas dos grupos hemodiálise e controle.

Variáveis	Grupo hemodiálise (n = 39)	Grupo controle (n = 39)	p-valor
Demográficas			
Idade (anos), média ± DP	55,1 ± 7,7	55,3 ± 7,5	0,950
Gênero masculino, %	53,8	53,8	1
Raça			0,003
Negro, %	38,5	10,2	
Branco, %	33,3	69,2	
Pardo, %	28,2	20,6	
Escolaridade (anos), mediana (IIQ)	4,0 (4,2)	8,0 (7,0)	0,015
Atividade profissional, %	15,4	46,1	0,003
Renda familiar (R\$), mediana (IIQ)	1.908,0 (1.546,0)	2.385,0 (2.500,0)	0,035
Clínicas			
IMC (kg/m ²), média ± DP	24,2 ± 3,8	25,8 ± 2,9	0,041
Tabagismo, %	15,4	15,4	1
Etilismo, %	0	5,1	0,152
Comorbidades			
Hipertensão arterial, %	97,3	43,6	<0,001
Doença cardiovascular, %	70,3	0	<0,001
Dislipidemia, %	18,9	25,6	0,482
Diabetes mellitus, %	18,9	15,4	0,683
Ansiedade, %	16,2	10,2	0,442
Outras, %	11,0	25,0	0,096
Histórico de quedas, %	41,0	25,6	0,150
Histórico de fratura, %	7,8	2,6	0,305
Nível de atividade física			1
Irregularmente ativo B, %	35,9	35,9	
Ativo, %	28,2	28,2	
Sedentário, %	20,6	20,6	
Irregularmente ativo A, %	10,2	10,2	
Muito ativo, %	5,1	5,1	
Etiologia da doença renal crônica			
Hipertensão arterial, %	64,9	-	-
Glomerulopatia, %	12,9	-	-
Diabetes mellitus, %	10,9	-	-
Uropatia obstrutiva, %	7,8	-	-
Indeterminada, %	3,5	-	-
Tempo de diálise (anos), mediana (IIQ)	3,5 (7,6)	-	-
Laboratoriais			
Kt/V, mediana (IIQ)	1,5 (0,4)	-	-
Hemoglobina (g/dL), média ± DP	10,6 ± 1,8	-	-
Potássio (mEq/L), média ± DP	5,1 ± 0,9	-	-
Fósforo (mEq/L), mediana (IIQ)	5,0 (2,2)	-	-
Cálcio (mg/dL), mediana (IIQ)	8,8 (0,9)	-	-
Vitamina D (ng/mL), média ± DP*	34,0 ± 13,3	-	-
Paratormônio (pg/mL), mediana (IIQ)	358,6 (572,0)	-	-

DP= desvio padrão; IIQ= intervalo interquartil; IMC= índice de massa corporal; Kt/V= índice de eficácia da hemodiálise. *n= 16

Tabela 2: Resultados dos testes de avaliação física e qualidade de vida nos grupos hemodiálise e controle.

Variáveis	Grupo hemodiálise (n= 39)	Grupo controle (n= 39)
Mini-BESTest		
Escore total, mediana (IIQ)	22,0 (3,0)	24,0 (2,0)
Categorias		
Ajustes posturais antecipatórios, mediana (IIQ)	5,0 (1,0)	6,0 (1,0)
Controle postural reativo, mediana (IIQ)	4,0 (2,0)	5,0 (1,0)
Orientação sensorial, mediana (IIQ)	5,0 (0)	6,0 (1,0)
Marcha dinâmica, mediana (IIQ)	8,0 (1,0)	8,0 (1,0)
Teste TUG (s), mediana (IIQ)	8,6 (2,1)	8,1 (1,6)
4MGS (m/s), média ± DP	1,3 ± 0,2	1,4 ± 0,2
Força de preensão palmar (Kgf), mediana (IIQ)	26,0 (10,0)	34,0 (17,0)
Sentar e levantar de 10 repetições (s), mediana (IIQ)	33,1 (9,6)	28,6 (7,1)
Questionário de qualidade de vida SF-36		
Capacidade funcional, mediana (IIQ)	65,0 (35,0)	90,0 (15,0)
Estado geral de saúde, média ± DP	52,1 ± 20,6	70,3 ± 17,9
Vitalidade, média ± DP	57,7 ± 21,9	68,5 ± 16,1
Aspectos físicos, mediana (IIQ)	0 (50,0)	100,0 (25,0)
Aspectos sociais, mediana (IIQ)	75,0 (50,0)	75,0 (37,5)
Aspectos emocionais, mediana (IIQ)	33,3 (100,0)	33,3 (67,0)
Dor, mediana (IIQ)	62,0 (43,0)	72,0 (33,0)
Saúde mental, média ± DP	66,9 ± 18,9	73,6 ± 16,7

DP= desvio padrão; IIQ= intervalo interquartil; Mini-BESTest= *Mini Balance Evaluation Systems Test*; TUG= *Timed Up and Go*; 4MGS= *Gait Speed Measured over 4 m*; SF-36= *36-Item Short Form Survey*.

Tabela 3: Resultados da correlação entre o escore do Mini-BESTest com a mobilidade funcional, a velocidade de marcha, a força muscular e a qualidade de vida para o grupo hemodiálise.

Variáveis	ρ	p-valor
Teste TUG	-0,244	0,134
4MGS	0,381	0,017
Força de preensão palmar	0,281	0,084
Teste de sentar e levantar de 10 repetições	-0,358	0,027
Questionário de qualidade de vida SF-36		
Capacidade funcional	0,296	0,067
Estado geral de saúde	-0,015	0,929
Vitalidade	0,248	0,128
Aspectos físicos	0,164	0,319
Aspectos sociais	0,121	0,462
Aspectos emocionais	0,146	0,375
Dor	-0,006	0,973
Saúde mental	0,159	0,335

Mini-BESTest= *Mini Balance Evaluation Systems Test*; TUG= *Timed Up and Go*; 4MGS= *Gait Speed Measured over 4 m*; SF-36= *36-Item Short Form Survey*.

Tabela 4: Resultados da regressão linear múltipla com o escore do Mini-BESTest como variável dependente.

Variáveis independentes	Coefficiente β (IC)	P
Idade	0,018 (-0,061; 0,097)	0,642
4MGS	3,450 (0,295; 6,604)	0,033
Sentar e levantar de 10 repetições	-0,060 (-0,133; 0,012)	0,098

O Modelo incluiu variáveis significativamente correlacionadas com o escore do Mini-BESTest ajustado para a idade. Mini-BESTest= Mini Balance Evaluation Systems Test; 4MGS= Gait Speed Measured over 4 m.

pacientes com DRC submetidos à HD também foi confirmado por outros testes. Nesse sentido, Rossier et al⁹ observaram baixo escore na escala POMA avaliada antes da sessão de HD, sendo que esse escore apresentou redução quando a escala foi aplicada após a sessão de diálise. Wang et al¹⁰ realizaram um estudo longitudinal de avaliação do equilíbrio postural por meio da escala SPPB com pacientes em HD e observaram declínio do equilíbrio após 12 e 36 meses de acompanhamento. Também utilizando a escala SPPB, Reese et al²⁷ observaram que pacientes em HD apresentaram pior equilíbrio postural quando comparados a pacientes nos estágios iniciais da DRC. Além dos estágios da DRC avaliado pela taxa de filtração glomerular, esses autores observaram que outros fatores também estão associados com o pior equilíbrio postural nos pacientes renais crônicos, como idade avançada, menores renda e escolaridade, maior IMC, deficiência de vitamina D e presença de doença cardiovascular.

Adicionalmente, a alteração do equilíbrio postural nos pacientes em HD está associada com as complicações da doença e também ao próprio processo de diálise. Dentre essas complicações se destacam a fraqueza e fadiga muscular, a polineuropatia, os distúrbios de coordenação, a disfunção cognitiva e a instabilidade hemodinâmica.⁵ Com relação ao processo de diálise, efeitos hemodinâmicos deletérios do procedimento e a queda pressórica após a sessão alteram o equilíbrio postural dos pacientes.^{4,9}

No presente estudo, o único fator associado com o equilíbrio postural nos pacientes em HD foi a velocidade de marcha, mostrando que a alteração da função física pode influenciar o controle postural desses pacientes. Dados semelhantes foram encontrados por Abe et al²⁸ que observaram associação da velocidade de marcha com o equilíbrio estático avaliado pelo teste one-leg standing em pacientes em HD.

Pelo exposto, nossos resultados confirmaram que os pacientes em HD apresentam comprometimento do equilíbrio postural estático e dinâmico avaliado pelo Mini-BESTest. Uma das consequências mais significativas dessa alteração é o aumento do risco de quedas, que está associado diretamente a maior morbidade e mortalidade nos pacientes renais crônicos.⁶ Sendo assim, programas de reabilitação para os pacientes em HD devem adicionar exercícios de equilíbrio com o objetivo de prevenir a ocorrência de quedas.

Em um estudo recente, Frih et al²⁹ avaliaram

os efeitos do treino de equilíbrio adicionado em um programa de treinamento de força e resistência muscular em pacientes submetidos à HD. O treino de equilíbrio foi aplicado em dias não dialíticos e incluiu atividades como apoio unipodal, atividades em superfícies irregulares, sentar e levantar, marcha nas pontas dos pés, entre outros. Após seis meses de treinamento, foi observado melhora do equilíbrio postural avaliado pelo Mini-BESTest e da mobilidade funcional mensurada pelo teste TUG. Apesar dessa evidência inicial, novos estudos são necessários para avaliar o efeito do treino de equilíbrio postural e de prevenção do risco de quedas nesses pacientes.

O presente estudo apresentou algumas limitações. Apesar do recrutamento dos pacientes ter sido conduzido em três centros de HD, os resultados não devem ser generalizados para toda a população de pacientes com DRC em HD. Outra limitação é que a diferença observada no nível de escolaridade entre os grupos pode ter influenciado no melhor desempenho das avaliações.³⁰ Finalmente, o número de pacientes em HD recrutados não permitiu avaliar satisfatoriamente os fatores associados com o equilíbrio postural.

CONCLUSÃO

Pacientes em HD apresentaram pior equilíbrio postural quando comparados a indivíduos sem DRC. O equilíbrio postural foi associado à velocidade de marcha nesses pacientes.

FINANCIAMENTO

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001 e da Universidade Federal de Juiz de Fora.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos Rodrigo Schinniger Assun Garcia e Emanuele Poliana Lawall Gravina pela importante colaboração na execução deste estudo.

CONFLITO DE INTERESSES

Todos os autores declaram não haver conflito de

interesse.

REFERÊNCIAS

- Magnard J, Hristea D, Lefrancois G, Testa A, Paris A, Deschamps T. Implicit postural control strategies in older hemodialysis patients: an objective hallmark feature for clinical balance assessment. *Gait Posture*. 2014; 40(4):723-6. doi: 10.1016/j.gaitpost.2014.07.009
- Shin S, Chung HR, Fitschen PJ, Kistler BM, Park HW, Wilund KR et al. Postural control in hemodialysis patients. *Gait Posture*. 2014; 39(2):723-7. doi: 10.1016/j.gaitpost.2013.10.006
- Magnard J, Lardy J, Testa A, Hristea D, Deschamps T. The effect of hemodialysis session on postural strategies in older end-stage renal disease patients. *Hemodial Int*. 2015; 19(4):553-61. doi: 10.1111/hdi.12307
- Erken E, Ozelsancak R, Sahin S, Yilmaz EE, Torun D, Leblebici B et al. The effect of hemodialysis on balance measurements and risk of fall. *Int Urol Nephrol*. 2016; 48(10):1705-11. doi: 10.1007/s11255-016-1388-7
- Vanholder R, Fouque D, Glorieux G, Heine GH, Kanbay M, Mallamaci F et al. Clinical management of the uraemic syndrome in chronic kidney disease. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016; 4(4):360-73. doi: 10.1016/S2213-8587(16)00033-4
- López-Soto PJ, De Giorgi A, Senno E, Tiseo R, Ferraresi A, Canella C et al. Renal disease and accidental falls: a review of published evidence. *BMC Nephrol*. 2015; 16:176. doi: 10.1186/s12882-015-0173-7
- Abdel-Rahman EM, Turgut F, Turkmen K, Balogun RA. Falls in elderly hemodialysis patients. *QJM*. 2011; 104(10):829-38. doi: 10.1093/qjmed/hcr108
- Khow KSF, Visvanathan R. Falls in the aging population. *Clin Geriatr Med*. 2017; 33(3):357-68. doi: 10.1016/j.cger.2017.03.002
- Rossier A, Pruijm M, Hannane D, Burnier M, Teta D. Incidence, complications and risk factors for severe falls in patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27(1):352-7. doi: 10.1093/ndt/gfr326
- Wang AY, Sherrington C, Toyama T, Gallagher MP, Cass A, Hirakawa Y et al. Muscle strength, mobility, quality of life and falls in patients on maintenance haemodialysis: a prospective study. *Nephrology*. 2017; 22(3):220-7. doi: 10.1111/nep.12749
- Boudville N, Inderjeeth C, Elder GJ, Glendenning P. Association between 25-hydroxyvitamin D, somatic muscle weakness and falls risk in end-stage renal failure. *Clin Endocrinol*. 2010; 73(3):299-304. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03821.x
- Sibley KM, Beauchamp MK, Van Ooteghem K, Straus SE, Jaglal SB. Using the systems framework for postural control to analyze the components of balance evaluated in standardized balance measures: a scoping review. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015; 96(1):122-32. doi: 10.1016/j.apmr.2014.06.021
- Franchignoni F, Horak F, Godi M, Nardone A, Giordano A. Using psychometric techniques to improve the balance evaluation systems test: the mini-BESTest. *J Rehabil Med*. 2010; 42(4):323-31. doi: 10.2340/16501977-0537
- Jácome C, Flores I, Martins F, Castro C, McPhee CC, Shepherd E et al. Validity, reliability and minimal detectable change of the balance evaluation systems test (BESTest), mini-BESTest and brief-BESTest in patients with end-stage renal disease. *Disabil Rehabil*. 2018; 40(26):3171-6. doi: 10.1080/09638288.2017.1375034
- Di Carlo S, Bravini E, Vercelli S, Massazza G, Ferriero G. The Mini-BESTest: a review of psychometric properties. *Int J Rehabil Res*. 2016; 39(2):97-105. doi: 10.1097/MRR.000000000000153
- Matsudo S, Araujo 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 Fis Saúde*. 2001; 6(2):1-13.
- Maia AC, Rodrigues-de-Paula F, Magalhães LC, Teixeira RLL. Cross-cultural adaptation and analysis of the psychometric properties of the balance evaluation systems test and MiniBESTest in the elderly and individuals with Parkinson's disease: application of the Rasch model. *Braz J Phys Ther*. 2013; 17(3):195-217. doi: 10.1590/S1413-35552012005000085
- Podsiadlo D, Richardson S. The Timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc*. 1991; 39(2):142-8. doi: 10.1111/j.1532-5415.1991.tb01616.x
- Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG et al. A Short Physical Performance Battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol*. 1994; 49(2):85-94. doi: 10.1093/geronj/49.2.m85
- Mathiowetz V, Weber K, Volland G, Kashman N. Reliability and validity of grip and pinch strength evaluations. *J Hand Surg Am*. 1984; 9(2):222-6. doi: 10.1016/s0363-5023(84)80146-x
- Segura-Ortí E, Martínez-Olmos FJ. Test-retest reliability and minimal detectable change scores for sit-to-stand-to-sit tests, the six-minute walk test, the one-leg heel-rise test, and handgrip strength in people undergoing hemodialysis. *Phys Ther*. 2011; 91(8):1244-52. doi: 10.2522/ptj.20100141

22. Csuka M, McCarty DJ. Simple method for measurement of lower extremity muscle strength. *Am J Med.* 1985; 78(1):77-81. doi: 10.1016/0002-9343(85)90465-6
23. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meimão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol.* 1999; 39(3):143-50.
24. O'Hoski S, Sibley KM, Brooks D, Beauchamp MK. Construct validity of the BESTest, mini-BESTest and briefBESTest in adults aged 50 years and older. *Gait Posture.* 2015; 42(3):301-5. doi: 10.1016/j.gaitpost.2015.06.006
25. Nascimento JA, Silva CC, Santos HH, Ferreira JJ, Andrade PR. A preliminary study of static and dynamic balance in sedentary obese young adults: the relationship between BMI, posture and postural balance. *Clin Obes.* 2017; 7(6):377-83. doi: 10.1111/cob.12209
26. Duarte M, Freitas SMSF. Revisão sobre posturografia baseada em plataforma de força para avaliação do equilíbrio. *Rev Bras Fisioter.* 2010; 14(3):183-92. doi: 10.1590/S1413-35552010000300003
27. Reese PP, Cappola AR, Shults J, Townsend RR, Gadegbeku CA, Anderson C et al. Physical performance and frailty in chronic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2013; 38(4):307-15. doi: 10.1159/000355568
28. Abe Y, Matsunaga A, Matsuzawa R, Kutsuna T, Yamamoto S, Yoneki K et al. Determinants of slow walking speed in ambulatory patients undergoing maintenance hemodialysis. *PLoS One.* 2016; 11(3):1-15. doi:10.1371/journal.pone.0151037
29. Frih B, Mkacher W, Jaafar H, Frih A, Ben Salah Z, El May M et al. Specific balance training included in an endurance-resistance exercise program improves postural balance in elderly patients undergoing haemodialysis. *Disabil Rehabil.* 2018; 40(7):784-90. doi: 10.1080/09638288.2016.1276971
30. Dubuc MM, Barbat-Artigas S, Karelis AD, Aubertin-Leheudre M. Relationship between the level of education and functional capacity in active elderly adults. *J Frailty Aging.* 2014; 3(3):148-52. doi: 10.14283/jfa.2014.16

Natália Portela Pereira¹

Gabriela Galdino Matias¹

Isabelle Magalhães Guedes Freitas^{1,2}

Leonardo Barbosa de Almeida¹

Pedro Augusto de Carvalho Mira^{1,3}

Rogério Baumgratz de Paula⁴

Daniel Godoy Martinez¹

Mateus Camaroti Laterza¹

¹Unidade de Investigação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício, Hospital Universitário e Faculdade de Educação Física e Desporto Universidade Federal de Fora, Brasil.

²Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora - SUPREMA, Brasil.

³Laboratório de Ciências do Exercício, Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal Fluminense, Brasil.

⁴Núcleo Interdisciplinar de Estudos, Pesquisas e Tratamento em Nefrologia - NIEPEN, Universidade Federal de Juiz de Fora, Brasil.

✉ **Mateus Laterza**

Campus Universitário, s/n, Martelos, Juiz de Fora, Minas Gerais
CEP: 36036-900

✉ mateuslaterza@hotmail.com

Submetido: 16/10/2019

Aceito: 23/10/2019

RESUMO

Introdução: Hipertensos resistentes apresentam pior qualidade de vida relacionada à saúde em relação aos pacientes com hipertensão arterial sistêmica. A prática regular de exercícios físicos melhora essa qualidade de vida de pacientes com hipertensão arterial sistêmica. Assim, é possível que a atividade física melhore a qualidade de vida relacionada à saúde dos hipertensos resistentes. **Objetivo:** Avaliar os efeitos da prática regular de atividade física na qualidade de vida relacionada à saúde de pacientes com hipertensão arterial resistente. **Material e Métodos:** Foram avaliados 38 pacientes, de ambos os gêneros, diagnosticados com hipertensão arterial resistente, divididos nos grupos ativo ($n=19$, 64 ± 7 anos) e sedentário ($n=19$, 56 ± 10 anos). Foi considerado fisicamente ativo o paciente que praticava exercício físico por pelo menos três vezes por semana, com duração mínima de duas horas semanais, por período superior a quatro meses. Foi utilizado o teste t de Student para amostras independentes, com nível de significância de $p<0,05$. **Resultados:** A qualidade de vida relacionada à saúde foi significativamente maior no grupo Ativo em relação ao grupo Sedentário para os domínios capacidade funcional (69 ± 25 vs. 44 ± 22 pontos, $p<0,01$), dor (66 ± 23 vs. 49 ± 22 pontos, $p=0,03$), estado geral de saúde (61 ± 16 vs. 52 ± 9 pontos, $p=0,03$), vitalidade (69 ± 20 vs. 43 ± 22 pontos, $p<0,01$), limitação por aspectos físicos (75 ± 38 vs. 40 ± 34 pontos, $p<0,01$) e saúde mental (76 ± 24 vs. 53 ± 26 pontos, $p=0,01$), respectivamente. Os grupos Ativo e Sedentário foram semelhantes para os domínios aspectos sociais (74 ± 24 vs. 68 ± 28 pontos, $p=0,54$) e limitação por aspectos emocionais (63 ± 38 vs. 40 ± 36 pontos, $p=0,07$), respectivamente. **Conclusão:** A prática regular de atividade física parece melhorar a qualidade de vida relacionada à saúde de hipertensos resistentes.

Palavras-chaves: Hipertensão; Doença Crônica; Qualidade de Vida; Atividade Física.

ABSTRACT

Introduction: Resistant hypertensive patients have worse health-related quality of life than patients with systemic arterial hypertension. Regular exercise improves this quality of life of patients with systemic arterial hypertension. Thus, it is possible that physical activity increases the health-related quality of life of resistant hypertensive patients. **Objective:** To test the hypothesis that regular physical activity improves the health-related quality of life of patients with resistant hypertension. **Material and methods:** Were evaluated 38 patients, male and female, diagnosed with resistant hypertension, divided into Active ($n=19$, 64 ± 7 years old) and Sedentary ($n=19$, 56 ± 10 years old) groups. The patient who was physically active for at least three times a week, with a minimum duration of two hours per week for more than four months, was considered physically active. And, considered sedentary, the patient who had not practiced exercise regularly for at least six months. Student's t test for independent samples was used and considered significant $p < 0.05$. **Results:** Health-related quality of life was significantly higher in the Active group compared to the Sedentary group for the domains functional capacity (69 ± 25 vs. 44 ± 22 points, $p<0.01$), pain (66 ± 23 vs. 49 ± 22 points, $p=0.03$), general health (61 ± 16 vs. 52 ± 9 points, $p=0.03$), vitality (69 ± 20 vs. 43 ± 22 points, $p<0.01$), limitation by physical aspects (75 ± 38 vs. 40 ± 34 points, $p<0.01$) and mental health (76 ± 24 vs. 53 ± 26 points, $p=0.01$), respectively. And, the Active and Sedentary groups were similar for the domains social aspects (74 ± 24 vs. 68 ± 28 points, $p=0.54$) and limitation by emotional aspects (63 ± 38 vs. 40 ± 36 points, $p=0.07$), respectively. **Conclusion:** Regular physical activity improves the health-related quality of life of patients with resistant hypertension.

Key-words: Hypertension; Chronic Disease; Quality of Life; Physical Activity.

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial resistente é caracterizada por altos níveis pressóricos, mesmo quando utilizado três classes de anti-hipertensivos, sendo um deles preferencialmente o diurético, ou quando são utilizados quatro ou mais anti-hipertensivos, independentemente dos valores pressóricos.^{1,2} Segundo o Posicionamento Brasileiro sobre Hipertensão Arterial Resistente, não há exata prevalência de indivíduos hipertensos resistentes no Brasil, uma vez que existem muitos casos de pseudo-resistência, como síndrome do jaleco branco e não adesão medicamentosa, mas há estimativa de que 12% a 15% dos hipertensos em geral apresentem resistência à terapia medicamentosa.³

De maneira geral, é bem consolidado que a fisiopatologia hipertensiva acarreta na diminuição da qualidade de vida relacionada à saúde.⁴⁻⁶ Por exemplo, Carvalho et al⁴ demonstraram que pacientes hipertensos, mesmo atendidos por equipe multiprofissional, apresentaram piora na qualidade de vida quando comparados aos seus pares normotensos. Esse achado foi diagnosticado pela diminuição da capacidade funcional, piora da saúde mental e estado geral da saúde reduzido destes pacientes. Nos pacientes com hipertensão arterial resistente o acometimento na qualidade de vida relacionada à saúde pode ser ainda maior. Estudo norte americano demonstrou que pessoas com diagnóstico de hipertensão resistente apresentam menores índices de qualidade de vida relacionado à saúde, quando comparados aos seus pares com diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica.⁷

Por outro lado, na hipertensão arterial sistêmica é possível observar efeito positivo do estilo de vida fisicamente ativo na qualidade de vida relacionado à saúde. Arija et al⁸ demonstraram que nove meses da prática de atividade física, compreendida em caminhar 120 minutos por semana, melhorou a qualidade de vida relacionada à saúde de pacientes com hipertensão arterial sistêmica, independente da mudança alimentar. Desta forma, é possível pensar que a prática regular de atividade física também poderá ter efeitos positivos na qualidade de vida relacionada à saúde de pessoas com hipertensão arterial resistente, fato desconhecido na literatura até o presente momento.

Com isso, o objetivo do presente estudo foi testar a hipótese de que, pacientes hipertensos resistentes fisicamente ativos apresentam melhor qualidade de vida relacionada à saúde quando comparados a indivíduos hipertensos resistentes sedentários.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudo com delineamento transversal, realizado no Centro Hiperdia Minas, do Instituto Mineiro de Estudo Pesquisa em Nefrologia, localizado na cidade de Juiz

de Fora/MG. Essa pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Hospital Universitário de Universidade Federal de Juiz de Fora sob o parecer número 766.317.

O cálculo amostral foi realizado pelo software G*Power, versão 3.1.9.4 (Franz Faul, Universität Kiel, Germany), no qual foi considerado poder de 78% e erro α de 5%. De acordo com este cálculo, deveriam ser recrutados no mínimo 38 voluntários divididos em dois grupos. Para obtenção da amostra foi realizada busca ativa em 1043 prontuários, no Centro Hiperdia Minas. Foram incluídos indivíduos de ambos os gêneros, com idade entre 18 e 80 anos, não etilistas, não tabagistas e com índice de massa corpórea menor ou igual a 35 kg/m². Pacientes com histórico de acidente vascular encefálico e/ou infarto agudo do miocárdio foram excluídos. Após avaliação médica também foram excluídos os casos de pseudo-resistência.⁹ A amostra final contou com 38 voluntários hipertensos resistentes, sendo 19 fisicamente ativos (grupo Ativo) e 19 sedentários (grupo Sedentário).

Foi considerado fisicamente ativo o paciente que praticava regularmente exercício físico por pelo menos três vezes por semana, com duração mínima de duas horas semanais, por período superior a quatro meses anteriores à coleta de dados. Indivíduos do grupo sedentário se caracterizaram por não praticar exercício físico regularmente há, no mínimo, seis meses anteriores à coleta dos dados.

Após análise do prontuário, os participantes foram contatados e foi agendada visita na Unidade de Investigação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício (InCFEx), do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, no período compreendido entre 13 e 18 horas. Nessa visita, a coleta de dados foi iniciada após o voluntário ler, concordar e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

A qualidade de vida relacionada à saúde foi avaliada por meio do questionário SF-36, validado para a língua portuguesa/Brasil.¹⁰ GERD-HRQL (Gastroesophageal Reflux Disease - Health Related Quality of Life) Esse instrumento é composto por 36 itens e divide-se em oito domínios: capacidade funcional, limitação por aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental. Para sua avaliação é dado um escore para cada questão que depois são transformados numa escala de 0 a 100, onde zero é o pior nível e 100 é o melhor nível de qualidade de vida.¹¹ Os voluntários responderam o questionário SF-36 por meio do autoperenchimento.

A estatura e massa corporal foram medidas pela balança e estadiômetro Líder® com precisão de 0,1kg. O índice de massa corpórea foi calculado utilizando a divisão do valor da massa corporal pelo quadrado da altura.¹²

As informações referentes às comorbidades associadas a hipertensão arterial resistente foram obtidas

para cada participante via prontuário do Centro Hiperdia Minas.

Os valores foram expressos em média \pm desvio padrão. Para testar a normalidade dos dados foi realizado o Teste de Kolmogorov-Smirnov. Para testar a possível diferença de proporção da distribuição dos gêneros entre os grupos e relação de comorbidades associadas foi utilizado o teste exato de Fisher. Para a comparação dos escores de qualidade de vida relacionada à saúde entre os grupos foi realizado o teste t de Student para amostras independentes. Foi considerado significativo nível de $p < 0,05$ e utilizado o programa STATISTICA, versão 8.0 (StatSoft, USA).

RESULTADOS

Os grupos Ativo e Sedentário foram semelhantes quanto a proporção dos gêneros, massa corporal, estatura, índice de massa corpórea e para o número

de medicamentos anti-hipertensivos em vigência, como descrito na tabela 1. Porém, os pacientes fisicamente ativos foram significativamente mais velhos quando comparados aos pacientes sedentários (tabela 1).

No que diz respeito à presença de comorbidades associadas à hipertensão, não houve diferença significativa entre os hipertensos resistentes fisicamente ativos e sedentários (tabela 2).

Os dados referentes à qualidade de vida relacionada à saúde dos grupos estão descritos na figura 1. O grupo Ativo apresentou escores significativamente superiores para os domínios capacidade funcional, dor, estado geral de saúde, vitalidade, limitação por aspectos físicos e saúde mental em comparação com o grupo Sedentário. Apesar disso, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos estudados para os domínios aspectos sociais e limitação por aspectos emocionais.

Tabela 1: comparação das características demográficas e antropométricas entre os grupos Ativo e Sedentário.

Variável	Grupo Ativo (n=19)	Grupo Sedentário (n=19)	P
Gênero (M/F)	9 / 10	5 / 14	0,16
Idade (anos)	64 \pm 7	56 \pm 10	0,01
Massa corporal (kg)	78 \pm 11	74 \pm 11	0,49
Estatura (m)	1,62 \pm 0,08	1,59 \pm 0,08	0,27
IMC (kg/m ²)	30 \pm 4	29 \pm 3	0,67
Anti-hipertensivos (n ^o)	4 (2)	4 (2)	0,44

As variáveis contínuas foram expressas em média e desvio padrão, com análise do teste t de Student. A variável gênero foi expressa em frequência absoluta, com análise do teste exato de Fisher. A variável anti-hipertensivos foi apresentada como mediana e amplitude interquartilica. M = masculino; F = feminino; IMC = índice de massa corpórea.

Tabela 2: Comparação das proporções de comorbidades a hipertensão arterial resistente entre os grupos Ativo e Sedentário.

Comorbidades	Grupo Ativo (n=19)	Grupo Sedentário (n=19)	P
Diabetes Mellitus tipo 2	11	14	0,50
Dislipidemia	17	13	0,23
Hipertrofia Ventricular Esquerda	1	2	1,00
Hipotireoidismo	2	0	0,49
Doença Renal Crônica	3	0	0,23
Retinopatia Hipertensiva	1	0	1,00
Pré-diabetes	1	1	1,00

Valores expressos como frequência absoluta de cada comorbidade por grupo, com análise do teste exato de Fisher.

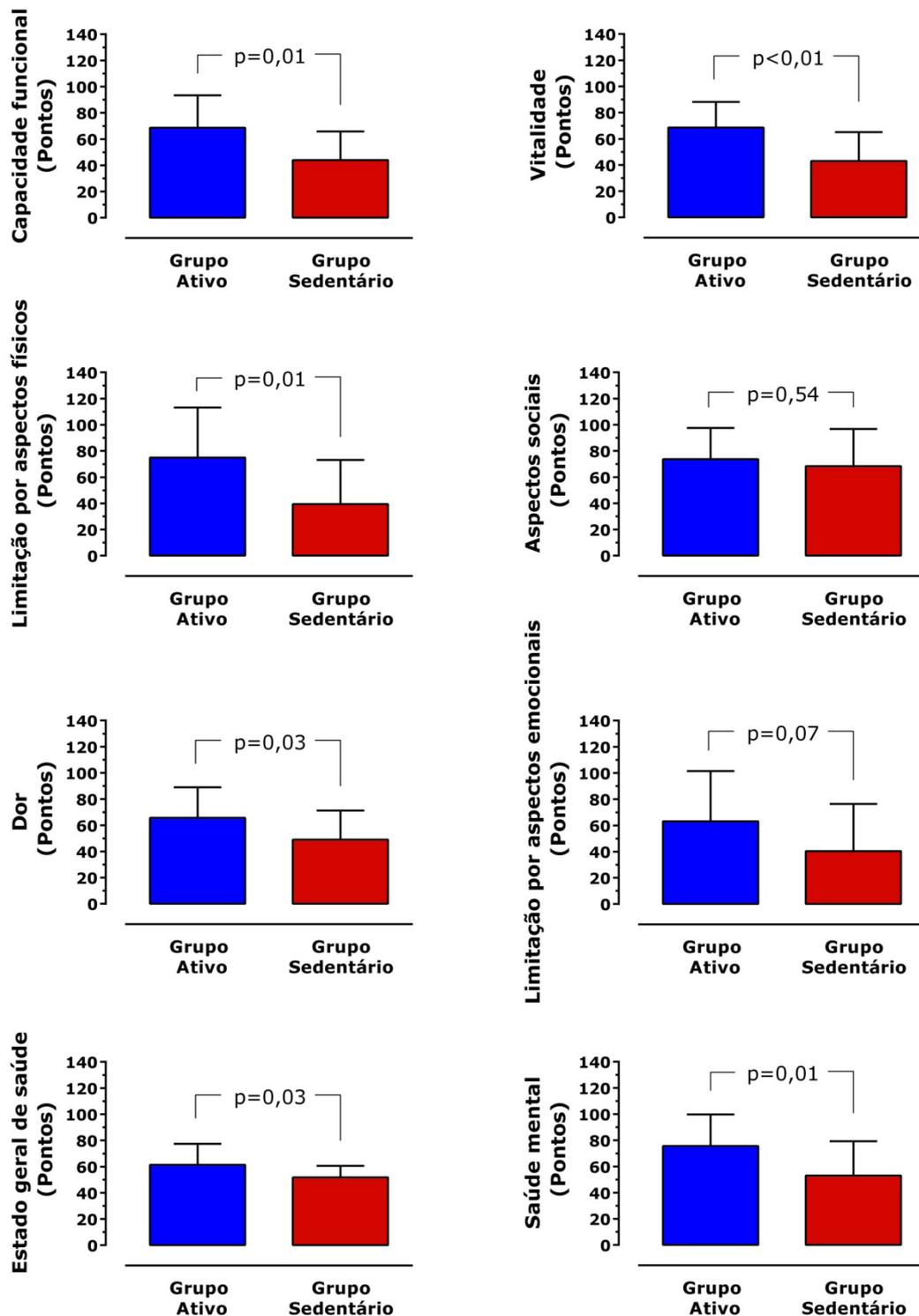


Figura 1: Comparação dos domínios de qualidade de vida relacionada saúde entre o Grupo Ativo e o Grupo Sedentário. Para todas as variáveis foi utilizado o teste t de *Student* para amostras independentes.

DISCUSSÃO

Ao se tratar da fisiopatologia hipertensiva, os resultados do presente estudo estão coerentes com os da literatura. Avaliando mulheres com hipertensão arterial sistêmica, Póvoa et al¹³ verificaram que oito semanas de treinamento físico aeróbico ou treinamento físico resistido foram suficientes para melhorar a qualidade de vida relacionada à saúde dessas pacientes, independentemente do tipo de treinamento físico empregado. Porém, o presente estudo parece ser o primeiro trabalho que investigou, em hipertensos resistentes, a melhora na qualidade de vida relacionada à saúde dependente da prática de atividade física.

Alguns fatores podem explicar, pelo menos em parte, a melhora da qualidade de vida relacionada à saúde provocada pela prática de atividade física nos domínios avaliados.¹⁴ Está bem documentado que pessoas fisicamente ativas, mesmo que não estejam engajadas em programa de treinamento físico sistematizado, possuem maior percentagem de massa muscular esquelética e,¹⁵ consequente, maior nível de força muscular que seus pares sedentários.^{15,16} Em conjunto com a melhora da flexibilidade,¹⁷ esses fatores podem promover melhora na quantidade e na qualidade de execução das atividades físicas diárias após período de atividade física.¹⁸

Outro ponto interessante é que o exercício físico tem influência direta na saúde mental. Em estudo transversal, analisando dados de 1.237.194 pessoas, com idade de 18 anos ou mais, foi observado que os indivíduos que se exercitavam fisicamente tiveram, aproximadamente, redução de 43% no número de dias ruins no último mês relacionados a saúde mental em comparação aos que não se exercitaram fisicamente nesse período.¹⁹ Esses dados reforçam os achados do presente estudo, onde foi observada melhora da saúde mental dos hipertensos resistentes com a prática de atividade física.

A prática regular de atividades físicas não interferiu nos domínios aspectos sociais e limitação por aspectos emocionais no presente estudo. Carris et al⁷ demonstraram que as comorbidades associadas podem afetar negativamente o aspecto emocional dos hipertensos resistentes. Apesar do presente estudo não ter demonstrado eficiência significativa nos hipertensos fisicamente ativos, foi observado que os grupos Ativo e Sedentário foram semelhantes para a presença das comorbidades cardiometabólicas associadas. Entretanto, o grupo Ativo apresentou melhor desempenho nesse domínio.

Os aspectos sociais podem ser afetados pela consciência da doença, pois muitas vezes se faz necessário mudar os hábitos alimentares e estilo de vida. De acordo com o estudo de Brito et al²⁰, essas mudanças podem implicar na ausência em reuniões sociais na

tentativa de evitar o consumo de alimentos inadequados, levando o indivíduo a perdas nos relacionamentos sociais e momentos de lazer. No presente trabalho, não foi avaliado o critério conhecimento da doença e hábitos alimentares. De qualquer forma, atividade física em grupo é mais indicada para o desenvolvimento do aspecto social e somente três pacientes estavam envolvidos em atividades físicas coletivas.¹⁹

A diferença na idade poderia ser fator limitante da atual pesquisa. Porém, o grupo mais velho, que teria prejuízo adicional a qualidade de vida relacionada à saúde,^{21,22} foi o que apresentou os maiores índices. Isso demonstra que a prática regular de atividade física, de fato, pode interferir na melhora da qualidade de vida relacionada à saúde destas pessoas. Outro fator limitante é a presença de comorbidades associadas, não isolando a hipertensão resistente. Mas, vale ressaltar, que os grupos foram semelhantes quanto a distribuição das comorbidades, o que minimizou essa questão.

CONCLUSÃO

O presente estudo revelou que pacientes com hipertensão arterial resistente, quando fisicamente ativos, apresentam maior qualidade de vida relacionada à saúde, especificamente nos domínios capacidade funcional, dor, estado geral da saúde, vitalidade, limitação por aspectos físicos e saúde mental. Os domínios limitação por aspectos sociais e limitação por aspectos emocionais parecem não ser influenciados pelo estilo de vida fisicamente ativo. Desta forma, a prática regular de atividades físicas melhora a qualidade de vida relacionada à saúde desses pacientes.

FINANCIAMENTO

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001. E, apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerias (FAPEMIG).

AGRADECIMENTO

À Fundação Instituto Mineiro de Estudos e Pesquisas em Nefrologia e aos funcionários desta instituição por possibilitarem acesso aos prontuários médicos do serviço, bem como ao Hospital Universitário da UFJF e seus respectivos funcionários. E ainda, agradecemos a todos os pacientes que se colocaram à disposição para que este estudo pudesse ser realizado.

REFERÊNCIAS

1. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and

- treatment. *Circulation*. 2008; 117(25):e510-26. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.1891412.
2. Freitas IMG, Aleida LB, Pereira NP, Mira PAC, Paula RB, Martinez DG et al. Baroreflex gain and vasomotor sympathetic modulation in resistant hypertension. *Clin Auton Res*. 2017; 27(3):175-84. doi: 10.1007/s10286-017-0417-7
 3. Departamento de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Posicionamento Brasileiro Sobre Hipertensão Arterial Resistente. *Arq Bras Cardiol*. 2012; 99(1):576-85. doi: doi.org/10.1590/S0066-782X2012001000002
 4. Carvalho MV, Siqueira LB, Sousa ALL, Jardim PCBV. The influence of hypertension on quality of life. *Arq Bras Cardiol*. 2013; 100(2):164-74. doi: 10.5935/abc.20130030
 5. Cavalcante MA, Bombig MT, Luna Filho B, Carvalho AC, Paola AA, Póvoa R. Quality of life of hypertensive patients treated at an outpatient clinic. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 89(4):245-50. doi: 10.1590/s0066-782x2007001600006
 6. Carvalho MA, Silva IB, Ramos SB, Coelho LF, Gonçalves ID, Figueiredo Neto JA. Quality of life of hypertensive patients and comparison of two instruments of HRQOL measure. *Arq Bras Cardiol*. 2012; 98(5):442-51. doi: 10.1590/s0066-782x2012005000032
 7. Carris NW, Ghushchyan V, Libby AM, Smith SM. Health-related quality of life in persons with apparent treatment-resistant hypertension on at least four antihypertensives. *J Hum Hypertens*. 2016; 30(3):191-6. doi: 10.1038/jhh.2015.61
 8. Arija V, Villalobos F, Pedret R, Vinuesa A, Jovani D, Pascual G et al. Physical activity, cardiovascular health, quality of life and blood pressure control in hypertensive subjects: randomized clinical trial. *Health Qual Life Outcomes*. 2018; 16(1):184. doi: 10.1186/s12955-018-1008-6
 9. Calhoun, D. A. Apparent and true resistant hypertension: why not the same? *J Am Soc Hypertens*. 2013; 7(6):509-11. doi: 10.1016/j.jash.2013.07.007
 10. Pereira GI, Costa CD, Geocze L, Borim AA, Ciconelli RM, Camacho-Lobato L. Cross-cultural adaptation and validation for Portuguese (Brazil) of health related quality of life instruments specific for gastroesophageal reflux disease. *Arq Gastroenterol*. 2007; 44(2):168-77.
 11. Saço LF, Paula OR, Migliorini GE, Pereira NP, Ferreira EL. Características e avaliação da qualidade de vida em um grupo de pacientes submetidos a tratamento quimioterápico. *HU Rev*. 2011; 37:95-102.
 12. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. *Diretrizes Brasileiras de Obesidade* 2016. 4. ed. São Paulo: ABESO; 2016.
 13. Póvoa TIR et al. Treinamento aeróbio e resistido, qualidade de vida e capacidade funcional de hipertensas. *Rev Bras Med Esporte*. 2014; 20(1):36-41.
 14. Silva RS, Silva I, Silva RA, Souza L, Tomasi E. Atividade física e qualidade de vida. *Cien Saude Colet*. 2010; 15:115-20.
 15. Taylor AH, Cable NT, Faulkner G, Hillsdon M, Narici M, Van Der Bij AK. Physical activity and older adults: a review of health benefits and the effectiveness of interventions. *J Sports Sci*. 2004; 22(8):703-25. doi: 10.1080/02640410410001712421
 16. Straight CR, Brady AO, Evans EM. Moderate-intensity physical activity is independently associated with lower-extremity muscle power in older women. *Women Health*. 2016; 56(8):871-84. doi: 10.1080/03630242.2016.1141828
 17. Cayco CS, Labro AV, Gorgon EJR. Hold-relax and contract-relax stretching for hamstrings flexibility: a systematic review with meta-analysis. *Phys Ther Sport*. 2019; 35:42-55. doi: 10.1016/j.ptsp.2018.11.001
 18. Martins AVV, Neto JAC, Ferreira RE, Souza DZO, Pereira FPS, Gasparoni JM. As atitudes e o conhecimento sobre práticas de vida saudáveis de uma amostra da população de Juiz de Fora. *HU Rev*. 2017; 43(1):51-60.
 19. Chekroud SR, Gueorguieva R, Zheutlin AB, Paulus M, Krumholz HM, Krystal JH et al. Association between physical exercise and mental health in 1.2 million individuals in the USA between 2011 and 2015: a cross-sectional study. *The Lancet Psychiatry*. 2018; 5(9):739-46. doi: 10.1016/S2215-0366(18)30227-X
 20. Brito DMS, Araújo TL, Galvão MTG, Moreira TMM, Lopes MV de O. Qualidade de vida e percepção da doença entre portadores de hipertensão arterial. *Cad Saude Publica*. 2008; 24(4):933-40. doi: 10.1590/s0102-311x2008000400025
 21. Guedes DV, Silva KCA, Banhato EFC, Mota MMPE. Fatores associados à capacidade funcional de idosos da comunidade. *HU Rev*. 2007; 33(4):105-11.
 22. Teixeira JS, Ferreira MEC. Metanálise de pesquisas sobre qualidade de vida, saúde e bem-estar subjetivo no envelhecimento. *HU Rev*. 2015; 41(1e2):41-53.

Andressa de Araujo Rodrigues Neto¹
Priscila da Silva Ribeiro²
Ana Paula Carlos Candido³
Juliana Faria De Novaes⁴
Isabel Cristina Gonçalves Leite⁵
Renata Maria Souza Oliveira e Silva³

¹Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal de Juiz de Fora, Brasil.

²Universidade Federal de Juiz de Fora, Brasil.

³Departamento de Nutrição e Saúde, Universidade Federal de Juiz de Fora, Brasil.

⁴Departamento de Nutrição e Saúde, Universidade Federal de Viçosa, Brasil.

⁵Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, Brasil.

✉ **Andressa Rodrigues Neto**

Rua David Miguel Cury, 56, Bela Aurora, Juiz de Fora, Minas Gerais
CEP: 36032-720

📧 andressa.arneto@gmail.com

Submetido: 15/10/2019

Aceito: 30/10/2019

RESUMO

Introdução: O excesso de gordura corporal está relacionado com as alterações no perfil lipídico, que, por sua vez, é considerado um importante fator de risco para doenças crônicas não transmissíveis. **Objetivo:** avaliar o estado nutricional, a composição corporal e verificar a associação destes com o perfil lipídico e pressão arterial de adolescentes.

Material e Métodos: Foram avaliados 302 adolescentes, de ambos os gêneros, com idades entre 15 a 17 anos, de escolas públicas e privadas do município de Juiz de Fora, MG. Os participantes foram divididos em quatro grupos: grupo 1 (adolescentes eutróficos com percentual de gordura corpórea dentro da normalidade), grupo 2 (eutróficos com percentual de gordura elevado), grupo 3 (adolescentes em sobrepeso com percentual de gordura elevado) e grupo 4 (obesos com percentual de gordura elevado). Realizou-se avaliação antropométrica, de composição corporal, análise do perfil lipídico e aferição da pressão arterial. Os testes estatísticos T'Student ou ANOVA e Mann-Whitney ou Kruskal Wallis foram utilizados para comparação dos grupos, segundo a distribuição das variáveis, considerando nível de significância ($p < 0,05$). **Resultados:** Notou-se que 74,83% dos avaliados apresentaram elevado percentual de gordura corporal, em sua maioria adolescentes do gênero feminino (57,97%). Mesmo eutróficos, 52,6% dos adolescentes apresentaram elevado percentual de gordura corporal. A maior alteração do perfil lipídico observada foi o colesterol total aumentado (40,3%), o HDL-C reduzido (27,8%), triglicérideo aumentado (13,9%) e LDL-C aumentado (13,2%). Os adolescentes com excesso de gordura corporal, mesmo com IMC adequado apresentaram valores elevados de colesterol total, LDL-c, triglicérides e pressão arterial diastólica. **Conclusão:** O perfil lipídico desfavorável está mais relacionado com o percentual de gordura corporal total, do que com a classificação do estado nutricional segundo IMC. É imprescindível, portanto, a intensificação das ações de promoção da saúde a fim de reduzir os altos índices de doenças cardiovasculares no futuro.

Palavras-chaves: Dislipidemia; Doenças Cardiovasculares; Adolescente.

ABSTRACT

Introduction: Excess body fat is related to changes in lipid profile, which, in turn, is considered an important risk factor for chronic noncommunicable diseases. **Objective:** To evaluate nutritional status, body composition and to verify their association with lipid profile and blood pressure in adolescents. **Material and Methods:** We have evaluated 302 adolescents of both genders, aged 15 to 17 years, from public and private schools in the city of Juiz de Fora, MG. Participants were divided into four groups: group 1 (eutrophic adolescents with normal body fat percentage), group 2 (eutrophic patients with high fat percentage), group 3 (overweight adolescents with high fat percentage), and group 4 (obese with high fat percentage). Anthropometric assessment, body composition, lipid profile analysis and blood pressure measurement were performed. Statistical tests T'Student or ANOVA and Mann-Whitney or Kruskal Wallis were used to compare groups according to the distribution of variables, considering significance level ($p < 0.05$). **Results:** Noticed that 74.83% of the subjects had a high percentage of body fat, mostly female adolescents (57.97%). Even eutrophic, 52.6% of adolescents had a high percentage of body fat. The largest change in lipid profile was increased total cholesterol (40.3%), reduced HDL-C (27.8%), increased triglyceride (13.9%) and increased LDL-C (13.2%). The adolescents with excess body fat, even with adequate BMI, presented high values of total cholesterol, LDL-c, triglycerides and diastolic blood pressure. **Conclusion:** The unfavorable lipid profile is more related to the percentage of total body fat than to the nutritional status classification according to BMI. Therefore, intensification of health promotion actions is essential in order to reduce the high rates of cardiovascular disease in the future.

Key-words: Dyslipidemia; Cardiovascular Diseases; Adolescent.

INTRODUÇÃO

A obesidade é uma desordem crônica e multifatorial crescente na população que está associada a múltiplas alterações metabólicas, ao aumento do risco cardiovascular e a redução da expectativa de vida.^{1,2} As doenças cardiovasculares (DCV) estão entre as principais causas de mortalidade em homens e mulheres de todo o mundo e constituem a principal causa de morte no Brasil.^{3,4}

A relação entre DCV e dislipidemias é reconhecida como um problema de saúde pública,² haja vista que a alteração dos níveis séricos dos lipídeos estão classificadas como os mais importantes fatores de risco para doença cardiovascular aterosclerótica, juntamente com a hipertensão arterial, a obesidade e o diabetes mellitus.^{5,6}

Embora as DCV se manifestem, em geral, na fase adulta, iniciam-se silenciosamente ainda na infância, progredindo com o avançar da idade.⁷ Diante disso, alguns problemas como resistência à insulina, diminuição da tolerância à glicose, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia e hipertensão arterial, têm sido identificados em indivíduos com excesso de gordura corpórea, em adultos, adolescentes e crianças.⁸

Segundo a Organização Mundial de Saúde,⁹ o número de adolescentes com excesso de peso está aumentando tanto nos países desenvolvidos quanto nos países em desenvolvimento. Na América Latina, a prevalência do excesso de peso varia de 17% a 36% no grupo etário entre 12 e 19 anos.¹⁰ No Brasil, dados da Pesquisa Nacional de Saúde Escolar (PeNSE) de 2015 revelam que 22,2% dos adolescentes (21,4% dos meninos e 22,9% das meninas) apresentam excesso de peso, com prevalência aumentada entre os brancos, de escolas particulares, da região sul e dos estratos socioeconômicos mais baixos.²

A prevalência da obesidade na infância e na adolescência traz como consequências a alteração do perfil lipídico, como o aumento da concentração de colesterol total, triglicérido, LDL-c e diminuição de HDL-c. Estudos sugerem que as prevalências de dislipidemia neste público, variam entre 3,1% e 46,5% em diferentes regiões do país.^{11,12,13} Evidencia-se, portanto, a relação entre o perfil lipídico alterado e os parâmetros antropométricos entre a população jovem.¹⁴

A avaliação do estado nutricional, composição corporal e parâmetros bioquímicos, acompanhados de um diagnóstico ainda na adolescência, pode diminuir as chances de complicações futuras, já que uma mudança de estilo de vida e hábitos mais saudáveis podem se tornar a melhor forma de prevenção.^{15,16,17}

Diante do exposto, o presente estudo buscou avaliar a composição corporal e verificar a associação desta com o perfil lipídico e pressão arterial de adolescentes de escolas públicas e privadas do município

de Juiz de Fora, Minas Gerais.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de estudo transversal, realizado com 302 adolescentes, de ambos os gêneros, com idades entre 15 e 17 anos, matriculados em escolas públicas e privadas da região central de Juiz de Fora, MG. O tamanho amostral foi calculado por meio do programa Epi Info, (versão 6.04) para estudos transversais, considerando-se uma população total de 11.581 indivíduos, frequência esperada de obesidade de 5%, variabilidade aceitável de 2,5% e 95% de nível de confiança, totalizando-se 300 indivíduos. As escolas participantes foram selecionadas com base no cálculo do número de instituições públicas e privadas necessárias para representar a região (15 escolas).

Todos os adolescentes na faixa etária do estudo, matriculados nas escolas selecionadas, foram convidados a participar de uma triagem para classificação do estado nutricional. Através de seleção aleatória foram selecionados 152 pares de adolescentes (um eutrófico e um com excesso de peso). Dois adolescentes declinaram da participação, porque iniciaram acompanhamento nutricional com outros profissionais. Todos os avaliados aceitaram voluntariamente participar, por meio de um termo de consentimento livre e esclarecido assinado pelos responsáveis. Os dados foram coletados por uma equipe previamente treinada, no espaço físico das escolas. Foram realizadas avaliação antropométrica, de composição corporal e avaliação bioquímica e pressão arterial.

Para a avaliação antropométrica, o peso e a estatura foram aferidos de acordo com as normas preconizadas por Jelliffe.¹⁸ O peso foi obtido utilizando-se uma balança portátil digital eletrônica (Tanita®, modelo BC 553, Illinois, EUA), com capacidade de 150kg e sensibilidade de 50g. A estatura foi obtida por meio de um antropômetro vertical portátil (Altuxata®, Belo Horizonte, MG, Brasil), dividido em centímetros e subdividido em milímetros. Com os dados obtidos de peso e estatura, foi calculado o IMC e,¹⁹ a partir deste índice, foram observados os z-scores correspondentes, de acordo com a idade e o sexo, para classificar o estado nutricional dos adolescentes segundo a proposta da Organização Mundial da Saúde (OMS).²⁰

O percentual de gordura corporal foi estimado a partir dos valores de resistência e reatância fornecidos por bioimpedância tetrapolar horizontal (Biodynamics®, model 310, Seattle, EUA). Para esta avaliação, os adolescentes seguiram protocolo específico.²¹ Os valores fornecidos pela bioimpedância foram analisados utilizando equação proposta por Houtkooper et al.²² O percentual de gordura corporal total foi analisado de acordo com classificação proposta por Lohman.²³

Para a avaliação bioquímica, foram analisados

colesterol total, triglicerídeo, HDL-c (high density lipoprotein – lipoproteína de alta densidade) e LDL-c (low density lipoprotein – lipoproteína de baixa densidade), após jejum de 12 horas, as amostras sanguíneas foram colhidas por punção venosa, em seringas descartáveis. As análises foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU/UFJF). Os pontos de corte utilizados na classificação de dislipidemias foram os preconizados pela I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência.²⁴

A pressão arterial foi aferida por meio de monitor de pressão sanguínea de inflação automática (Omron® HEM 907 Vernon Hills, Illinois, EUA), seguindo as orientações da VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial.²⁵ Foram utilizados os pontos de corte de pressão sistólica e diastólica, preconizados,²⁵ considerados para crianças e adolescentes, de acordo com os percentis de estatura, para ambos os sexos.

O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Juiz de Fora (parecer nº 066/2009).

Após coleta dos dados os voluntários foram agrupados de acordo com Índice de Massa Corporal (IMC) e o percentual de gordura corporal como descrito abaixo.

A análise estatística dos dados foi realizada por meio do software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 17.0. Para verificar a distribuição das variáveis, utilizou-se o teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov. O teste T'Student ou ANOVA e Mann-Whitney ou Kruskal Wallis foram utilizados para comparação dos grupos, segundo distribuição das variáveis. Nível de significância estatística $p < 0,05$.

RESULTADOS

Dos 302 adolescentes avaliados, 52% eram do gênero masculino. A média de idade entre os adolescentes foi de $16,02 \pm 7$ anos. Segundo a análise do IMC, 50,33% eram eutróficos e 49,67% apresentavam excesso de peso; dos quais 24,50% estavam na faixa do sobrepeso e 25,17% da obesidade.

A avaliação da composição corporal demonstrou que 74,83% dos avaliados apresentaram elevado percentual de gordura corporal, sendo 57,97% do gênero feminino e 42,03% do gênero masculino. Demonstrou-se também que 97,3% e 52,6% dos adolescentes, classificados pelo IMC, com excesso de peso e eutróficos, respectivamente, apresentaram elevado percentual de gordura corporal.

De acordo com a análise bioquímica, a maior alteração do perfil lipídico observada foi o aumento colesterol total (40,3%), seguido do HDL-c reduzido (27,8%); triglicerídeo aumentado (13,9%) e LDL-c aumentado (13,2%). As meninas apresentaram maior frequência de colesterol aumentado (58,1%), LDL-c aumentado (65%) e triglicerídeo aumentado (59,5%). Já os meninos apresentaram maior frequência em HDL-c reduzido (65,4%).

A frequência de alteração dos níveis pressóricos foi de 29,8%. Esses valores foram estatisticamente superiores em adolescentes do gênero masculino. Da mesma forma e independente do gênero, os adolescentes com excesso de peso apresentaram maiores valores de pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD).

Os valores médio/medianos das variáveis bioquímicas e pressão arterial de acordo com o sexo encontram-se na tabela 1. Como pode ser observado, as meninas apresentaram valores estatisticamente superiores de todas as variáveis do perfil lipídico enquanto os meninos apresentam valores superiores de

Quadro 1: Agrupamento por índice de massa corporal e gordura corporal.

Grupo	Classificação
Grupo 1 (n:72)	Percentual de gordura corpórea <20% sexo masculino e <25% sexo feminino ²³ e IMC com valores de z-score $\geq -2 < +1$, de acordo com a idade e o sexo. % de gordura eutrófico e IMC eutrófico.
Grupo 2 (n:80)	Percentual de gordura corpórea >20% sexo masculino e >25% sexo feminino, e IMC com valores de z-score $\geq -2 < +1$, de acordo com a idade e o sexo. % de gordura elevado e IMC eutrófico.
Grupo 3 (n: 74)	Percentual de gordura corpórea >20% sexo masculino e >25% sexo feminino, e IMC com valores de z-score $\geq +1$ e < +2, de acordo com a idade e o sexo. % de gordura elevado e IMC sobrepeso.
Grupo 4 (n: 76)	Percentual de gordura corpórea >20% sexo masculino e >25% sexo feminino, e IMC com valores de z-score $\geq +2$, de acordo com a idade e o sexo. % de gordura elevado e IMC obesidade.

Tabela 1: Valores médios/medianos das variáveis bioquímicas de acordo com o gênero.

Variáveis	Total (N = 302)	Meninas (n = 145)	Meninos (n = 157)	p-valor
Colesterol Total (mg/dL)**	166,45 ± 34,45	173,87 ± 35,41	159,61 ± 32,15	<0,001
HDL (mg/dL)**	50,82 ± 10,58	53,26 ± 10,76	48,57 ± 9,91	<0,001
LDL (mg/dL)	96,00 ± 36,00	101,10 ± 14	91,00 ± 35,00	0,001
Triglicerídeos (mg/dL)	74,00 ± 47,00	78,00 ± 48	71,00 ± 44,00	<0,001
PAS (mm Hg)**	119,68 ± 13,39	114,08 ± 11,84	124,85 ± 12,65	<0,001
PAD (mm Hg)	73,00 ± 11,00	72,60 ± 11,00	73,20 ± 11,00	<0,001

** Teste t-Student: variáveis paramétricas (Média ± DP); Mann Whitney: variáveis não-paramétricas (Mediana ± Intervalo interquartil); p <0,05.

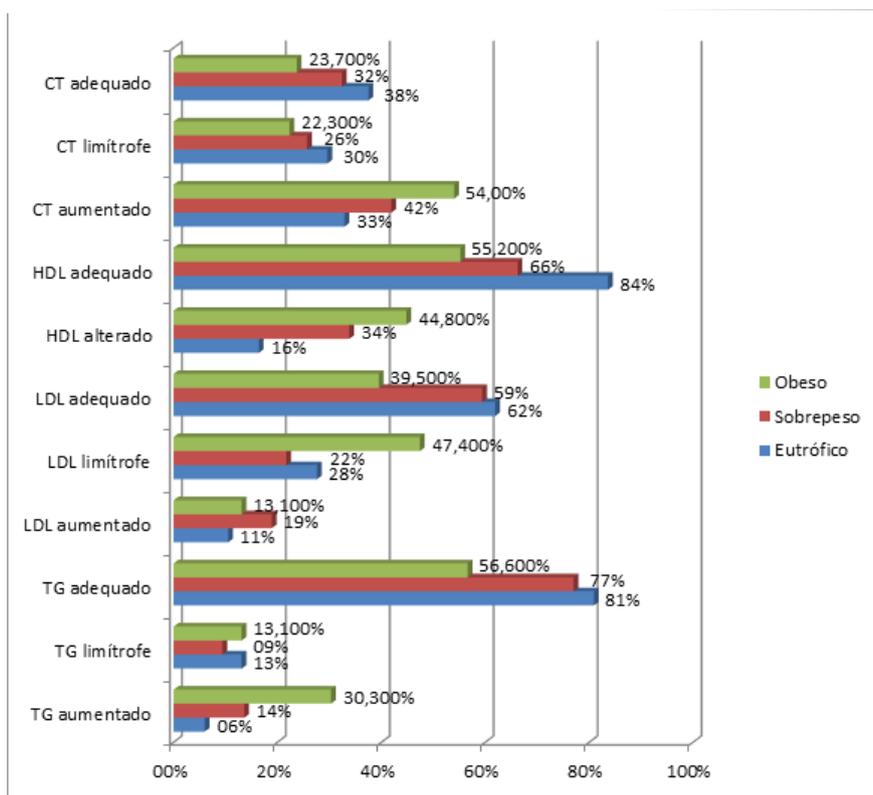


Figura 1: Percentual de alteração do perfil lipídico segundo classificação de IMC. Legenda: CT: colesterol total; HDL: lipoproteína de alta densidade; IMC: índice de massa corporal; LDL: lipoproteína de baixa densidade; TG: triglicerídeos.

pressão arterial sistólica e diastólica.

Na figura 1 está descrita a análise comparativa do perfil lipídico segundo estado nutricional, classificado pelo IMC. Observou-se que os indivíduos obesos apresentaram maiores percentuais de HDL diminuído, colesterol total e triglicerídeos aumentados em relação aos adolescentes eutróficos e com sobrepeso. Entretanto, um percentual maior de adolescentes com sobrepeso apresentou LDL aumentado.

Foram analisadas as médias/medianas das variáveis bioquímicas e pressão arterial dos adolescentes de acordo com os grupos estudados (tabela 2). Observa-se que indivíduos com excesso de gordura corporal, mesmo com IMC adequado apresentam valores

superiores de colesterol total, LDL-c, triglicerídeos e PAD indicando a influência da gordura corporal no perfil lipídico desfavorável em adolescentes.

DISCUSSÃO

A obesidade é uma doença preocupante, já que o excesso de gordura corporal, principalmente abdominal, está diretamente relacionado com alterações do perfil lipídico e são fatores de risco para o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis.¹⁷ Estudos evidenciam a associação entre a obesidade abdominal e alterações no perfil lipídico e pressão arterial. Prevalências elevadas de dislipidemia

Tabela 2: Valores mínimo, máximo, mediano e média das variáveis bioquímicas de adolescentes de acordo com grupos estudados.

Variáveis	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	p-valor
	Média/Md± DP/IQ	Média/Md± DP/IQ	Média/Md± DP/IQ	Média/Md± DP/IQ	
CT (mg/dl)**	152,1 ± 24,7	171,9 ± 33,1	1721,1 ± 43,9	174,5 ± 32,2	0,001
HDL (mg/dl)**	51,8 ± 8,9	55,5 ± 9,8	49,8 ± 11,9	47,1 ± 10,0	0,000
LDL (mg/dl)	83,0 ± 31,8	97 ± 34	97 ± 40	109 ± 33,7	0,000
TG (mg/dl)	63,0 ± 29	74,0 ± 45	78,0 ± 46,5	92,5 ± 68,7	0,000
PAS (mm Hg)**	87,25 ± 46,5	80,1 ± 39,9	89,6 ± 44,36	93,2 ± 45,4	0,332
PAD (mm Hg)	83,3 ± 19,3	100,1 ± 34,4	92,2 33,1	100,3 ± 35,4	0,002

CT: colesterol total; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; TG: triglicerídeos; **ANOVA: variáveis paramétricas (Média ± DP) Teste de comparação: Tuckey; Kruskal Wallis: variáveis não-paramétricas teste comparação: Bonferroni (Mediana ± Intervalo interquartil); p<0,05. Grupo 1<Grupo 2, 3 e 4.

foram demonstradas em diversas pesquisas realizadas no Brasil com adolescentes.^{11,13,26}

No presente estudo, 74,83% dos avaliados apresentaram elevado percentual de gordura corporal, sendo a maior parte do gênero feminino. A composição corporal demonstrou ainda que adolescentes, mesmo com o IMC eutrófico, apresentaram elevado percentual de gordura corporal. Alguns estudos revelaram alta prevalência de excesso de gordura corporal em adolescentes eutróficos, segundo a classificação do IMC. Vieira et al²⁷, estudando adolescentes de 18 e 19 anos, de uma universidade pública brasileira, verificou que 58,7% dos adolescentes eutróficos apresentavam percentual de gordura corporal elevado. Esta situação exige atenção, pois mesmo quando o IMC é considerado adequado, o excesso de gordura corpórea pode contribuir para o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis.^{1,8}

As alterações lipídicas são importantes e devem ser avaliadas, visto que as placas ateromatosas podem iniciar seu desenvolvimento na infância e adolescência, e estas têm relação direta com o perfil lipídico.⁸ No presente estudo, a maior alteração do perfil lipídico observada foi o aumento colesterol total seguido do HDL-c reduzido, triglicerídeo aumentado e LDL-c aumentado. Os valores médios observados para os lipídios variam entre os diferentes estudos. Serrano et al⁸, ao avaliar adolescentes do gênero feminino de 14 a 18 anos, encontraram médias de colesterol total, HDL-c, LDL-c e triglicerídeos de 157,3 ± 29,0; 49,4 ± 12,42; 93,72 ± 24,84; 71,67 ± 29,2 (mg/dL) respectivamente, valores inferiores aos encontrados.

Em pesquisa realizada com 525 adolescentes de ambos os gêneros,²⁸ com idades entre 10 e 19 anos, de Piracicaba (SP), foram encontradas médias de colesterol total 154,1±27,6 mg/dL, HDL-c 42,3±9,2 mg/dL, LDL-c 97,7±22,9mg/dL e triglicerídeos 71,5±41,1mg/dL. Os valores médios de colesterol total, HDL e triglicerídeos são inferiores, e o valor de LDL-c é superior aos resultados encontrados neste estudo. Entretanto, é importante ressaltar o tamanho da amostra e a faixa etária trabalhada por Enes e Silva,²⁸ visto que os níveis de lipídeos e lipoproteínas sofrem variações importantes durante a fase de crescimento e desenvolvimento humano, apresentado diferenças segundo idade e gênero.²⁸

Os níveis séricos de lipídeos e lipoproteínas são superiores nas crianças e adolescentes do gênero feminino, sendo esta diferença mais expressiva durante a adolescência. Em média, as meninas apresentam níveis superiores de colesterol total, HDL-c e LDL-c,²⁴ conforme demonstrado nos resultados.

O estado nutricional dos avaliados, demonstrou que os indivíduos obesos apresentaram maiores proporções de HDL-c diminuído, colesterol total e triglicerídeos aumentados em relação aos adolescentes eutróficos e com sobrepeso. Assim também, os adolescentes com excesso de gordura corporal, mesmo com IMC adequado apresentaram valores aumentados de colesterol total, LDL-c e triglicerídeos indicando associação destes níveis com o acúmulo de gordura corporal. Conforme o consenso da literatura, a obesidade está fortemente associada a um perfil lipídico alterado.²⁹ Santos e Spósito relataram que a principal dislipidemia

associada à obesidade é caracterizada por elevações leves e moderadas dos triglicerídeos e diminuição do HDL-c.³⁰ Este último, a níveis adequados, são um importante fator protetor contra o desenvolvimento de doenças crônicas, particularmente da aterosclerose.³¹

A associação entre o excesso de peso e a pressão arterial, demonstrada no presente estudo, justifica-se pela alta concentração de ácidos graxos presente em sujeitos com níveis elevados de gordura corporal, que provoca hiperinsulinemia, resistência à insulina e induz o sistema renal a reter maiores quantidades de sódio, o que, associado à outras disfunções, eleva a pressão arterial. Também em outro estudo,³² observou-se a associação positiva significativa entre pressão arterial sistólica e gordura corporal entre os escolares do gênero feminino.³²

Os achados descritos reforçam a importância de práticas alimentares saudáveis para reduzir o risco de doenças cardiovasculares na idade adulta, uma vez que evidências sugerem que níveis elevados de lipídios séricos estão relacionados com maior incidência de hiperlipidemia, hipertensão e doença aterosclerótica.^{33,34}

CONCLUSÃO

Os resultados demonstram o elevado risco coronariano presente entre os adolescentes pesquisados. O perfil lipídico desfavorável está mais relacionado com o percentual de gordura corporal total, do que com a classificação do estado nutricional segundo IMC. A inclusão da avaliação de composição corporal na análise do estado nutricional, o monitoramento do perfil lipídico e a aferição da pressão arterial, auxiliam na prevenção de alterações futuras no perfil metabólico dos indivíduos.

A frequente investigação do perfil lipídico, na faixa etária a qual este estudo se destinou, torna-se importante para verificação dos possíveis riscos, e devido a prevalência de alterações de lipídios séricos e de suas graves consequências para a saúde pública. Observa-se, também, necessidade de intensificação e ampliação das ações de promoção da saúde dirigidas a jovens, a fim de reduzir os altos índices de doenças cardiovasculares no futuro, que alteram a qualidade de vida e oneram o sistema de saúde.

FINANCIAMENTO

Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG) (protocolo nº CDS APQ 01571).

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflitos de interesses.

REFERÊNCIAS

1. Lamonier JA, Wellfort VRS, Parizzi MR, Lamounier FB. Obesidade na adolescência. In: Priore SE, Oliveira RMS, Faria ER, Franceschini SCC, Pereira PF (Org). *Nutrição e saúde na Adolescência*. Rio de Janeiro: Editora Rubio; 2010. p. 75-92.
2. Conde WL, Mazzeti CMS, Silva JC, Santos IKS, Santos AMR. Estado nutricional de escolares adolescentes no Brasil: a Pesquisa Nacional de Saúde dos Escolares 2015. *Rev bras epidemiol*. 2018; 21(Suppl 1):e180008.
3. Schmidt MI, Duncan BB, Silva GA, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, et al. Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: carga e desafios atuais. In: Victora CG, Leal MC, Barreto ML, Schmidt MI, Monteiro CA. *Saúde no Brasil: a série The Lancet*. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2011. p. 61-74.
4. Silva Júnior JB, Ramalho WM. Cenário epidemiológico do Brasil em 2033: uma prospecção sobre as próximas duas décadas. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2015.
5. Ministério da Saúde (BR); Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos; Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas dislipidemia: prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite. Brasília: CONITEC; 2019.
6. Santos DR. III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2001; 77(S3):1-48.
7. Lunardi CC, Petroski EL. Body mass index as a marker of dyslipidemia in children. *Arq Bras Cardiol*. 2009; 93:22-7.
8. Serrano HMS, Carvalho GQ, Pereira PF, Peluzio MCG, Franceschini SCC, Priore SE. Composição corpórea, alterações bioquímicas e clínicas de adolescentes com excesso de adiposidade. *Arq Bras Cardiol*. 2010; 95(4):46472.
9. World Health Organization. Adolescents: health risks and solutions [internet]. 2014. [citado em 2014 maio 20]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs345/en/>.
10. Rivera JA, Cossío TG, Pedraza LS, Aburto TC, Sánchez TG, Martorell R. Childhood and adolescent overweight and obesity in Latin America: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2(4):321-32.
11. Carvalho DF, Paiva AA, Melo ASO, Ramos AT, Medeiros JS, Medeiros CCM et al. Perfil lipídico e estado nutricional de adolescentes. *Rev Bras Epidemiol*. 2007; 10:491-8.
12. Ribas SA, Silva LCS. Dislipidemia em escolares na rede privada de Belém. *Arq Bras Cardiol*. 2009; 92:412-17.

13. Pereira A, Guedes AD, Verreschi ITN, Santos RD, Martinez TLR. Obesidade e sua associação com os demais fatores de risco cardiovascular em escolares de Itapetininga, Brasil. *Arq Bras Cardiol.* 2009; 93:253-60.
14. Musso G, Graffigna M, Soutelo J, Honfi M, Ledesma L, Miksztowicz V et al. Cardiometabolic risk factors as apolipoprotein B, trygliceride/HDL-cholesterol ratio and C-reactive protein, in adolescents with and without obesity: Cross-sectional study in middle class suburban children. *Pediatr Diabetes.* 2011; 12:229-34.
15. Silva IP, Lima HM. Perfil lipídico de adolescentes em uma escola de Barras-PI. *Revista Interdisciplinar UNINOVAFAPI.* 2015; 8(1):157-66.
16. Medeiros YM, Pinheiro LB, Rodrigues PM. Analysis on the lipid profile of adolescents from a municipality of sertao paraibano. *Temas em Saúde.* 2016; 16(2):45-8.
17. Oliveira CL, Mello MT, Cintra IP, Fisberg M. Obesidade e síndrome metabólica na infância e adolescência. *Rev Nutr.* 2004; 17 (2):237-45.
18. Jelliffe, DB. Evaluación del estado de nutrición de la comunidad. Ginebra: Organización Mundial de Saúde; 1968.
19. World Health Organization. WHO Expert Committee on Physical Status. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva: World Health Organization, 1995. WHO Technical report series, n. 854.
20. Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ.* 2007; 85(9):660-7.
21. Biodynamics Corporation. Biodynamics BIA 310 Bioimpedance Analyzer: manual [Internet]. c1998-2013 [citado em 2005 Dec 5]. Disponível em: <http://www.biodyncorp.com/product/310/310.html>.
22. Houtkooper LB, Lohman TG, Going SB, Hall MC. Validity of bioelectric impedance for body composition assessment in children. *J Appl Physiol.* 1989; 66(2):814-21.
23. Lohman TG. Assessing fat distribution. In: Lohman TG. *Advances in body composition assessment: current issues in exercise science.* Illinois: Human Kinetics Champaign; 1992. p. 57-63.
24. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz de prevenção da aterosclerose na infância e adolescência. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 85(supl6):3-36.
25. Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol* 2010; 95(1 supl.1): 1-51.
26. Lima, SCVC et al. Association between dyslipidemia and anthropometric indicators in adolescents. *Nutrición Hospitalaria.* 2011; 26(2):304-10.
27. Vieira VCR, Priore SE, Ribeiro SMR, Franceschini SCC, Almeida LP. Perfil socioeconômico, nutricional e de saúde de adolescentes recém-ingressos em uma universidade pública brasileira. *Rev Nutr.* 2002; 15(3):273-82.
28. Enes CC, Silva JR. Associação entre excesso de peso e alterações lipídicas em adolescentes. *Ciência & Saúde Coletiva.* 2018; 23(12):4055-63.
29. Rabelo LM, Martinez TLR. Obesidade e risco para doenças cardiovasculares. In: Fisberg M (editor). *Atualização em obesidade na infância e adolescência.* Ed. rev. atual. São Paulo: Atheneu; 2005. p. 51-55.
30. Santos RD, Spósito AC. Alterações do metabolismo lipídico no excesso de peso e obesidade. In: Diretrizes para cardiologistas sobre excesso de peso e doença cardiovascular dos departamentos de aterosclerose, cardiologia clínica e FUNCOR da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2002; 78(Supl 1):1-14.
31. Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol.* 2007; 88(supl 1):S2-19.
32. Júnior IS, Araújo MC, França NM. Relação entre gordura corporal e pressão arterial sistólica e diastólica em escolares entre 14 e 17 anos de Florianópolis-Brasil. *Rev Educ Fis/UEM.* 2013; 24(3):413-22.
33. Dabas A, Yadav S, Gupta VK. Lipid profile and correlation to cardiac risk factors and cardiovascular function in type 1 adolescent diabetics from a developing country. *Int J Pediatr.* 2014. doi: 10.1155/2014/513460.
34. Plana N, Ibarretxe D, Cabré A, Ruiz E, Masana L. Prevalence of atherogenic dyslipidemia in primary care patients at moderate-very high risk of cardiovascular disease: cardiovascular risk perception. *Clin Invest Arterioscler.* 2014. doi: 10.1016/j.arteri.2014.04.002.

Mariana Coelho Moura Garcia¹
Jhayne Fonda Barra¹
Érika Andrade e Silva²
Angélica da Conceição Oliveira Coelho³

¹ Faculdade de Enfermagem, Universidade Federal de Fora, Brasil.

² Departamento de Enfermagem Materno Infantil e Saúde Pública, Faculdade de Enfermagem, Universidade Federal de Juiz de Fora, Brasil.

³ Departamento de Enfermagem Básica, Faculdade de Enfermagem, Universidade Federal de Juiz de Fora, Brasil.

✉ **Angélica Coelho**

Campus Universitário, rua José Lourenço Kelmer, s/n, São Pedro, Juiz de Fora, Minas Gerais
CEP: 36036-900
☎ angelica.fabri@ufjf.edu.br

Submetido: 17/10/2019

Aceito: 02/11/2019

RESUMO

Introdução: O sistema público brasileiro está alicerçado pela atenção primária à saúde, que se caracteriza como o primeiro contato preferencial dos usuários com o serviço de saúde. Nesse contexto, destaca-se a avaliação do serviço como uma ferramenta de gestão que busca detectar possíveis fragilidades e potencialidades do serviço. **Objetivo:** Avaliar a presença e extensão do atributo acessibilidade na perspectiva dos gerentes da atenção primária à saúde.

Material e Métodos: Estudo transversal de caráter avaliativo. Os dados foram coletados entre 42 gerentes das unidades de atenção primária à saúde, por meio do questionário auto aplicável Primary Care Assessment Tool – Brasil, versão para profissionais. A análise estatística foi realizada através do software Stata Statistical Package for the Social Sciences (versão 22). O teste U de Mann Whitney foi utilizado para comparação dos escores entre os modelos de atenção (eSF e eAB), áreas (rural e urbana), formação e qualificação profissional, com nível de significância de 5%. **Resultados:** A acessibilidade mostrou-se insatisfatória em todas as análises, com melhor avaliação das equipes de Saúde da Família ($p=0,375$), na área rural ($p=0,528$), entre os profissionais que possuem especialização em saúde da família ($p=0,685$) e residência em saúde da família ($p=0,196$). **Conclusão:** O estudo apontou fragilidades estruturais do serviço no que diz respeito à acessibilidade e identificou a importância de investimentos na qualificação dos profissionais como fator que promove melhor acesso ao serviço.

Palavras-chaves: Atenção Primária à Saúde; Acesso aos Serviços de Saúde; Administração de Serviços de Saúde; Avaliação em Saúde.

ABSTRACT

Introduction: The Brazilian public system is enabled by Primary Health Care, which presents as the first preferential contact of users with the health service. Given this importance, select a service evaluation as a search management tool that can detect potential service weaknesses and potentials. **Objective:** To assess the presence and extension of the accessibility attribute from the perspective of primary health care managers. **Material and Methods:** Evaluative cross-sectional study. Data were collected from 42 managers of primary health care units, through the self-administered questionnaire Primary Care Assessment Tool-Brazil, version for professionals. Statistical analysis was performed using the Stata Statistical Package for Social Sciences software (version 22). The Mann Whitney U test was used to compare the scores the attention models (eSF on eAB), areas (rural and urban), training and professional qualification, with a significance level of 5%. **Results:** Accessibility was unsatisfactory in all analyzes, with better evaluation of Family Health teams ($p=0,375$) in the rural areas ($p=0,528$) among professionals who have specialization in Family health ($p=0,685$) and Family health residency ($p=0,196$). **Conclusion:** The study pointed out structural weaknesses of the service regarding accessibility, and identified the importance of investments in the qualification of professionals as a factor that promotes better access to the service.

Key-words: Primary Health Care; Access to Health Services; Health Services Administration; Health Evaluation.

INTRODUÇÃO

A Conferência internacional sobre cuidados primários de saúde realizada em 1978 em Alma-Ata, Cazaquistão, é considerada o marco histórico que enfatizou a importância de sistemas de saúde alicerçados pela atenção primária para a saúde da população.¹ No Brasil, a atenção primária à saúde (APS) é caracterizada como o centro de comunicação da estrutura organizacional das Redes de Atenção à Saúde (RAS), responsável por organizar os fluxos e contrafluxos no Sistema Único de Saúde (SUS).²

A Política Nacional de Atenção Básica (PNAB) define a APS como a porta de entrada preferencial dos usuários aos serviços de saúde, desenvolvendo um conjunto de ações voltadas para o indivíduo, sua família e para a comunidade, visando a promoção, proteção, prevenção de agravos, diagnóstico, recuperação e reabilitação da saúde.³ Embora a PNAB reconheça outros modelos de atenção, a Estratégia de Saúde da Família (ESF) é tida como modelo prioritário para consolidação da APS no país, com um trabalho baseado em ações multidisciplinares que colocam a família e a comunidade como centro da atenção.³⁻⁴ Por esse motivo, o Ministério da Saúde (MS) preconiza a transição das equipes de atenção básica (eAB) para equipes de saúde da família (eSF).⁵

Diante da relevância da APS, alguns instrumentos para sua avaliação foram propostos, entre eles, o Primary Care Assessment Tool (PCATool), desenvolvido por Barbara Starfield e outros estudiosos e validado pelo Ministério da Saúde, sendo o questionário mais utilizado no Brasil.⁶ O instrumento permite a avaliação da presença e da extensão de seis dos sete atributos pontuados por Starfield, entre eles: acesso de primeiro contato, longitudinalidade, integralidade, coordenação, orientação familiar e orientação comunitária, sendo os quatro primeiros essenciais e os dois últimos derivados.⁷

O acesso de primeiro contato envolve a estrutura organizacional do serviço (acessibilidade) e a sua utilização. A acessibilidade implica na oferta de serviços que facilitam os usuários de saúde em sua utilização a cada novo problema ou novos episódios de um mesmo problema.⁸

O estudo desse atributo permite identificar lacunas que dificultam a busca pelo atendimento. Dentre elas, podemos pontuar aspectos organizacionais, geográficos, sociais, epidemiológicos e da relação multidisciplinar da equipe.⁹ Trabalhos já publicados apontam para a baixa orientação da acessibilidade em todo o território nacional, podendo ser explicada em partes, devido a oferta de serviços em diferentes pontos de atenção, fazendo com que os usuários nem sempre compreendam a APS como porta de entrada aos serviços de saúde. Para que o serviço seja identificado como acessível, tanto a população quanto os profissionais,

devem compreendê-los dessa forma.¹⁰

A acessibilidade deve ser garantida em todos os seus aspectos: geográfico, organizacional, sociocultural e econômico.¹¹ O cargo gerencial das unidades é recomendado pela PNAB, que aponta que esses profissionais tem o “papel de garantir o planejamento em saúde, de acordo com as necessidades do território e comunidade, a organização do processo de trabalho, coordenação e integração das ações”, sendo indispensáveis para a garantia da acessibilidade.³

O gerente deve estar apto a buscar novos conhecimentos, bem como a planejar as ações das equipes, coordená-las e supervisioná-las, afim de identificar se a assistência está ocorrendo de forma satisfatória para a equipe e para a comunidade.¹² Entretanto, pesquisas relacionadas à avaliação da APS e de seus atributos por esses profissionais são escassas.

Nesse contexto, o objetivo desse estudo foi avaliar a presença e extensão do atributo acessibilidade na perspectiva dos gerentes da atenção primária à saúde.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal de caráter avaliativo procedente do trabalho de conclusão de curso em Enfermagem intitulado “Avaliação dos atributos da Atenção Primária à Saúde na perspectiva dos gerentes”, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora sob o parecer número 3.383.322.

O estudo foi desenvolvido nas Unidades de Atenção Primária a Saúde do município de Juiz de Fora/MG. As APS contam com 21 unidades com eAB e 42 unidades com eSF, totalizando 63 unidades de APS, tendo como participantes os gerentes responsáveis por essas unidades. Dessas 63 UAPS, 48 são da área urbana e 15 da área rural. Apesar de o município contar com 63 unidades de APS, o número de gerentes atuantes é de 55, pois um mesmo profissional é responsável pela gerência em uma ou mais unidades, sendo que esses casos ocorrem na área rural do município.

Foram incluídos na amostra todos os gerentes das UAPS. Não participaram do estudo aqueles que estavam de licença médica ou de férias no período da coleta de dados, que ocorreu entre março de 2018 e fevereiro de 2019.

A coleta de dados foi realizada por meio de auto aplicação do Primary Care Assessment Tool (PCATool – Brasil), versão profissionais. Esse instrumento é composto por 77 itens divididos em 8 componentes, sendo 9 itens correspondentes à acessibilidade.

Os questionários recolhidos foram organizados por UAPS e separados por tipos de equipes (eAB e eSF). O banco de dados foi criado no software Epi Info (versão 7) e a digitação por entrada dupla com posterior análise de consistência dos dados. A tabulação foi realizada

no Excel (2013) e a análise estatística no software Statistical Package for the Social Sciences for Windows (SPSS) – versão 22.

A variável dependente do estudo foi o atributo acessibilidade e as variáveis independentes os modelos de atenção (eSF e eAB), as áreas (rural e urbana), a formação e a qualificação profissional.

O cálculo do escore foi realizado segundo orientações do manual do instrumento de avaliação da APS do Ministério da Saúde. O mesmo traz como estratégia a escala Likert de respostas, no qual cada possibilidade de resposta possui um valor, onde: 4 (com certeza sim), 3 (provavelmente sim), 2 (provavelmente não), 1 (com certeza não) e 9 (não sei/não lembro). Para transformar os escores em escala de 0 a 10 foi utilizada a seguinte fórmula: $[\text{escore obtido} - 1(\text{valor mínimo})] \times 10 / (4(\text{valor máximo}) - 1(\text{valor mínimo}))$.¹³

Segundo orientação do manual, o item "A9" que corresponde ao tempo de espera do usuário para o atendimento, deve ter o valor convertido, pois quanto maior o valor atribuído para este item, menor será sua orientação para a APS. Depois da conversão de valores, os escores foram calculados por média aritmética. Os resultados com valor igual ou superior a 6,6 significam que o serviço possui alto grau de orientação para a Acessibilidade.¹³ Foi realizado o teste U de Mann Whitney para comparações entre os grupos, com nível de significância de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Participaram do estudo 42 gerentes (76,4% da população elegível). Desse total, três (7,1%) eram médicos, 31 (73,8%) eram enfermeiros e oito (19%) técnicos de enfermagem. O gênero feminino foi predominante (88,1%) dentre os participantes. Dentre os profissionais de nível superior, 47,6% possuíam especialização em saúde da família e 7,1%, residência em saúde da família.

Analisando os itens que integram o atributo acessibilidade (tabela 1), pode-se apontar algumas fragilidades, com escore médio inferior a 4,5 a saber: se o serviço abre aos fins de semanas (A1), se o horário se estende até as 20h em algum dia da semana (A2), se o usuário tem algum número para ligar quando o serviço está fechado (A5), se há atendimento aos finais de semana (A6) ou a noite quando a unidade está fechada (A7) por algum profissional e se são atendidos em até 30 minutos quando chegam à unidade (A9).

As eSF obtiveram escore médio de 3,7 para a acessibilidade, enquanto para as eAB esse escore foi de 3,5. Quando o atributo é comparado entre as áreas, a rural atribuiu escore médio maior do que a área urbana (4,1 e 3,6 respectivamente). A comparação entre os modelos de atenção e localização das UAPS não identificou diferenças significativas, conforme a tabela 2.

Tabela 1: Distribuição do escore médio dos itens que compõem o atributo Acessibilidade.

Atributo Acessibilidade – Escore 3,6	Média/DP	Escore médio Escala de 0 a 10	% de Alto Escore
A1- O serviço está aberto sábado ou domingo	1,1(±0,4)	0,3	2,4
A2- Está aberto pelo menos alguns dias até as 20 horas	1,4(±0,8)	1,3	9,7
A3- Se o SS está aberto e o usuário fica doente, alguém o atende no mesmo dia	3,5(±0,4)	8,3	100
A4- Os pacientes conseguem aconselhamento rápido pelo telefone quando o SS está aberto	3,2(±0,7)	7,3	90,3
A5- Existe algum número de telefone para o qual os pacientes possam ligar quando o SS está fechado	1,6(±1,1)	2,0	17,1
A6- Quando o SS está fechado aos finais de semana, e o paciente fica doente alguém do SS o atende no mesmo dia	1,1(±0,5)	0,3	4,8
A7- Quando o SS está fechado à noite, e o paciente fica doente alguém do SS o atende naquela noite	1,1(±0,3)	0,3	2,4
A8- É fácil para os pacientes marcar uma consulta de revisão de saúde	3,2(±0,5)	7,3	92,7
A9- Em média os pacientes têm que esperar mais de 30 min para serem atendidos pelo médico ou enfermeiro	2,3(±0,8)	4,3	31,8

Legenda: DP – desvio padrão.

Tabela 2: Associação entre o atributo acessibilidade, a modalidade de atenção e a localização da UAPS.

Atributo Acessibilidade	Modalidade de atenção		Valor de p	Localização da UAPS		
	eSF	eAB		Urbana	Rural	Valor de p*
A1	1,16 (±0,4)	1,10 (±0,3)	0,893	1,1 (±0,4)	1,2 (±0,5)	0,687
A2	1,48 (±1,0)	1,10 (±0,3)	0,427	1,4 (±0,9)	1,2 (±0,5)	1,000
A3	3,6 (±0,5)	3,5 (±0,5)	0,501	3,6 (±0,5)	3,7 (±0,5)	0,173
A4	3,2 (±0,8)	3,4 (±0,7)	0,445	3,1 (±0,8)	3,5 (±0,6)	0,538
A5	1,7 (±1,1)	1,2 (±0,6)	0,235	1,6 (±1,0)	1,5 (±0,9)	0,315
A6	1,2 (±0,6)	1,3 (±0,7)	0,643	1,1 (±0,5)	1,7 (±0,9)	0,188
A7	1,1 (±0,3)	1,2 (±0,6)	0,964	1,0 (±0,3)	1,5 (±1,0)	0,567
A8	3,3 (±0,6)	3,2 (±0,6)	0,643	3,3 (±0,6)	3,5 (±0,6)	0,567
A9	2,2 (±0,8)	2,6 (±0,8)	0,273	2,3 (±0,8)	2,2 (±0,5)	1,000
Escore médio(DP)	3,7 (±0,9)	3,5 (±0,9)	0,375	3,6 (±0,8)	4,1 (±1,3)	0,528

A1- O serviço está aberto sábado ou domingo; A2- Está aberto pelo menos alguns dias até as 20 horas; A3- Se o SS está aberto e o usuário fica doente, alguém o atende no mesmo dia; A4- Os pacientes conseguem aconselhamento rápido pelo telefone quando o SS está aberto; A5- Existe algum número de telefone para o qual os pacientes possam ligar quando o SS está fechado; A6- Quando o SS está fechado aos finais de semana, e o paciente fica doente alguém do SS o atende no mesmo dia; A7- Quando o SS está fechado a noite, e o paciente fica doente alguém do SS o atende naquela noite; A8- É fácil para os pacientes marcar uma consulta de revisão de saúde; A9 - Em média os pacientes têm que esperar mais de 30 min para serem atendidos pelo médico ou enfermeiro. * Teste U de Mann Whitney, com nível de significância de $p < 0,05$.

Dentre as categorias participantes, os médicos foram os que melhor avaliaram o atributo acessibilidade (4,2), seguido pelos técnicos de enfermagem (4,0) e enfermeiros (3,5). Não foi observada diferença significativa do escore atribuído pelas diferentes categorias profissionais ($p = 0,513$).

Na figura 1, pode-se destacar que os gerentes que possuem especialização em saúde da família e residência em saúde da família avaliaram melhor o atributo, quando comparados aos profissionais que não possuem. Apesar de o escore ser melhor avaliado para os profissionais com pós graduação em saúde da família, a diferença entre os dois grupos não foi significativa.

DISCUSSÃO

Estudos realizados anteriormente sobre o perfil dos gerentes em outras localidades do país, trazem o gênero feminino como predominante.¹⁴⁻¹⁵ Tais achados corroboram com os resultados desta pesquisa, onde 88,1% da amostra era de mulheres. Outro aspecto relacionado à caracterização dos gerentes que merece

destaque está relacionado à formação profissional, onde 73,8% da amostra era de enfermeiros, indo de encontro com os dados de outros estudos, de acordo com uma revisão integrativa realizada em 2017.¹⁶

Na saúde, o processo gerencial vem para certificar que as políticas de saúde sejam garantidas e a PNAB salienta que os gerentes da APS devem, preferencialmente, não estar atuando em nenhuma equipe e possuir uma série de conhecimentos e habilidades na área da saúde e da administração, fazendo-se necessária formação de nível superior.³ Neste estudo foi observado que 19% da população tem formação de nível técnico. Além disso, os gerentes não exercem apenas o papel gerencial, acumulando diversas funções, divergindo com a preconização da PNAB.³ Fato que pode comprometer tanto a assistência, quanto as atividades gerenciais.

Identificou-se que a acessibilidade possui baixa orientação em todas as análises realizadas na atual pesquisa. Este é um atributo chave da APS, pois corresponde ao primeiro contato dos usuários com o serviço de saúde.¹⁷

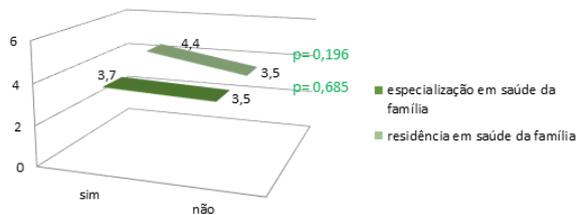


Figura 1: Comparação do atributo Acessibilidade mediante a qualificação profissional dos gerentes. Teste U de Mann Whitney, onde $p < 0,05$ corresponde a valor com significância estatística.

O baixo escore médio atribuído pode ser explicado, em parte, pela singularidade no funcionamento das unidades de acordo com as regiões, os itens que apresentaram médias abaixo do ponto de corte estão ligados aos dias e horários de funcionamentos das unidades e atendimentos extra-turno. No município de Juiz de Fora, por exemplo, as UAPS ficam abertas de segunda-feira a sexta-feira de 07h às 11h e de 13h às 17h, com exceção das quintas-feiras onde fecham para atendimento ao público às 15h, para realização da reunião semanal de equipe. Uma grande parcela da população fica impossibilitada de comparecer às unidades de saúde devido ao horário de funcionamento coincidir com o horário de trabalho.

Com intuito de reduzir essas fragilidades, o MS publicou em 15 de maio de 2019 a Portaria nº 930, que institui o Programa “Saúde na Hora”, que propõe que as unidades funcionem por horário estendido (12 horas ininterruptas nos cinco dias da semana ou 11 horas interruptas nos cinco dias da semana e 4 horas aos sábados ou domingos). Para tal, a proposta prevê incentivo financeiro as unidades que aderirem ao Programa.¹⁸

A acessibilidade é prejudicada devido à desproporção entre a demanda com a capacidade de atendimento e oferta dos serviços, o que limita a assistência integral.¹⁹ O PCATool é o instrumento de avaliação mais utilizado no mundo, sendo o Brasil o país que mais publica estudos utilizando o mesmo. Desta forma, faz-se necessário a revisão e incorporação de alguns itens (tecnologias e aperfeiçoamentos) que visem adequar a realidade do país, bem como de novas medidas de ampliação para que o acesso seja melhor avaliado.⁶

Apesar de não apresentar diferença significativa entre os modelos de atenção, as eSF avaliaram a acessibilidade com maior escore (3,7) quando comparadas às eAB (3,5), assim como em outros estudos nacionais.²⁰⁻²² Além de ser o modelo prioritário para consolidação da APS no país, as eSF permitem maior interação entre serviço e população adscrita, e consequentemente, promovem melhor acesso as ações da saúde.²³

Quando o atributo foi comparado por áreas, percebeu-se que a área rural avaliou melhor o serviço. Um estudo realizado em Diamantina/MG, também evidenciou maior orientação na área rural.²⁴ Acredita-se

que a área rural tenha se sobressaído à região urbana no município estudado, pois a população descrita da mesma é menor, o que facilita a aproximação dos profissionais com as famílias. O fato de as equipes serem volantes também facilita o acesso da população ao serviço, uma vez que as equipes não ficam instaladas em unidades fixas e vão até as famílias.

Os gerentes que possuem especialização e residência em saúde da família avaliaram o serviço com maior orientação para o atributo, quando comparados aos profissionais sem pós-graduação. Estudos apontam que a formação ainda apresenta lacunas no âmbito do trabalho multiprofissional, por isso a necessidade de um novo olhar para a formação acadêmica, principalmente voltada para a estratégia de saúde da família, segundo as diretrizes da PNAB. Esses cursos proporcionam uma visão mais humanizada da assistência com valorização da família e da comunidade e no reconhecimento do trabalho em equipe.²⁵

Vale ressaltar que a análise na presente pesquisa foi realizada somente com profissionais de nível superior, o que reforça a importância de profissionais desse nível e com formação voltada para o atendimento primário.³

CONCLUSÃO

A avaliação da acessibilidade, na perspectiva dos gerentes da APS em Juiz de Fora, evidenciou baixa orientação do serviço. As eSF e a área rural avaliaram o serviço com melhor orientação. Além disso, os profissionais que possuem residência e especialização em saúde da família também avaliaram melhor os atributos.

Os resultados apresentados trazem importantes implicações para a gestão e para os estudos em saúde pública, e sugerem algumas mudanças que podem auxiliar na melhoria da qualidade prestada e satisfação dos usuários e dos profissionais. Dentre as medidas citadas temos a ampliação dos horários de atendimento e a importância de uma formação mais especializada voltada para a Saúde da Família, pois esses profissionais percebem as potencialidades que o serviço oferece mesmo diante das dificuldades encontradas.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Políticas de Saúde. Projeto Promoção da Saúde. As cartas da promoção da saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2002.
2. Ministério da Saúde (BR). Portaria GM/MS nº 4.279, de 30 de dezembro de 2010. Estabelece diretrizes para a organização da Rede de Atenção à Saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Brasília: Ministério da Saúde; 2010.
3. Ministério da Saúde (BR). Portaria nº 2.436, de 21 de setembro de 2017. Aprova a Política Nacional de Atenção Básica, esta-

- belecendo a revisão de diretrizes para a organização da Atenção Básica, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2017.
4. Malta DC, Santos MAS, Stopa SR, Vieira JEB, Melo EA, Reis AAC. A cobertura da estratégia de saúde da família (ESF) no Brasil, segundo pesquisa nacional de saúde, 2013. *Cien Saude Colet.* 2016; 21(2):327-38. doi:10.1590/1413-81232015212.23602015
 5. Almeida ER, Sousa ANA, Brandão CC, Carvalho FFB, Tavares, G, Silva, KC. Política Nacional de Atenção Básica no Brasil: uma análise do processo de revisão (2015-2017) [Internet]. *Rev Panam Salud Publica.* 2018; 42. doi.org/10.26633/RPSP.2018.180
 6. D'Ávila OP, Pinto LFS, Hauser L, Gonçalves MR, Harzheim E. O uso do Primary Care Assessment Tool (PCAT): uma revisão integrativa e proposta de atualização [Internet]. *Cien Saude Colet.* 2017. doi.org/10.1590/1413-81232017223.03312016
 7. Prates ML, Machado JC, Silva LS, Avelar PS, Prates LL, Mendonça ET et al. Desempenho da atenção primária à saúde segundo o instrumento PCATool: uma revisão sistemática [Internet]. *Cien Saude Colet.* 2017. doi.org/10.1590/1413-81232017226.14282016
 8. Oliveira MAC, Pereira I. Atributos da atenção primária e a estratégia saúde da família. *Rev Bras Enferm.* 2013; 66(esp):158-64.
 9. Figueira MCS, Silva WP, Silva EM. Acesso aos serviços de atenção primária em saúde: revisão integrativa da literatura [Internet]. *Rev Bras Enferm.* 2018. doi.org/10.1590/0034-7167-2017-0441.
 10. Portela GZ. Atenção primária à saúde: um ensaio sobre conceitos aplicados aos estudos nacionais. *Physis.* 2017; 27(2):255-76. doi.org/10.1590/s0103-73312017000200005
 11. Pedraza DF, Nobre AMD, Albuquerque FJB, Menezes, TN. Acessibilidade às unidades básicas de saúde da família na perspectiva de idosos [Internet]. *Cien Saude Colet.* 2018; 23(3):923-933. doi.org/10.1590/1413-81232018233.11702016
 12. Penna CMM, Alves M, Brito MJM, Abreu T, Soares CE. O trabalho do gerente no cotidiano das unidades básicas de saúde. *REME – Rev Min Enf.* 2014; 8(4):455-463.
 13. Ministério da Saúde (BR). Manual do Instrumento de Avaliação da Atenção Primária à Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.
 14. Ohira RH, Cordon JuniorL, Nunes EFPA. Perfil dos gerentes de atenção primária à saúde de municípios de pequeno porte do norte do Paraná, Brasil [Internet]. *Cien Saude Colet.* 2014; 19(2):393-400. doi.org/10.1590/1413-81232014192.21952012
 15. Santos AF, Matta-Machado AT. Incorporação de tecnologias de informação e comunicação e qualidade na atenção básica em saúde no Brasil [Internet]. *Cad Saude Publica.* 2017; 33(5):e00172815. doi.org/10.1590/0102-311X00172815
 16. Peiter CC, Caminha MEP, Oliveira WF. Perfil de gerentes da atenção primária à saúde: uma revisão integrativa. *Revista de Saúde Pública do Paraná.* 2017; 18(1):165-173. doi: 10.22421/1517-7130.2017v18n1p165
 17. Oliveira MAC, Pereira IC. Atributos essenciais da atenção primária e a Estratégia Saúde da Família. *Rev Bras Enferm.* 2013; 66(esp):158-64.
 18. Ministério da Saúde (BR). Portaria nº 930, de 15 de maio de 2019. Institui o Programa “Saúde na Hora”, que dispõe sobre o horário estendido de funcionamento das Unidades de Saúde da Família, altera a Portaria nº 2.436/GM/MS, de 2017, a Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 2017, a Portaria de Consolidação nº 6/GM/MS, de 2017, e dá outras providências. Brasília: Ministério da Saúde; 2019.
 19. Assis MMA, Jesus WLA. Acesso aos serviços de saúde: abordagens, conceitos, políticas e modelo de análise [Internet]. *Cien Saude Colet.* 2012; 17(1):2865-75. doi.org/10.1590/S1413-81232012001100002.
 20. Castro RCL, Knauth DR, Harzheim L, Hauser L, Duncan BB. Avaliação da qualidade da atenção primária pelos profissionais de saúde: comparação entre diferentes tipos de serviços. *Cad Saude Publica.* 2012; 28(9):1772-84. doi.org/10.1590/S0102-311X2012000900015
 21. Ferreira VD, Oliveira JM, Maia MAC, Santos JS, Andrade RD, Machado GAB. Avaliação dos atributos da atenção primária à saúde em um município mineiro. *Esc Anna Nery.* 2016; 20(4):e20160104. doi.org/10.5935/1414-8145.20160104
 22. Martins JS, Abreu SCC, Quevedo MP, Bourget MMM. Estudo comparativo entre US com e sem ESF por meio do PCATool. *Rev Bras Med Fam Comunidade.* 2016; 11(38):1-13
 23. Arantes LJ, Shimizu HE, Merchan-Hamann E. Contribuições e desafios da Estratégia Saúde da Família na atenção primária à saúde no Brasil: revisão da literatura. *Cien Saude Colet.* 2016; 21(5):1499-509. doi: 10.1590/1413-81232015215.19602015
 24. Silva GS, Alves CRL. Avaliação do grau de implantação dos atributos da atenção primária à saúde como indicador da qualidade da assistência prestada às crianças. *Cad Saude Publica.* 2019; 35(2):e00095418. doi: 10.1590/0102-311X00095418
 25. Engstrom EM, Motta JI, Venâncio SA. A formação de profissionais na pós-graduação em saúde pública e atenção primária à saúde no município do Rio de Janeiro, Brasil [Internet]. *Cien Saude Colet.* 2016; doi.org/10.1590/1413-81232015215.00632016.

Mariana Amaro Ferreira¹
Jéssica Almeida Silva da Costa¹
Camila Ferreira Carrara¹
Renata Maria Souza Oliveira e Silva¹
Ana Paula Carlos Cândido²
Larissa Loures Mendes²
Michele Pereira Netto¹

¹ Instituto de Ciências Biológicas,
Departamento de Nutrição, Universidade
Federal de Juiz de Fora, Brasil.

² Departamento de Nutrição, Universidade
Federal de Minas Gerais, Brasil.

✉ **Jéssica Costa**

Capus Universitário, Rua José Lourenço
Kelmer, s/n, São Pedro, Juiz de Fora, Minas
Gerais
CEP: 36036-900
✉ jessica.almeida.nutri@gmail.com

Submetido: 15/10/2019

Aceito: 01/11/2019

RESUMO

Introdução: O conhecimento científico é fundamental para impulsionar o desenvolvimento da sociedade e melhorar as condições de vida da humanidade. **Objetivo:** O presente estudo teve como objetivo analisar a contribuição de um projeto de pesquisa e extensão para a formação acadêmica dos integrantes do projeto. **Material e Métodos:** Estudo transversal com 55 alunos do curso de Nutrição da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), que participaram do projeto de pesquisa e extensão intitulado "Mercado Escola: ações de educação alimentar e nutricional". Foi entregue questionário auto aplicado e anônimo composto por 04 questões e os alunos respondiam com uma das seguintes opções: discordo totalmente, discordo parcialmente, indiferente, concordo parcialmente e concordo totalmente. As variáveis foram submetidas ao teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov e posteriormente aos testes não paramétricos de Kruskal-Wallis ou Mann-Whitney, com nível de significância de $p < 0.05$. **Resultados:** A maioria dos alunos (92,72%) concordam que o projeto é uma forma de contribuição da Universidade para sua formação acadêmica. Em relação ao saber trabalhar em equipe e a ter mais segurança para lidar com o público, a maioria, (76,36% e 81,81% respectivamente) dos alunos relatou conseguir melhorar essas habilidades, concordando totalmente com a afirmativa. Grande parte dos alunos (98,18%) concordam que a participação no projeto de pesquisa e extensão foi algo importante ou muito importante para o curso de nutrição, sendo essa uma forma de contribuição da Universidade para a formação acadêmica dos alunos. **Conclusão:** A participação no projeto de pesquisa e extensão foi de grande importância para a formação acadêmica dos alunos, permitindo que eles conseguissem correlacionar os conhecimentos teóricos com a prática vivenciada durante a realização do projeto.

Palavras-chaves: Aprendizagem; Ensino Superior; Universidades; Pesquisa.

ABSTRACT

Introduction: Scientific knowledge is fundamental to boost the development of society and improve the living conditions of humanity. **Objective:** This study aimed to analyze the contribution of a research and extension project to the academic background of the project members. **Material and Methods:** Cross-sectional study with 55 students from the Federal University of Juiz de Fora (UFJF) Nutrition course, who participated in the research and extension project entitled "School Market: Food and Nutrition Education Actions". A self-administered and anonymous questionnaire consisting of 4 questions was delivered and the students answered with one of the following options: totally disagree, partially disagree, indifferent, partially agree and totally agree. The variables were submitted to the Kolmogorov-Smirnov normality test and subsequently to the nonparametric Kruskal-Wallis or Mann-Whitney tests, with a significance level of $p < 0.05$. **Results:** Most students (92.72%) agree that the project is a form of contribution of the University to their academic formation. Regarding knowing how to work in a team and having more security in dealing with the public, the majority (76.36% and 81.81% respectively) of the students reported to be able to improve these skills, totally agreeing with the statement. Most students (98.18%) agree that participation in the research and extension project was important or very important for the nutrition course, which is a form of contribution of the university to the academic formation of students. **Conclusion:** Participation in the research and extension project was of great importance for students' academic education, allowing them to correlate theoretical knowledge with the practice experienced during the project.

Key-words: Learning; Education, Higher; Universities; Research.

INTRODUÇÃO

A iniciação científica pode ser entendida como processo que ocorre durante a graduação e que integra o aluno com a pesquisa, desenvolvendo sua formação científica e permitindo o envolvimento em projetos de pesquisa no âmbito educacional. Possibilita a complementação curricular em sua formação acadêmica, tornando-se diferencial em sua preparação para o mercado de trabalho, além de impulsionar a formação de novas gerações de pesquisadores.¹

A universidade exerce papel fundamental no incentivo à pesquisa, juntamente com o apoio institucional dos professores para conduzir o aluno a desenvolver senso crítico, ético e profissional, despertando cada vez mais o interesse por parte dos graduandos e auxiliando na busca de respostas aos problemas relacionados à sua profissão. Tal fato gera o sentimento de satisfação pelos resultados obtidos, além de proporcionar melhor desempenho na pós-graduação e maior facilidade em se adaptar às atividades didáticas futuras.²

O conhecimento científico é fundamental para impulsionar o desenvolvimento da sociedade e melhorar as condições de vida da humanidade, uma vez que a ciência procura explicar diversos problemas sociais, baseando-se em métodos de análise e pesquisas e elaborando e testando teorias que possam trazer benefícios para a saúde e o bem-estar da sociedade como um todo.³

Os projetos de extensão permitem a formação acadêmica por completo, integrando a teoria à prática e auxiliando na comunicação com a sociedade, o que possibilita a construção de novos conhecimentos e a troca de saberes. Por isso, é necessário que o aluno tenha consciência da importância da extensão para a sua formação profissional e como aproveitar as oportunidades oferecidas pelo curso e pela instituição na qual ele está inserido, uma vez que a maior recompensa pelo interesse em aprender enquanto acadêmico será refletida na sua qualidade como profissional.⁴

A partir desse contexto, a iniciação científica, bem como a extensão universitária, pode ser vista como objeto fundamental de responsabilidade social para com os alunos, influenciando na formação acadêmica, na produção do conhecimento e proporcionando novas experiências, possibilitando o discente explorar e desenvolver suas habilidades, para melhor se integrar à universidade.⁵

O presente estudo teve como objetivo analisar a contribuição do projeto de pesquisa e extensão intitulado "Mercado Escola: ações de educação alimentar e nutricional" para a formação acadêmica dos alunos participantes do projeto.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de estudo transversal com 55 alunos (03 bolsistas e 52 voluntários) do curso de Nutrição da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), que participaram do projeto de pesquisa e extensão, denominado "Mercado Escola: ações de educação alimentar e nutricional", cujo objetivo era a promoção da alimentação saudável para o público adolescente, por meio do esclarecimento do grau de processamento dos alimentos.

Foram desenvolvidas ações de educação alimentar e nutricional em escolas públicas de Juiz de Fora, a fim de estimular o interesse dos adolescentes em se alimentar de forma mais saudável. A participação do adolescente nas atividades propostas pelo projeto foi condicionada a autorização dos pais ou responsáveis por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, da Universidade Federal de Juiz de Fora, sob o protocolo 82885017.1.0000.5147.

Os alunos do projeto foram divididos em grupos e realizaram funções distintas, como a coleta de dados antropométricos (peso, altura e circunferência abdominal) e aplicação de método para avaliar o consumo alimentar de um dia, por meio de um recordatório 24 horas. Além disso, foram responsáveis pela montagem do "mercado" que consistia em dispor em prateleiras e pequenas gôndolas diversas embalagens ou réplicas de alimentos, simulando um mercado real. Os alimentos eram dispostos de forma que os adolescentes pudessem realizar uma "compra", sendo orientados a "comprar" apenas aquilo que era adquirido para consumo da família. Após a realização desta atividade, o adolescente era encaminhado para outro aluno do projeto, que listava todos os itens de compra e fornecia informações sobre a importância do consumo de alimentos in natura, evitando o consumo de alimentos processados e/ou ultraprocessados.

Essas orientações foram realizadas de forma detalhada, com linguagem simples para que o adolescente compreendesse a importância e o valor nutricional de cada item da compra. Para capacitar os bolsistas e voluntários nas distintas funções, foram conduzidos uma série de treinamentos com nutricionistas pós-graduandos e docentes do curso de nutrição.

Posteriormente à execução do projeto, foram marcadas reuniões com os alunos participantes, no Departamento de Nutrição da UFJF. Os interessados em participar desta pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Com o intuito de avaliar a contribuição do projeto para a vida acadêmica e profissional dos alunos, foi entregue questionário, adaptado de Minetto et al⁶, auto aplicado e anônimo, contendo quatro questões objetivas, a saber: questão 1) Sua participação como bolsista e/ou voluntário no projeto Mercado Escola permitiu a você verificar a relação ensino/pesquisa e extensão?; questão 2) O projeto contribuiu para o seu

desenvolvimento acadêmico com relação a: a) Saber trabalhar em equipe?; b) Ter mais segurança para lidar com um público que pode vir a ser seus pacientes?; questão 3) De que forma você classificaria sua participação no projeto Mercado Escola e a importância do mesmo para a sua vida acadêmica?; e questão 4) Como você vê o papel do projeto Mercado Escola dentro do curso de Nutrição, de acordo com os seguintes parâmetros: a) É uma obrigação da universidade?; b) É uma contribuição da universidade para sua formação acadêmica?; c) É algo importante para o curso? Os alunos responderam ao questionário optando por marcar uma das seguintes opções, nas questões 1, 2 e 4: discordo totalmente, discordo parcialmente, indiferente, concordo parcialmente e concordo totalmente. Já na questão 3, as opções de respostas eram: indiferente, pouco importante, importante e muito importante.

A análise estatística foi feita por meio do programa SPSS versão 19.0. As variáveis foram submetidas ao teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov e posteriormente aos testes não paramétricos de Kruskal-Wallis ou Mann-Whitney. Adotou-se como nível de significância o valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Dos 85 alunos participantes do projeto, 73 foram contatados, as perdas ocorreram em função de mudanças dos dados de contato, como e-mail e/ou telefone. Desses, 55 constituíram a amostra final da pesquisa, sendo 52 mulheres e 3 homens, estando matriculados do primeiro ao oitavo período do curso de Nutrição. Os dados são apresentados na tabela 1.

Tabela 1: Distribuição da frequência da amostra por gênero e período.

Período	Gênero Masculino	Gênero Feminino
1	0	1
2	2	9
3	0	14
4	0	1
5	1	12
6	0	10
7	0	4
8	0	1

No que diz respeito à relação entre ensino, pesquisa e extensão, a maioria dos participantes (69%) concordou totalmente com o fato de que sua participação como bolsista e/ou voluntário no projeto Mercado Escola permitiu verificar a relação ensino/pesquisa e extensão.

Em relação ao saber trabalhar em equipe e a ter mais segurança para lidar com o público, a maioria (76,36% e 81,81% respectivamente) dos alunos relatou

conseguir melhorar essas habilidades, concordando totalmente com a afirmativa (figura 1).

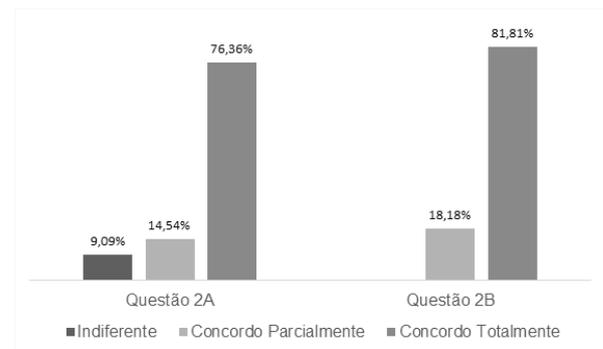


Figura 1: Percentual de respostas dos voluntários do projeto em relação à questão 2.

Ao analisar os resultados obtidos na questão 3, percebe-se que a maioria dos alunos acreditam ser de grande importância a sua participação no projeto Mercado Escola, sendo também importante para a sua vida acadêmica (figura 2).

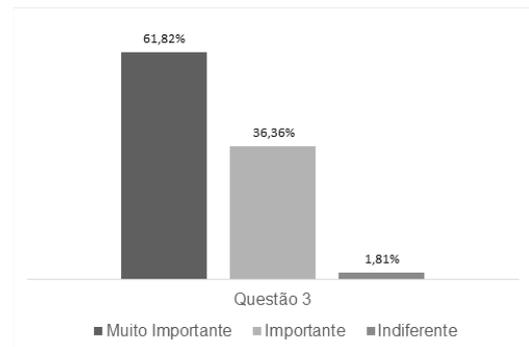


Figura 2: Percentual de respostas sobre a importância da participação no projeto Mercado Escola para a vida acadêmica, analisado pela questão 3.

Na figura 3, pode-se observar que grande parte dos alunos (98,18%) concordam que a participação no projeto de pesquisa e extensão foi algo importante ou muito importante para o curso de nutrição, sendo essa uma forma de contribuição da universidade para a formação acadêmica dos alunos.

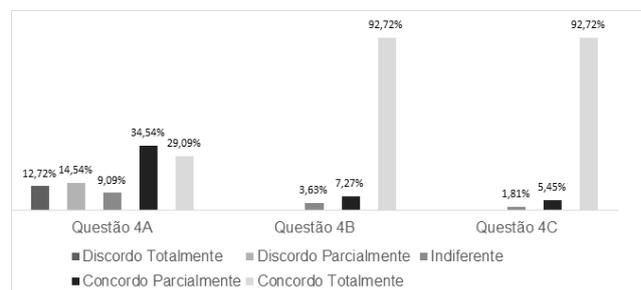


Figura 3: Percentual de respostas sobre o papel do projeto Mercado Escola dentro do curso de Nutrição.

Foram testadas a existência de maior concordância com as afirmativas do questionário entre os alunos abaixo da mediana de período (1º ao 5º períodos) e acima (6º ao 8º períodos) de acordo com as respostas de cada pergunta, por meio da análise de Kruskal-Wallis (nas questões 1, 2a, 3, 4a e 4c) e Mann-Whitney (2b e 4b). No entanto, não foi possível constatar diferença significativa, ou seja, a participação no Mercado Escola foi vista de forma semelhante em diferentes períodos.

DISCUSSÃO

Na presente pesquisa, o projeto Mercado Escola permitiu aos alunos verificarem a relação entre ensino, pesquisa e extensão de forma clara. A articulação entre essas três linhas constitui o tripé fundamental e indissociável das universidades brasileiras, não devendo ser fragmentado. O ensino e a extensão formam um eixo voltado para a formação que se preocupa com os problemas da sociedade contemporânea, porém necessita da pesquisa para que o conhecimento científico seja produzido.⁷

A relação entre esses três pilares deve ser bem articulada para que possa promover os processos de ensino e aprendizagem, contribuindo para a formação profissional dos estudantes e, também, para a fundamentação didática e pedagógica dos professores no ato de ensinar e formar cidadãos.¹⁰

É de grande importância que os alunos possam ter a oportunidade de se inserir em projetos e pesquisas dentro das universidades. Para tanto, faz-se necessário a criação de programas e políticas que incentivem os alunos a buscarem esse conhecimento fora do ambiente de sala de aula, para que possam compreender a interdisciplinaridade que o curso oferece, conseguindo visualizar as diferentes áreas em que podem atuar após a sua formação.⁸ De acordo com Amparo e Soares,⁹ é necessário que haja uma modificação na forma de produzir a ciência, com o intuito de fazer com que ela seja mais direcionada, principalmente na construção do conhecimento em saúde, porém de forma interdisciplinar entre as diferentes ciências.

Foi possível comprovar, na percepção dos alunos, melhora das habilidades em saber trabalhar em equipe e a ter mais segurança ao participarem das atividades do projeto. O fato de poderem lidar com situações reais e práticas vivenciadas durante a execução do projeto faz com que essas habilidades se desenvolvam de forma mais espontânea, uma vez que estão lidando com um público que podem vir a se tornar seus pacientes no futuro.¹¹ A relação com a equipe também é muito importante para a vida profissional e desenvolver essa habilidade irá beneficiá-los no convívio com futuros colegas de profissão.

A extensão possibilita que os alunos sejam inseridos na realidade que eles encontrarão quando

se tornarem profissionais. A graduação, por meio das metodologias de ensino, forma a base que o aluno necessita para se tornar um profissional, mas ela não consegue ofertar todo o conhecimento, este vai sendo construído e adquirido ao exercer a profissão. Participar de projetos é uma das formas que o aluno tem de aplicar o conhecimento, ou seja, é o saber fazer, e também é um meio pelo qual ele pode desenvolver relações pessoais e profissionais.¹¹

Segundo Figueiredo,¹² estudantes da graduação, em contato com a produção científica, tem a oportunidade de vivenciar práticas de sua futura profissão, e isso os auxilia a ter uma melhor percepção para as decisões profissionais futuras, tornando-os responsáveis por seu auto aprendizado e melhorando suas habilidades de comunicação, interação e colaboração em equipe, desenvolvendo um raciocínio científico, adquirindo experiência e aperfeiçoamento das técnicas estudadas no âmbito teórico em sala de aula.

É de comum acordo entre os alunos a grande importância da participação no projeto para a sua vida acadêmica. A extensão é vista como um passo a mais na caminhada rumo à construção do saber e da capacitação para a formação profissional. Além de agregar no currículo, também soma à vida profissional o valor da experiência adquirida, uma vez que a melhor forma de aprender é praticando. Tal fato encontra-se em consonância com os achados de Menegon,¹³ que relata que os projetos oportunizam aos alunos o contato com o mercado, a sociedade e a comunidade em que estão inseridos. Proporcionando vivências, experiências e realidades diferentes das encontradas em sala de aula.

A experiência da participação na extensão universitária e/ou iniciação científica durante a graduação afeta positivamente o aluno e contribui para o seu desempenho profissional. O envolvimento de professores e alunos de forma dialógica, trabalhando juntos, promove a alteração da estrutura rígida dos cursos, permitindo uma flexibilidade curricular e uma expansão dos conhecimentos teóricos, agregando significado importante para a vida acadêmica dos alunos.¹⁴

A participação dos alunos no projeto Mercado Escola permitiu o entendimento dos mesmos da importância da extensão para o curso de Nutrição e a percepção de que atividades como essas são uma forma da universidade contribuir para a formação acadêmica dos alunos. É importante destacar que a pesquisa e extensão na universidade promovem a compreensão dos alunos de que é preciso buscar alternativas para o conhecimento além da sala de aula, tornando-os diferenciados no mercado de trabalho.

A extensão universitária promove o desenvolvimento de uma formação acadêmica completa, integrando a teoria com a prática e possibilitando a comunicação com a sociedade por meio da troca de conhecimentos científicos e populares, promovendo a

formação do aluno de forma integrada, uma vez que capacita o seu desenvolvimento profissional e pessoal.¹⁵

Segundo Minetto et al⁶, a realização de projetos de extensão é de grande importância para a vida acadêmica do aluno, pois permite que ele se desenvolva por completo, tanto nos aspectos pessoais, como conseguir desenvolver habilidades de trabalhar em equipe, perder a timidez e ser mais autônomo; quanto sociais, como conseguir ir além da teoria ofertada em sala de aula, sendo menos passivo na vida acadêmica, buscar atividades complementares que irão somar no seu crescimento profissional e publicar trabalhos científicos, enriquecendo o seu currículo e capacitando-o para o mercado de trabalho.

O resultado encontrado por meio das respostas dos alunos frente aos questionamentos nos permite inferir, de um modo geral, que a participação no projeto de pesquisa e extensão Mercado Escola foi de grande importância para a formação acadêmica dos alunos, pois permitiu que eles conseguissem correlacionar os conhecimentos teóricos com a prática vivenciada durante a realização do projeto. Também foi possível o desenvolvimento de diversas habilidades no decorrer do projeto, como: saber trabalhar em equipe, ter mais iniciativa, ser mais desinibido ao se comunicar com o público, saber lidar com situações diversas, poder ensinar sobre a importância da nutrição para os alunos e para outros profissionais das escolas onde o projeto foi realizado e poder exercer a prática de atendimento nutricional a crianças e adolescentes.

CONCLUSÃO

A contribuição para a experiência prática ficou clara, uma vez que, ao participarem do Mercado Escola, os alunos tiveram a oportunidade de desenvolver suas habilidades técnicas, como futuros profissionais da área de nutrição e aprender mais sobre o valor dos projetos de extensão para a comunidade. O projeto também evidenciou o crescimento pessoal dos alunos, permitindo que vivenciassem diversas situações nas escolas onde as atividades foram realizadas e, dessa forma, saber agir com profissionalismo para alcançar o objetivo maior de levar informação de qualidade sobre alimentação para as crianças e adolescentes.

FINANCIAMENTO

Apoio financeiro Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG). Processo: CDS – APQ-03407-14.

REFERÊNCIAS

1. Dourado PC, Gondim SMG, Loiola E, Ferreira ASM, Alberton GD. *HU rev.* 2019; 45(3):289-294. DOI: 10.34019/1982-8047.2019.v45.28683
2. Benetti PC, Sousa AI, Souza MHN. Creditação da extensão universitária nos cursos de graduação: relato de experiência. *Rev bra ext universit.* 2015; 6(1):25-32.
3. Cabaretta Júnior V, Brito CAF. Bases introdutórias de iniciação científica em saúde na escolha do método de pesquisa. *Rev bra ciên saúde.* 2011; 9(29):64-72.
4. Naves ET. Fazer-saber: reflexões sobre a função acadêmica da extensão universitária. *Em ext.* 2015; 14(1):9-29.
5. Oliveira FLB, Almeida Júnior JJ. Extensão universitária: contribuições na formação de discentes de enfermagem. *Rev bras pesqui saúde.* 2015; 17(1):19-24.
6. Minetto C, Botelho LLR, Braun JCA, Lima DF, Gauthier FAO, Macedo M. A extensão universitária na formação de estudantes do curso de administração – UFFS, campus Cerro Largo. *Rev Conbrad.* 2016; 1(1):33-46.
7. Moita FMGSC, Andrade FCB. Ensino-pesquisa-extensão: um exercício de indissociabilidade na pós-graduação. *Rev bras educ.* 2009; 14(41):269-80.
8. Vasconcelos FAG. A construção do conhecimento científico em alimentação e nutrição: análise das dissertações e teses nos programas de pós-graduação em nutrição brasileiros. *Rev nutr.* 2015; 28(1):5-16.
9. Amparo LS, Soares L. Desafios da produção acadêmico-científica na interface entre as ciências sociais e humanas e as ciências da alimentação e nutrição. *Rev nutr.* 2015; 28(1):89-98.
10. Dias AML. Pesquisa na graduação e na práxis docente: educação para emancipação humana. In: Bezerra TSAM, Cavalcante LM, Franco RKG, Sampaio MLP. *Emancipação humana, práxis docente, trabalho e educação.* Campina Grande: Realize; 2012. p. 21-35.
11. Manchur J, Suriane ALF, Cunha MC. A contribuição de projetos de extensão na formação profissional de graduandos de licenciaturas. *Rev Conex UEPG.* 2013; 9(2):334-41.
12. Menegon RR, Gouveia Júnior SA, Lima MRC, Lima JM. Projetos de extensão: um diferencial para o processo de formação. *Colloquium Humanarum.* 2013; 10:1268-74.
13. Figueiredo WPS, Moura NPR, Tanajura DM. Ações de pesquisa e extensão e atitudes científicas de estudantes da área da saúde. *Arch Health Sci.* 2016; 23(1):47-51.
14. Rezende JC, Alves RBS, Coutinho MS, Bragagnoli G, Araújo

CRF. Importância da iniciação científica e projetos de extensão para graduação em medicina. R Bras Ci Saúde. 2013; 17(1):11-8.

15. Biondi D, Alves GC. A extensão universitária na formação de estudantes do curso de engenharia florestal – UFPR. Rev Eletrônica Mestr Educ Ambient. 2011; 26:1-16.

Vanessa Albuquerque Alvim de Paula¹
Irene Duarte Souza²
Regina Lúcia Muniz de Almeida³
Kelli Borges dos Santos²

RESUMO

Introdução: Cuidar de feridas requer conhecimento específico, sendo fundamental que a equipe de enfermagem se mantenha atualizada para executar o curativo com qualidade e eficiência. **Objetivo:** Caracterizar o perfil da formação e atualização dos enfermeiros assistenciais e avaliar o conhecimento sobre o tratamento de feridas em um hospital público de ensino da Zona da Mata Mineira. **Material e Método:** Estudo observacional, descritivo e quantitativo, realizado com 32 enfermeiros de unidades de internação. Os dados foram coletados de julho a outubro de 2017, por meio de questionário estruturado validado, com questões relativas a caracterização do entrevistado, local de trabalho, aspectos da formação, atualização e tempo de atuação. Seguido por perguntas sobre a prática clínica em feridas e sobre conhecimento específico no tratamento de feridas. **Resultados:** Do total de enfermeiros que participaram da pesquisa, 78% informaram se atualizar sobre os cuidados com feridas, 68,8% informaram que não existe ou não sabem da existência de protocolo de prevenção ou tratamento de feridas na instituição. O hidrogel foi a cobertura primária mais conhecida e utilizada pelos enfermeiros no tratamento de feridas. De acordo com o instrumento utilizado, o escore geral de conhecimento dos enfermeiros que participaram da pesquisa foi considerado bom. As características dos entrevistados quanto a gênero, idade, setor onde atua, local de formação e turno de trabalho não interferiram no desempenho dos entrevistados. **Conclusão:** O conhecimento geral dos entrevistados foi considerado bom. A forma de atualização mais frequente foi perguntar a outros profissionais da área sobre suas dúvidas, seguido de leitura de artigo científico, participação em congressos e busca de informações junto a indústria farmacêutica.

Palavras-chaves: Ferimentos e Lesões; Conhecimento; Enfermagem.

ABSTRACT

Introduction: Wound care requires specific knowledge; it is essential for the nursing staff's knowledge to be updated in order to apply an efficient dressing with quality and care. **Objective:** To describe the educational and training profile of assistant nurses and evaluate their wound care knowledge in a public teaching hospital in Zona da Mata, Minas Gerais. **Material and Method:** This is an observational, descriptive and quantitative study which involved 32 inpatient unit nurses. Data was collected from July to October in 2017, through a validated structured questionnaire with questions focusing on the interviewee's characteristics, such as place of work and aspects related to training, updating and length of work. It was followed by questions about clinical practice in wounds and specific knowledge of wound care. **Results:** Of the nurses who participated in the survey, 78% reported updating on wound care, 68.8% reported that there is no or do not know of the existence of a wound prevention or treatment protocol in the institution. The hydrogel was the most well-known primary cover used by nurses in wound care for the best known wound care used by participants. According to the instrument used, the general knowledge score of the nurses who participated in the research was considered good. characteristic of participants regarding gender, age, sector where they work, place of training and work shift did not affect the performance of respondents. **Conclusion:** The general knowledge of the interviewees was considered good. The most frequent update was to ask other professionals about their questions, followed by reading a scientific article, attending conferences and seeking information from the pharmaceutical industry.

Key-words: Wounds and Injuries; Knowledge; Nursing.

¹ Residência Saúde do Adulto, Faculdade de Enfermagem, Universidade Federal de Fora, Brasil.

² Hospital Universitário, Universidade Federal de Juiz de Fora, Brasil.

³ Departamento de Enfermagem Básica, Faculdade de Enfermagem, Universidade Federal de Juiz de Fora, Brasil.

✉ Kelli Borges

UFJF, Rua José Lourenço Kelmer, São Pedro, Juiz de Fora, Minas Gerais
CEP: 36036-900
✉ kelli.bsantos@gmail.com

Submetido: 17/10/2019

Aceito: 08/11/2019



INTRODUÇÃO

As feridas são injúrias dermatológicas que quando não tratadas adequadamente, podem aumentar de tamanho e aumentam as chances de complicações para o paciente.¹ É considerado problema de saúde que envolve fatores relacionados ao paciente e ao seu meio externo, provocando sofrimento, além de contribuir para o aumento dos gastos financeiros do sistema de saúde e do próprio paciente.¹

O tratamento e prevenção de feridas estão intrínsecos na rotina das instituições hospitalares e o enfermeiro tem importante responsabilidade nessas práticas, em razão do maior contato com o paciente, realizando acompanhamento da evolução da lesão, orientando e executando o curativo, atividades inerentes ao seu processo de trabalho ou formação profissional.²

Cuidar de feridas é um processo dinâmico, complexo, que requer conhecimento específico. A avaliação sistematizada e contínua de uma ferida, realizada de forma coerente, tem potencial para qualificar a assistência, tornando o tratamento adequado, proporcionando ao paciente reabilitação rápida e eficaz.^{3,4} O Conselho Federal de Enfermagem respalda a prática do enfermeiro no manejo de feridas por meio da Resolução nº. 0501/2015, visando o efetivo cuidado e segurança do paciente submetido ao procedimento.⁵

O manejo correto das feridas envolve escolha de coberturas primárias pertinentes a fase da lesão, observando quantidade de exsudato, odor, aspecto do leito, assim como períodos de troca adequados e das condições clínicas gerais do paciente.⁶

A necessidade de conhecimento científico e cuidado planejado no tratamento de feridas é abordado em diferentes pesquisas,^{7,8} com o objetivo de melhorar a qualidade da assistência prestada, visto que por muitos anos foi considerada uma atividade empírica, baseada em mitos, tradições, conhecimento comum e experiência de colegas.² Diante das exigências do tratamento, torna-se fundamental que a equipe de enfermagem se mantenha atualizada, aplicando o raciocínio crítico ao executar um curativo, visando a efetividade da terapêutica.^{1,7}

O conhecimento não deve se restringir àquele adquirido no processo de formação, seja em nível técnico ou superior, devendo considerar que a progressão de atualização, com ampliação do conhecimento e a implementação de práticas baseadas em evidências acarretam em benefícios tanto na redução do tempo de internação hospitalar, quanto quanto na redução de complicações entre os pacientes que sofrem com esse agravo.^{1,2}

O cuidado prestado ao paciente com lesões não deve ser unicamente relativo à avaliação da lesão, mas também à escolha adequada das coberturas utilizadas e procedimentos de enfermagem relacionados ao tratamento da lesão.^{9,10} É necessário considerar

determinantes que interferem no processo de adoecimento e ocorrência do aparecimento de lesões e/ou feridas, como o controle de doenças de base, padrões nutricionais, prevenção no surgimento de infecções e a qualidade do cuidado prestado ao paciente.^{2,6} Considerando tais aspectos, o presente estudo teve como objetivo caracterizar o perfil da formação e atualização dos enfermeiros assistenciais e avaliar o conhecimento dos mesmos sobre o tratamento de feridas.

MATERIAL E MÉTODO

Estudo quantitativo, de caráter observacional e descritivo, realizado com 32 enfermeiros de unidades de internação do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora/MG, entre julho e outubro de 2017. O hospital em questão atende exclusivamente pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS) e possui duas unidades e a pesquisa foi desenvolvida no setor de internação hospitalar, com 131 leitos instalados.

Para o cálculo amostral, foi realizado levantamento do quantitativo de enfermeiros assistenciais na unidade hospitalar, utilizando-se a seguinte fórmula: $n = \frac{N \cdot Z^2 \cdot p \cdot (1-p)}{e^2 \cdot (N-1)}$ onde, "n" é a amostra calculada, "N" é a população, "z" a variável normal padronizada associada ao nível de confiança, "p" a verdadeira probabilidade do evento e "e" o erro amostral, sendo utilizado erro amostral de 5% e um nível de confiança de 95%.

Os dados foram coletados por meio da aplicação de questionário estruturado validado.⁴ O questionário era composto por 60 questões objetivas divididas em quatro partes. A primeira parte incluiu perguntas sobre caracterização do entrevistado bem como locais de trabalho; a segunda parte abordava questões relacionadas a formação, atualização e tempo de atuação; a terceira parte abordava perguntas sobre a prática clínica em feridas; e a quarta parte apresentava questões sobre conhecimentos específicos sobre o tratamento de feridas. Os enfermeiros foram abordados em suas unidades de trabalho pela pesquisadora. Os questionários foram numerados de forma aleatória de 1 a 32 e entregues aos participantes.

Para avaliação geral das repostas obtidas através do questionário, todas as questões foram corrigidas de acordo com o gabarito presente no instrumento utilizado para coleta de dados. Foi considerado desempenho ruim quando houve número de acertos inferior a 25% de acertos das respostas, 26% a 50% regular, 51% a 75% bom e acima de 75% ótimo. Aqueles itens em que os enfermeiros marcaram não sei ou não sei responder, foram somados ao item erro.

Os dados foram analisados por meio do programa estatístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 19. Para descrever o perfil da amostra foram elaboradas tabelas de frequência (absoluta e percentual) contendo as variáveis categóricas gênero,

formação profissional e setor de atuação no hospital. Foram obtidas medidas de posição (média, mediana, desvio-padrão, valor máximo e valor mínimo) das variáveis contínuas: idade, tempo de formação, tempo de experiência na profissão, tempo de experiência na instituição. A correlação entre as variáveis categóricas foi avaliada por meio do teste qui-quadrado (χ^2) de Pearson. Foi considerado o nível de significância de $p < 0,05$.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa registrado sob o número CAAE68517517.9.0000.5133.

RESULTADOS

A média de idade dos entrevistados foi de +-35 anos (29-45 anos), sendo que a maioria possui tempo de formação inferior há 10 anos (53,12%), com tempo médio de trabalho na instituição onde foi realizada a pesquisa de 2 anos.

Dos entrevistados que possuíam outro vínculo empregatício (25,0%), a maior parte atuava em atendimento de urgência e emergência (82,0%). Dentre os participantes, 87,5% afirmaram prestar atendimento a portadores de feridas e 12,5% informaram não realizarem esse tipo de atendimento. Metade da população estudada considerou sua formação em cuidados com feridas como boa, 21,9% regular, 18,8% ruim e apenas 6,3% considerou ter tido uma

ótima formação.

Em relação às informações sobre a prática clínica dos enfermeiros, 68,8% informaram que não existe ou não sabem da existência de protocolo de feridas na instituição, 28,1% afirmaram existir o protocolo e um entrevistado não respondeu. Vinte e três enfermeiros (71,9%) responderam que quem realiza os curativos são os próprios enfermeiros ou os técnicos de enfermagem, e oito (25%) informaram que quem realiza a atividade é somente o enfermeiro.

Quatorze participantes (43,8%) declararam que o enfermeiro avalia a ferida e prescreve o tipo de curativo padronizado. O mesmo número de entrevistados informou que o enfermeiro não realiza essa prática. Em relação ao profissional que realiza a prescrição de curativo a ser seguida, nove enfermeiros (28,1%) informaram que é o médico quem prescreve. A mesma porcentagem informou que quem prescreve os curativos são tanto os enfermeiros quanto os médicos, e 25% declararam que essa atividade é responsabilidade exclusiva do enfermeiro.

Além disso, 53,1% afirmaram que às vezes o paciente é avaliado pelo médico antes da realização do curativo, 15,6% afirmaram que isso nunca ocorre e apenas 3,1% declaram que os pacientes sempre são avaliados. Porém, 25% dos enfermeiros não souberam responder sobre este quesito. Relacionado ao local onde são realizados os curativos, a maioria (53,1%) afirmou que estes são feitos no leito do paciente. Quando

Tabela 1: Caracterização da população estudada.

Variável		N	%
Gênero	Feminino	27	84,4
	Masculino	5	15,6
Possui pós-graduação	Sim	25	78,1
	Não	3	9,4
	Não responderam	4	12,5
Especialista em feridas	Sim	1	3,2
	Não	31	96,8
Instituição de formação	Pública	15	46,9
	Privada	10	31,3
	Não responderam	7	21,8
Local de Trabalho no HU	Clínicas Feminina e masculina	9	28,2
	Cirurgia feminina e masculina	8	25,0
	Unidade de terapia intensiva	5	15,6
	Pediatria	5	15,6
	Transplante de medula óssea	4	12,5
	Outros	1	3,1
Período de trabalho	Diurno	25	78,1
	Noturno	7	21,9
Possui outro vínculo empregatício	Sim	8	25,0
	Não	24	75,0

questionados sobre a etiologia da lesão, vinte e sete enfermeiros (84,4%) afirmaram conhecer a causa da lesão dos pacientes.

Quanto as categorias de curativos mais conhecidos, o hidrogel e a sulfadiazina de prata obtiveram 100% de conhecimento entre os enfermeiros. O iruxol, a fibrinolizina e a oxigenoterapia hiperbárica foram os menos identificados, com nível de conhecimento variando entre 34,4%, 37,5% e 40%, respectivamente. Entre as coberturas mais utilizadas, o hidrogel apareceu como o mais frequente, sendo citado por 84,4% dos enfermeiros, ao lado dos ácidos graxos essenciais-AGE (84,4%), seguido pelo alginato com cálcio (75%). A bota de unna, a faixa elástica compressiva e a oxigenoterapia hiperbárica apresentaram taxa zero de utilização.

Um total de 25 enfermeiros (78,1%) relatou se atualizar sobre os cuidados com feridas. A figura 1 fornece informações sobre as formas de atualização.

Na tabela 2 está descrito o conhecimento dos entrevistados quanto aos temas abordados relacionados ao cuidado com feridas. De modo geral, os participantes obtiveram um rendimento com uma média de 24 acertos (64,9%) considerado como bom desempenho. Analisando o número de acertos de forma individual obtivemos os seguintes resultados: um enfermeiro (3,1%) obteve resultado ruim, quatro (12,5%) regular, 17 (53,1%) bom e 10 (31,3%) ótimo.

As sentenças que abordavam assuntos como: conhecimento e uso da escala de Braden, o conhecimento sobre tecido de granulação, diabetes e sua relação com ocorrência de feridas neuropáticas, necessidade

da avaliação nutricional no caso de úlcera por pressão e limpeza diária da ferida com soro fisiológico, 0,9% obtiveram mais de 90% de acertos. Já as questões relacionadas aos temas: uso de swab para diferenciar feridas infectadas de colonizadas, antibioticoterapia sistêmica e uso de luvas estéreis para execução de curativos obtiveram uma elevada taxa de erro, acima de 65%.

Com a intenção de verificar associações entre as diferentes variáveis e o conhecimento sobre o assunto feridas, foram analisadas as características da população, formação e atualização da temática com as pontuações obtidas no questionário conforme exposto na tabela 3.

Não foi encontrado resultado estatisticamente significativo em relação ao escore geral de acertos e as características da população entrevistada. No entanto, foi observado que aqueles enfermeiros que se atualizam no assunto de feridas apresentaram melhor escore de acertos (96%) que aqueles que afirmaram não realizar atualização no tema ($p=0,006$).

Apesar de não ter sofrido influência significativa ($p=0,069$), aqueles que trabalham de 1 a 5 anos na instituição apresentaram maior pontuação de acertos nas questões relacionadas ao conhecimento geral.

DISCUSSÃO

O presente estudo foi realizado em hospital que atende exclusivamente pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS) e possui duas unidades, sendo a

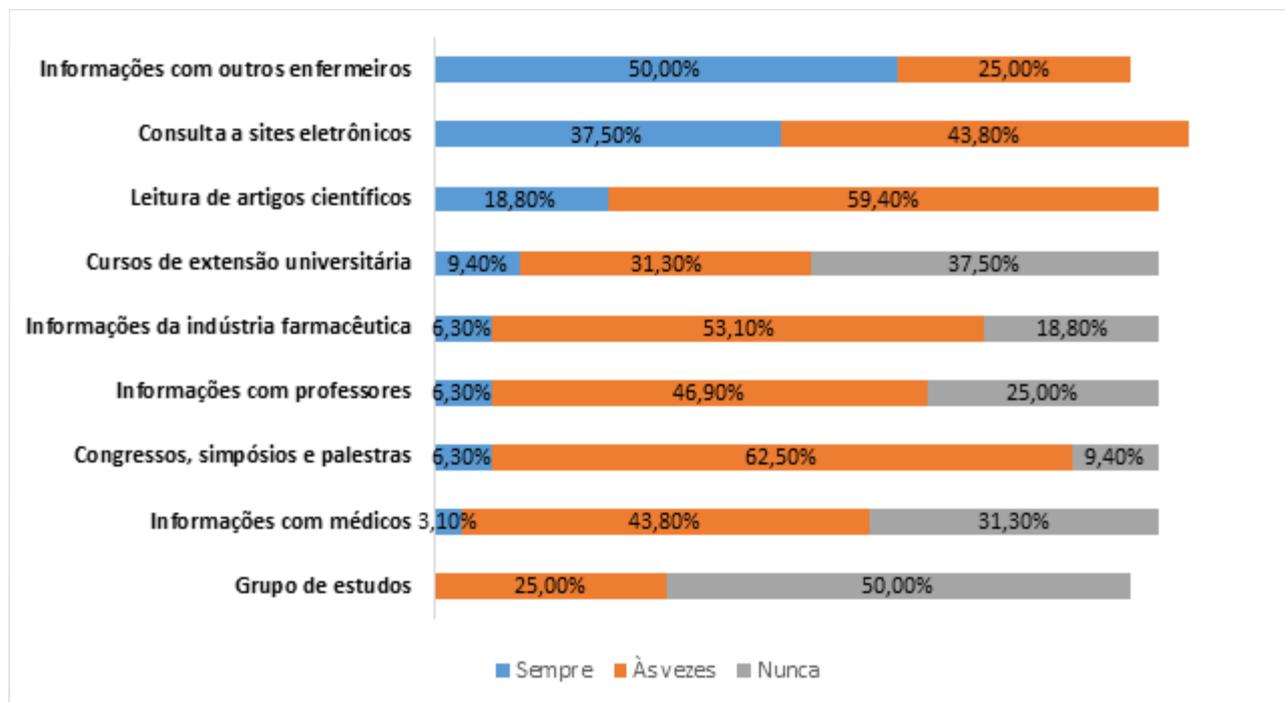


Figura 1: Formas de atualização dos entrevistados, com distribuição dos % de repostas.

Tabela 2: Tema das questões de avaliação do conhecimento cognitivo sobre feridas.

Tema das questões	Acertos %	Erros %
Q1 O melhor ambiente para cicatrização de feridas	87,5	12,5
Q2 Swab deve ser realizado nas feridas crônicas de forma Rotineira	43,8	56,2
Q3 Swab diferencia feridas colonizadas das infectadas	18,8	81,3
Q4 Curativos hidrogéis	81,3	18,7
Q5 Curativos hidrocolóides	78,1	21,9
Q6 Carvão ativado com prata	84,4	15,7
Q7 Bota de Unna para úlceras arteriais	46,9	53,1
Q8 Escala de Braden	93,8	6,30
Q9 Diabetes e risco de feridas neuropáticas	100,0	0,0
Q10 Feridas crônicas e repouso com membros inferiores elevados	56,3	43,8
Q11 Antibióticos tópicos para tratamento de úlceras colonizadas	69,0	31,3
Q12 Biofilmes	62,5	37,5
Q13 Antibióticos sistêmicos	16,0	84,4
Q14 Úlcera por pressão	84,4	15,6
Q15 Colonização crítica	25,0	75,0
Q16 Clínica do mal perfurante plantar	53,1	47,0
Q17 Ácidos graxos essenciais	81,3	18,7
Q18 Realização de debridamento mecânico	87,5	12,5
Q19 Conhecimento de tecidos desvitalizados e debridamento	81,3	18,7
Q20 Indicação de terapia compressiva	50,0	50,0
Q21 Uso de antissépticos para limpeza diária de feridas crônicas colonizadas	84,4	15,7
Q22 Conhecimento sobre debridamento de úlceras venosas e úlceras por pressão	81,3	18,7
Q23 Conhecimento sobre bom tecido de granulação	93,8	6,2
Q24 Uso de luvas estéreis para troca de curativos de feridas crônicas	18,8	81,3
Q25 Curativos oclusivos e terapia compressiva	34,4	66,3
Q26 Curativos para úlceras com alto grau de exsudação	84,4	15,6
Q27 Limpeza diária de feridas com água e sabão	75,0	25,4
Q28 Necessidade de avaliação nutricional no caso de úlcera por pressão	100,0	0,0
Q29 Uso de almofadas do tipo em anel para pacientes com úlcera por pressão na região sacral	43,8	56,3
Q30 Luvas preenchidas com água para prevenção e tratamento de úlcera por pressão	46,9	52,1
Q31 Mal perfurante plantar e necessidade de redução da carga plantar	50,0	50,0
Q32 Uso de colchões hospitalares como dispositivos redutores de pressão	81,3	18,7
Q33 Limpeza de feridas com soro fisiológico 0,9%	100,0	0,0
Q34 Limpeza de feridas com água corrente tratada	40,6	59,4
Q35 Conhecimento sobre permanganato de potássio	34,4	65,7
Q36 Uso de açúcar em feridas colonizadas	71,9	28,1
Q37 Conhecimento sobre úlceras arteriais	62,5	37,5

Tabela 3: Relação entre características da população, formação e atualização e escore geral obtido no questionário.

Variável N		Ruim/regular		Bom/ótimo		p
		%	N	%		
Gênero	Feminino	4	13,8	23	85,2	0,37
	Masculino	1	20,0	4	80,0	
Idade	Menor que 30	0	0,0	6	100,0	0,64
	Maior que 30	3	13,0	20	86,9	
Pós-Graduação	Possui	4	16,0	21	84,0	0,48
	Não possui	1	33,3	2	66,7	
Instituição de formação	Pública	2	13,3	13	86,7	0,62
	Privada	2	20,0	8	80,0	
Tempo na instituição	Até um ano	1	14,3	6	85,6	0,06
	De um a cinco anos	2	9,5	19	90,5	
	Maior que cinco anos	2	50,0	2	50,0	
Tempo como enfermeiro	Até cinco anos	0	0	1	100,0	0,83
	Maior que cinco anos	4	13,3	26	86,7	
Período de trabalho	Diurno	3	12,0	22	88,0	0,21
	Noturno	2	28,6	5	71,4	
Outro vínculo empregatício	Possui	2	25,0	6	75,0	0,51
	Não possui	3	12,5	14	87,5	
Atende portadores de feridas	Sim	5	17,9	23	82,1	0,25
	Não	0	0	4	100,0	
Se atualiza no assunto	Sim	1	4,0	24	96,0	0,006
	Não	3	60,0	2	40,0	
Como considera sua formação no assunto	Ótima	0	0	0	0	0,53
	Boa	4	25,0	7	43,8	
	Regular	1	14,3	5	71,4	
	Ruim	0	0	4	66,7	
Setor de trabalho na instituição	Clínica médica	1	11,1	4	44,4	0,41
	Clínica cirúrgica	1	11,1	4	44,4	
	Transplante de medula	0	0	4	100,0	
	Unidade de terapia intensiva	1	20,0	4	80,0	
	Pediatria	2	40,0	3	60,0	

pesquisa desenvolvida no setor de internação hospitalar, com 131 leitos instalados. A escolha desse setor foi por apresentar maior número de ocorrência de lesões cutâneas e com maior probabilidade de os enfermeiros realizarem cuidados das mesmas.¹¹

Não foi observada associação significativa entre o escore geral de acertos e o gênero, idade, tempo de função, tempo de graduação, instituição de graduação, realização ou não de atendimento a portadores de feridas, pós-graduação e como considerou sua formação no assunto. Tal resultado, é semelhante ao encontrado em outros estudos.²⁻⁴ Tal fato pode ser justificado pela não relação das características pessoais com o conhecimento adquirido durante a atuação profissional. No entanto, como esperado, se atualizar na temática de feridas foi significativo em relação ao escore geral de acertos, sendo que aqueles que afirmaram se atualizar, apresentaram melhor rendimento quando comparados aos que afirmaram não utilizar recursos de atualização. Resultado semelhante foi encontrado em estudo realizado no hospital universitário do interior paulista sobre o conhecimento e prática dos enfermeiros em feridas.² Em estudo recente realizado na Coreia, o conhecimento de enfermeiros quanto a prática de prevenção e cuidados com lesões por pressão foi considerado moderado.⁷ Tal fato denota a importância de manter-se atualizado quanto aos cuidados com feridas, visto que mudanças ocorrem ininterruptamente quanto a novas terapêuticas, assim como novas evidências são continuamente descritas na literatura. Somando-se a isso, a cada dia, novos estudos sobre o assunto vêm sendo desenvolvidos, visto que ainda é uma realidade muito presente na prática clínica do enfermeiro.

Quanto as estratégias para atualização, a maioria dos entrevistados do estudo que se atualizam no assunto, o fazem de forma informal na maioria das vezes, sendo que a busca pelo conhecimento se dá através de informações com outros profissionais. Formas desejáveis de atualização como participação em simpósios, congressos, palestras e leitura de artigos científicos foram menos utilizadas, semelhante aos resultados encontrados em estudos anteriores.^{2,4} Entretanto, no estudo realizado em um hospital universitário do estado do Espírito Santo, cujo o escore geral de 92% dos participantes foi considerado regular, os enfermeiros envolvidos afirmaram utilizar como principais formas de atualização a participação em eventos científicos e busca de informações com médicos.³ Ou seja, a forma de atualização pode refletir diretamente no desempenho geral dos entrevistados.

Mais de 50% dos participantes afirmaram recorrer a indústria farmacêutica para obter informações sobre insumos ou produtos direcionados ao tratamento de feridas. É importante salientar que essas indústrias possuem influência na divulgação e comércio de novas tecnologias, portanto, o profissional não deve desconsiderar o conflito de interesse nesses casos.

A busca por informações de fundamentação teórica científica, cursos de capacitação e aprimoramento são os recursos mais confiáveis para que enfermeiros e demais profissionais que realizam atendimento a portadores de feridas possam melhorar a qualidade da assistência.^{2,4,13}

Para uma boa prática assistencial, os protocolos assistenciais, aqui em especial o protocolo sobre cuidado com lesões cutâneas ou feridas, se tornam uma excelente estratégia de cuidado, otimizando os recursos disponíveis na instituição elevando a qualidade da abordagem dos profissionais evitando divergências entre condutas.^{2,4} Além disso, a padronização de condutas deve ser formulada baseada em evidências científicas com descrição do uso de recursos disponíveis na instituição. No presente trabalho, a maioria dos entrevistados (68,8%) informou que desconheciam ou não sabem da existência de protocolo de feridas na instituição onde trabalham, sendo esse índice bem superior àqueles encontrados em estudos semelhantes, onde 34,3% dos enfermeiros desconheciam ou ignoravam a existência de protocolos de feridas na instituição onde trabalhavam.^{2,4} A existência de um protocolo assistencial interfere na qualidade da assistência por ser uma ferramenta sistematizada que facilita a avaliação do tratamento adequado e descreve os passos para a execução de acordo com a realidade da instituição. É uma prática que envolve a equipe facilitando a comunicação entre pares o que permite manter o padrão de condutas de forma eficiente e objetiva, evitando iatrogenias, práticas redundantes e ineficazes. Também é possível avaliar o serviço realizado servindo de indicadores de riscos e qualidade.^{2,4}

Quanto aos métodos terapêuticos conhecidos pelos participantes do estudo, o hidrogel e a sulfadiazina de prata obtiveram amplo conhecimento, diferente do iruxol, e a oxigenoterapia hiperbárica que foram os menos conhecidos. Analisando a utilização dos recursos citados na pesquisa, o hidrogel e o AGE foram os mais utilizados e a oxigenoterapia hiperbárica ao lado das terapias compressivas obtiveram taxa zero de utilização. No estudo realizado no município de Bauru, o iruxol foi recurso mais conhecido e utilizado seguido pelo AGE, enquanto o hidrogel tão utilizado pelos nossos participantes, não ficou entre os mais conhecidos ou utilizados.⁴ Destacamos que os recursos materiais para realização de curativos menos conhecidos pelos participantes do presente estudo foram aqueles que não são padronizados e utilizados na instituição. Infere-se que o conhecimento adquirido dos entrevistados se limita ao tipo de cobertura utilizada na instituição e não um conhecimento abrangente no tratamento de feridas.

Quanto ao conhecimento cognitivo sobre o tema, o escore geral médio de acertos dos participantes foi de 64,9%, próximo ao encontrado no hospital universitário do interior paulista (69,4%) e no hospital universitário do Espírito Santo, que identificou uma parcela de 65,4% com conhecimento bom a regular sobre o tema.^{2,3}

Os participantes do presente trabalho obtiveram melhor desempenho nas questões relacionadas ao conhecimento sobre a escala de Braden e sobre a ocorrência de feridas neuropáticas relacionada ao diabetes. Resultado semelhante ao encontrado em estudo realizado por enfermeiros em Bauru,⁴ porém divergente de outro estudo realizado no interior paulista em que a taxa de desconhecimento dos enfermeiros sobre o tema foi de 54,3%.

Questões relacionadas ao uso de swab para diferenciar feridas infectadas de colonizadas, antibioticoterapia sistêmica e uso de luvas estéreis para execução de curativos obtiveram uma elevada taxa de erro: acima de 65%. Temas também deficitários quando comparados a outros estudos.^{2,4} Possivelmente a ausência de protocolo institucional, no período da coleta de dados, relacionado a cuidados de feridas ou lesões de pele tenha influenciado nos resultados obtidos.

A pesquisa apresenta algumas limitações: 1. o tamanho da amostra, que pode ter influenciado na não associação de algumas variáveis; e 2. consiste na seleção de unidades amostrais mais facilmente acessíveis, pois foram convidados os enfermeiros presentes no momento em que o pesquisador se encontrava na unidade para coleta de dados, e que se mostraram receptivos em participar do estudo.

Apesar destas limitações, o presente estudo foi capaz de detectar deficiências de algumas práticas preconizadas para tratamento de feridas, tais como desconhecimento de protocolos de tratamento de lesões, conhecimento de novas tecnologias para coberturas de lesões e a busca informal por atualização.

Recomenda-se educação permanente, continuada e em serviço para enfermeiros, visando a capacitação nas suas diversas possibilidades para a construção e aprimoramento do conhecimento. Apesar da análise do escore geral do estudo ter sido classificado como bom, observa um conhecimento abaixo do esperado em temas importantes. Questões relacionadas a biofilmes, úlceras arteriais, terapias compressivas e mal perfurante plantar obtiveram taxas consideráveis de desconhecimento.

CONCLUSÃO

O conhecimento geral foi considerado bom quanto aos assuntos relativos ao cuidado no tratamento de feridas. A atualização na temática foi a única variável com significância estatística em relação ao conhecimento geral no assunto. O tipo de atualização mais comumente descrito pelos entrevistados foi aquela considerada informal, como perguntar a outros profissionais da área sobre suas dúvidas, seguido de leitura de artigo científico, participação em congressos e busca de informações junto a indústria farmacêutica.

REFERÊNCIAS

- Galvão NS, Serique MAB, Santos VLCC, Nogueira PC. Conhecimentos da equipe de enfermagem sobre prevenção de úlceras por pressão [Internet]. *Rev Bras Enferm*. 2017; 70(2):312-8. [Citado em 2017 Jul 28]. Disponível em <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2016-0063>.
- Ferreira AM, Rigotti MA, Barcelos LS, Barcelos LS, Simão CMF, Ferreira DN, Gonçalves RQ. Conhecimento e prática de enfermeiros sobre cuidados aos pacientes com feridas [Internet]. *J Res Fundam Care*. 2014; 6(3):1178-90. [Citado em 2017 Jul 28]. Disponível em 10.9789/2175-5361.2014v6n3p1178.
- Gonzaga GB. Conhecimento e prática dos enfermeiros sobre o cuidado com feridas [dissertação]. Vitória: Universidade Federal do Espírito Santos; 2015.
- Hoelz CMR. Avaliação do conhecimento de enfermeiros da rede de atenção à saúde no município de Bauru (SP) sobre cuidado aos pacientes com feridas: um estudo transversal [dissertação]. Botucatu: Universidade Estadual Paulista; 2015.
- Conselho Federal de Enfermagem (BR). Resolução nº 0501/2015. Brasília: COFEN; 2015. [Citado em Oct 2017]. Disponível em: http://www.cofen.gov.br/resolucao-cofen-no-05012015_36999.html.
- Silva TG, Vasconcelos APL, Ramos EVC, Farias Neto JP. Avaliação da qualidade de vida de pacientes portadores de feridas crônicas atendidos no ambulatório de cicatrização do Hospital Universitário de Sergipe. *R bras Qual Vida*. 2017; 9(3):234-46.
- Kim JY, Lee YJ. A study on the nursing knowledge, attitude, and performance towards pressure ulcer prevention among nurses in Korea long term care facilities. *Int Wound J*. 2019; supl(1):29-35. DOI: <https://doi.org/10.1111/iwj.13021>
- King B. Influencing dressing choice and supporting wound management using remote "tele-wound care". *British Journal of Community Nursing*. 2014; 19(Sup6):S24-S31. doi:10.12968/bjcn.2014.19.sup6.s24
- Camacho ACLF, Santos RC, Joaquim FÇ, Louredo DS, Moraes IM, Silva EA. Estudo comparativo sobre a capacidade funcional de pacientes adultos e idosos com úlceras venosas. *Revista de Pesquisa Cuidado é Fundamental*. 2015; 7(1):1954-1966.
- Santos LSF, Camacho ACLF, Oliveira BGRB, Bertanha ASM, Nogueira GA, Joaquim FL et al. Capacidade funcional de pacientes com úlceras venosas. *Nursing*. 2019; 22(250):2805-13.
- Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (BR). Carta de serviços ao cidadão 2019. Juiz de Fora: HU-UFJF/EBSERH; 2019 [Citado em 2019 Nov 4] Disponível em: <https://www2.ufjf.br/>

ufjf/wp-content/uploads/sites/3/2019/10/carta-de-servios-ao-cidado17-07-19.pdf.

12. Oliveira BGRB, Castro JBA, Granjeiro JM. Panorama epidemiológico e clínico de pacientes com feridas crônicas tratados em ambulatório. *Revista Enfermagem UERJ*. 2013; 21:612-7.

13. Cheng L, Broome ME, Feng S, Hu Y. Factors influencing the implementation of evidence in Chinese nursing practice. *Journal of Clinical Nursing*. 2017; 26(23-24):5103-5112.

Mariana Barbosa Leite Sérgio Ferreira¹
Ana Paula de Sousa Silva Baquião¹
Fabiane Rossi dos Santos Grincenkov^{1,2}

¹Programa de Pós-graduação em Psicologia, Universidade Federal de Fora, Brasil.

²Departamento de Psicologia, Universidade Federal de Juiz de Fora, Brasil.

RESUMO

Introdução: O câncer de mama é considerado um dos tipos de câncer mais comuns entre as mulheres, representando 25% e 29% dos casos novos a cada ano no mundo e no Brasil, respectivamente. A vivência de seu diagnóstico, bem como de seus tratamentos pode acarretar impactos importantes na saúde física e mental, porém esta experiência pode também ser fonte de ressignificações positivas. **Objetivo:** O presente estudo revisou a literatura sobre as publicações científicas em relação ao crescimento pós-traumático em mulheres com câncer de mama. **Material e Métodos:** A busca da literatura foi realizada entre os meses de setembro e outubro de 2019, nas bases de dados Medline, Scielo, PsycINFO e Web of Science com base no Protocolo PRISMA, através do cruzamento dos descritores breast neoplasms e posttraumatic growth. **Resultados:** De um total de 56 referências finais analisadas observou-se que os EUA, China e Portugal são os países com maior número de publicações sobre o tema, sendo a maioria dos estudos de caráter transversal e quantitativo. O crescimento pós-traumático é fenômeno observado em diversas mulheres que sobreviveram ao câncer de mama, sofrendo a influência de fatores como suporte social, estratégias de coping, estresse psicológico, depressão, processamento cognitivo, qualidade de vida, percepção sobre a doença, religiosidade/espiritualidade, ansiedade, estressores específicos do câncer, otimismo, afeto positivo e saúde mental. **Conclusão:** Através deste estudo foi possível mapear, na literatura, algumas das principais variáveis psicológicas relacionadas ao crescimento observado após a vivência do câncer de mama, podendo esta experiência estar associada não somente a impactos negativos, mas também a ressignificações importantes sobre a vida.

Palavras-chaves: Neoplasias da Mama; Crescimento Psicológico Pós-Traumático; Revisão Sistemática.

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is considered one of the most common cancers among women, representing 25% and 29% of the new cases each year in the world and in Brazil. The experience of its diagnosis, as well as its treatments can have important impact on physical and mental health, but this experience can also be a source of positive reframing. **Objective:** This study revised the literature about the scientific publications concerning the posttraumatic growth in women with breast cancer. **Materials and methods:** The search of literature was carried out between September and October 2019 in the databases Medline, Scielo, PsycINFO and Web of Science using the PRISMA protocol, through the crossing of the descriptors breast neoplasms and posttraumatic growth. **Results:** From a total of 56 final references, it was observed that the USA, China and Portugal are the countries with the largest number of publications on the subject, with the majority of cross-sectional and quantitative studies. Posttraumatic growth is a phenomenon observed in several women who have survived breast cancer, being influenced by factors such as social support, coping strategies, psychological stress, depression, cognitive processing, quality of life, perception about the disease, religiosity/spirituality, anxiety, specific cancer stressors, positive affect, mental health, among others. **Conclusion:** Through this study it was possible to map in the literature some of the main psychological variables related to the growth observed after the experience of breast cancer, and this experience may be associated not only with negative impact, but also with important resignifications concerning life.

Key-words: Breast Neoplasms; Posttraumatic Growth, Psychological; Systematic Review.

✉ **Fabiane Grincenkov**

Campus Universitário, ICH, rua José Lourenço Kelmer, s/n, São Pedro, Juiz de Fora, Minas Gerais
CEP: 36036-900
✉ fabiane.rossi@ufjf.edu.br

Submetido: 17/10/2019

Aceito: 30/10/2019



INTRODUÇÃO

Segundo o Instituto Nacional do Câncer,¹ o câncer de mama é considerado um dos tipos de câncer mais comuns entre as mulheres, representando 25% e 29% dos casos novos a cada ano no mundo e no Brasil respectivamente. Quando a doença é diagnosticada precocemente o tratamento apresenta maior possibilidade de cura, porém, com a presença de metástase, o tratamento tem o intuito de prolongar e melhorar a qualidade de vida. O tratamento depende do estadiamento da doença e do tipo de tumor, podendo ser através de radioterapia, quimioterapia, cirurgia, terapia biológica e hormonioterapia.

Apesar de haver grandes avanços no tratamento contra a doença, ainda existem consideráveis danos psicossociais e iatrogênicos causados em decorrência do diagnóstico e de seus tratamentos.² Como possíveis consequências, pode-se citar a dor de estômago, perda de apetite, alopecia, fadiga, hematomas ou sangramentos,³ linfedema e alterações da mobilidade do ombro,⁴ como também, sintomas que continuam mesmo com o fim do tratamento, como a dor e dificuldades cognitivas.^{5,6} Para além dos sintomas físicos, há repercussões psicossociais associadas à doença, como o medo da recidiva e repercussões na vida sexual da mulher,⁷ que ocorrem devido às diversas alterações sofridas no corpo, como por exemplo, a possibilidade de menopausa induzida, alterações hormonais e deformidades na mama em decorrência da cirurgia.^{8,4}

Apesar dos diversos estressores que as mulheres com câncer de mama enfrentam, pesquisas apontam que sobreviventes da doença também podem experimentar um crescimento pessoal em decorrência do enfrentamento à doença,^{9,10} como, por exemplo, a percepção de terem se tornado uma pessoa melhor desde que tiveram a doença.¹¹ Assim, torna-se relevante a compreensão do conceito de crescimento pós-traumático, que é utilizado para designar mudanças positivas oriundas de esforços pessoais para lidar com situações traumáticas. O referido fenômeno é manifestado de diferentes maneiras, como por exemplo com o aumento da apreciação da vida, relacionamentos interpessoais mais significativos, mudanças de prioridades, maior percepção das forças pessoais e vida espiritual mais rica.¹²

Os relatos de crescimento advindos de situações traumáticas superam os relatos referentes a transtornos psiquiátricos, porém tem sido constatado que o contínuo processo de estresse e crescimento coexistem diante de um evento considerado traumático. Ressalta-se ainda que o crescimento não ocorre diretamente como resultado do trauma, por isto são necessárias pesquisas acerca dos fatores que podem estar associados ao fenômeno.¹²

Neste sentido, apesar do principal foco da

medicina, psicologia e disciplinas relacionadas ser a compreensão de como eventos traumáticos são precursores para um alto nível de estresse e também de problemas psicológicos e físicos,¹² o conhecimento dos aspectos positivos advindos da vivência de um trauma também é relevante, visto que estudos apontam uma alta prevalência de mulheres que reportam mudanças positivas.¹³

O presente estudo destaca-se por possibilitar um olhar não para os aspectos psicopatológicos decorrentes da vivência do adoecimento, mas especialmente por abordar a vivência positiva deste processo. Desta forma, esta revisão sistemática da literatura teve como objetivo mapear, na literatura, as variáveis psicológicas relacionadas ao crescimento pós-traumático, observado após a vivência do câncer de mama. Buscou-se, através desta revisão, responder a seguinte pergunta: Qual o status atual das produções científicas sobre do crescimento pós-traumático em mulheres com câncer de mama?

MATERIAL E MÉTODOS

A presente revisão sistemática foi conduzida de acordo com o método Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA STATEMENT).¹⁴ Foi realizada busca eletrônica de artigos científicos entre os meses de setembro e outubro de 2019 nas seguintes bases de dados: Medline, Scielo, PsycINFO e Web of Science. Foi utilizado o cruzamento dos descritores "breast neoplasms" e "posttraumatic growth", através do operador booleano "AND" a fim de limitar a pesquisa aos resumos que contenham ao mesmo tempo os dois descritores. Os termos utilizados foram consultados no Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) porém, o termo "posttraumatic growth" não foi encontrado, optando em mantê-lo devido ao uso corrente na literatura especializada.

Os artigos foram selecionados conforme os seguintes critérios de inclusão: a) artigos científicos derivados de estudos empíricos; b) publicações sobre crescimento pós-traumático em mulheres acometidas pelo câncer de mama a partir de 2000; e c) arquivos disponibilizados na web. Foram excluídos artigos com grupos amostrais compostos por pessoas que não vivenciaram diretamente a experiência do adoecimento, material duplicado, artigos que não estivessem em inglês ou português, relato de experiência, revisão de literatura, estudo teórico, capítulo de livros, comentários, críticas, resenhas, anais de evento, editorial, dissertação, teses e manuais.

A revisão sistemática da literatura foi realizada a partir de um estudo quantitativo e qualitativo (análise de conteúdo de Bardin),¹⁵ retrospectivo e documental, com publicações nos períodos de 2000 a 2019.

A exclusão, por título e resumo, foi executada por uma examinadora e, em caso de dúvidas, essas

foram dirimidas a partir da leitura integral dos textos e a consulta de um segundo examinador. As referências selecionadas foram, então, avaliadas, por dois avaliadores, a partir de seis dimensões analíticas, a saber: (1) ano de publicação; (2) país de realização da pesquisa; (3) fonte de publicação; (4) delineamento; (5) metodologia utilizada; e (6) as variáveis psicológicas associadas ao crescimento pós-traumático em mulheres com câncer de mama.

Para identificar as variáveis psicológicas associadas ao crescimento pós-traumático em mulheres com câncer de mama foi realizada Análise de Conteúdo de Bardin,¹⁵ que buscou sintetizar e categorizar as dimensões psicológicas envolvidas neste processo.

RESULTADOS

A partir da consulta às bases de dados, foram obtidas 246 referências, sendo 80 na Medline, 150 na PsycINFO e 16 na Web of Science, não sendo encontrada referência na Scielo. Após a exclusão do material duplicado, 186 publicações foram analisadas por título e resumo. Obteve-se 63 artigos e, por fim, após a leitura dos artigos completos, foram selecionados 56 artigos para a revisão.

Conforme retratado na figura 1, as referências obtidas sobre o tema abordado concentraram-se nos últimos cinco anos, perfazendo um total de 46,4% dos artigos, apresentando destaque o ano de 2015 com nove publicações (16,1%)

Em relação ao país de publicação, verificou-se que 26,3% das pesquisas foram realizadas nos EUA, seguidos pela China (12,3%), Portugal (10,5%) e Canadá (8,8%), conforme demonstra a figura 2.

Em relação às revistas nas quais os artigos foram publicados, encontrou-se grande variabilidade dos periódicos de publicações, perfazendo um total de

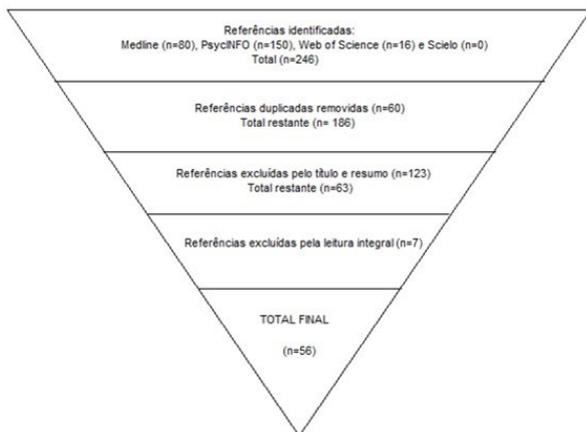


Figura 1: refinamento das etapas de exclusão e inclusão da revisão sistemática.

33 revistas. O periódico *Psycho-Oncology* possui o maior número de publicações (44,1%), seguido do *Journal of Health Psychology* e do *European Journal of Oncology Nursing*, cada uma com 8,8% das publicações, como pode ser observado na figura 3.

Outra dimensão analisada refere-se ao delineamento dos estudos (figura 4), dentre os quais 16 (28,6%) eram pesquisas longitudinais e 41 (71,4%) estudos transversais.

No tocante à metodologia utilizada nas pesquisas (tabela 1), o uso dos métodos quantitativos foi predominante, representando 93% da amostra, seguidos de 5,3% referentes à metodologia qualitativa. A metodologia mista (qualitativas e quantitativas) foi referida em apenas um artigo (1,58%).

Por fim, a última dimensão de análise da

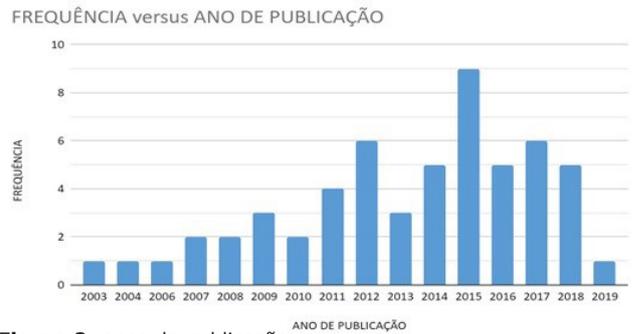


Figura 2: anos de publicação.

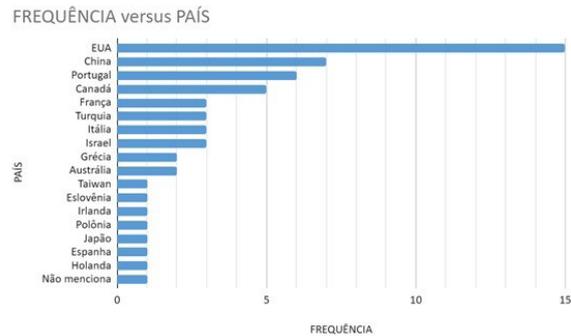


Figura 3: países de publicação.



Figura 4: periódicos de publicação.

Tabela 1: Metodologia das pesquisas

Metodologia	Frequência	Porcentagem
Quantitativa	52	92,9%
Qualitativa	3	5,4%
Mista	1	1,8%

Tabela 2: Variáveis psicológicas

Variáveis psicológicas	Frequência	Porcentagem
Suporte Social	13	13%
Estratégias de coping	10	10%
Estresse Psicológico	8	8%
Depressão	8	8%
Processamento cognitivo	6	6%
Qualidade de vida	6	6%
Percepções sobre a doença	4	4%
Religiosidade, espiritualidade	4	4%
Ansiedade	4	4%
Estressores específicos do câncer	3	3%
Otimismo	3	3%
Afeto positivo	2	2%
Saúde mental	2	2%
Outros (27)	1	1%

presente revisão buscou, através da utilização da técnica de Análise de Conteúdo de Bardin,¹⁵ identificar as variáveis psicológicas associadas ao crescimento pós-traumático em mulheres com câncer de mama. Entre as variáveis mais prevalentes destacam-se o suporte social, estratégias de coping (enfrentamento), estresse psicológico, depressão, processamento cognitivo, qualidade de vida, percepção sobre a doença, religiosidade/espiritualidade, ansiedade, estressores específicos do câncer, otimismo, afeto positivo e saúde mental. Por outro lado, algumas variáveis foram menos frequentes, como felicidade, autoeficácia, bem estar subjetivo, crenças centrais, experiência traumática antecedente e preocupação com o câncer (tabela 2).

DISCUSSÃO

A presente pesquisa buscou avaliar as publicações científicas sobre o crescimento pós-traumático em mulheres com câncer de mama. Conforme retratado na figura 5, a maior parte dos artigos encontrados sobre o tema foram publicados nos últimos cinco anos, sendo os Estados Unidos o país que mais publicou pesquisas sobre o crescimento pós-traumático, o que talvez se dê em função de que o surgimento do tema e os primeiros estudos deste construto tenham sido realizados neste

país.

No tocante ao delineamento dos estudos, houve a predominância de pesquisas transversais. Este resultado aponta para a necessidade de estudos que não somente associem o crescimento pós-traumático com a vivência do câncer de mama, mas também possam estabelecer a relação causal entre a presença do crescimento pós-traumático e desfechos clínicos importantes, especialmente direcionada a especificidades de cada fase da doença.

Observou-se a predominância de pesquisas quantitativas sobre o tema, apontando uma lacuna referente às pesquisas qualitativas e mistas, reforçando a importância de investimento neste formato de investigação, uma vez que abordagens mistas podem possibilitar maior compreensão deste fenômeno.

Foi evidenciado que as variáveis psicológicas mais investigadas em relação ao crescimento pós-traumático foram o suporte social, seguidamente das estratégias de coping, depressão e estresse/distress psicológico.

No que se refere ao suporte social, foi constatado que majoritariamente diferentes agentes e tipo de suporte social estão associados positivamente ao crescimento pós-traumático,¹⁶⁻²² embora também tenha sido constatada uma relação parcial entre estas

FREQUÊNCIA



Figura 5: tipos de estudo.

duas variáveis, na qual o suporte social estava associado somente a uma das dimensões do crescimento pós-traumático, que seria referente aos relacionamentos interpessoais mais significativos. Tal achado diverge de estudos anteriores sobre a associação positiva entre crescimento pós-traumático e suporte social.²³

Verificou-se ainda que a participação em programas de suporte e confiança nos profissionais de saúde,²⁴ percepção do apoio social da família,²⁵ mulheres que percebiam seus maridos como solidários e que tinham contato com sobreviventes de câncer de mama que percebiam benefícios da doença e comunicação e satisfação nos relacionamentos familiares também estavam relacionados de modo positivo ao crescimento pós-traumático.^{26,27}

Conforme Yeung e Lu,²¹ o suporte social de outras pessoas importantes é um dos recursos interpessoais para lidar com estressores e, de acordo com Schaefer e Moos,²⁸ esta pode ser uma das características que facilitam ou impedem o desenvolvimento do crescimento pós-traumático, fato que pôde ser observado através da maioria das pesquisas encontradas no presente artigo. Outra variável que pode estar relacionada ao desenvolvimento do crescimento pós-traumático são as estratégias de coping que, de acordo com Lazarus e Folkman,²⁹ significa um conjunto de esforços cognitivos e comportamentais utilizados pelo sujeito para manejar demandas externas e/ou internas que, segundo sua avaliação, excedem seus recursos pessoais. Conforme os referidos autores as estratégias de enfrentamento podem ser focadas na emoção ou no problema, sendo que esta última está mais associada à desfechos positivos em saúde mental em pacientes com câncer de mama.³⁰

Diante da perspectiva de Tedeschi e Calhoun,¹² as habilidades de enfrentamento colocam as pessoas em uma trajetória adaptativa ou desadaptativa. Na presente investigação, determinadas estratégias de coping estiveram relacionadas ao crescimento pós-traumático, como por exemplo, as estratégias de coping voltadas à aproximação e o coping focado no problema,^{27,31,32,25} assim como o coping positivo.^{32,23,13}

No que concerne ao estresse e/ou distress, diferentes relações foram encontradas quanto às possíveis associações entre as referidas variáveis e o crescimento pós-traumático, o que é endossado por Tedeschi e Calhoun,¹² que apontam que embora determinados dados sugiram que um maior o crescimento pós-traumático estaria relacionado a menores índices distress, nem sempre isto ocorre. Assim, na presente investigação o estresse percebido esteve inversamente associado ao crescimento pós-traumático,^{21,33,22} a percepção do câncer como um evento estressor esteve associado a um maior crescimento pós-traumático,³⁴ moderados níveis de estresse estiveram associados a um maior nível de crescimento pós-traumático,³⁵ enquanto o distress esteve associado inversamente ao crescimento pós-traumático.³⁶ Além disso não foi encontrada uma relação substancial entre distress e crescimento pós-traumático.^{37,38}

Quanto à relação entre o crescimento pós-traumático e sintomas depressivos, foi constatado que maiores níveis de sintomas depressivos estiveram associados a um menor nível de crescimento pós-traumático.³⁸ Os níveis de crescimento pós-traumático foram estatisticamente mais significativos em um grupo de mulheres com câncer de mama que não estavam mais deprimidas.³⁹ Porém, em um estudo não foi constatada associação significativa entre depressão e crescimento pós-traumático.⁴⁰ No que concerne à possível associação entre essas duas referidas variáveis, aponta-se o possível papel atenuante do crescimento pós-traumático no ajustamento das mulheres com câncer de mama. Em um estudo realizado com uma amostra de sobreviventes da doença, foi constatado que elevados níveis de crescimento pós-traumático atenuaram o impacto dos sintomas de estresse pós-traumático na depressão e na qualidade de vida.⁴¹

Fatores relacionados ao processamento cognitivo desempenham um papel fundamental no ajustamento à doença e,⁴² no caso da presente pesquisa, constatou-se que o crescimento pós-traumático esteve associado a aspectos como: ruminação reflexiva,^{43,44} pensamentos intrusivos sobre a doença,²⁰ viés atencional positivo e ruminação positiva associado ao câncer.⁴⁵ Conforme a perspectiva de Calhoun e Tedeschi,⁴⁶ o crescimento pós-traumático é resultado de um processamento cognitivo frente a um estressor de vida que causa distress na vida do indivíduo.

Por fim, vale destacar que outros fatores também foram associados ao crescimento pós-traumático, como o otimismo, espiritualidade, alguns domínios da qualidade de vida, percepção negativa sobre o câncer, estilo explicativo otimista, dentre outros,^{18,47-48} o que revela a existência de diversos fatores que auxiliam no crescimento pós-traumático,²⁸ como características pessoais, características do ambiente e estratégias de enfrentamento.

CONCLUSÃO

O crescimento pós-traumático é um fenômeno observado em diversas mulheres que sobreviveram ao câncer de mama, devendo ser considerado nas práticas dos profissionais de saúde. Porém, tal fenômeno não é desenvolvido automaticamente, sofrendo a influência de diversos fatores, como suporte social, estratégias de coping, estresse psicológico, depressão, processamento cognitivo, qualidade de vida, percepção sobre a doença, religiosidade/espiritualidade, ansiedade, estressores específicos do câncer, otimismo, afeto positivo e saúde mental.

O presente estudo permitiu mapear na literatura algumas das principais variáveis psicológicas relacionadas ao crescimento observado após a vivência do câncer de mama, podendo esta experiência estar associada não somente a impactos negativos, mas também a ressignificações importantes sobre a vida.

REFERÊNCIAS

- Instituto Nacional de Câncer (BR). Tipos de câncer: câncer de mama [Internet]. 2019. [citado em 2019 Oct 16]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-mama>
- Fallowfield L, Jenkins V. Psychosocial/survivorship issues in breast cancer: are we doing better? *J. natl. cancer inst.* 2015; 107(1):1-5.
- Christian K., Albuquerque D. Câncer de mama claro e simples. Editora: American Cancer Society; 2008
- Vieira RAC, Silva FCB, Biller G, Paiva CE, Sarri AJ. Instrumentos de avaliação quantitativa e qualitativa das sequelas relacionadas ao tratamento do câncer de mama. *Rev. bras. mastologia.* 2016; 26(3):126-32.
- Glare PA, Davies PS, Finlay E, Gulati A, Lemanne D, Moryl N; et al. Pain in cancer survivors. *J. clin. oncol.* 2014; 32(16):1739.
- Jaremka LM, Peng J, Bornstein R, Alfano CM, Andridge RR, Pivoski SP, et al. Cognitive problems among breast cancer survivors: loneliness enhances risk. *Psycho Oncology.* 2014; 23(12):1356-64.
- Dunn MJ, Rodriguez EM, Barnwell AS, Grossenbacher JC, Vannatta K, Gerhardt CA, Compas BE. Posttraumatic stress symptoms in parents of children with cancer within six months of diagnosis. *Health psychol.* 2012; 31(2):176-85.
- Stan D, Loprinzi CL, Ruddy KJ. Breast cancer survivorship issues. *Hematol. oncol. clin. north am.* 2013; 27(4):805-27.
- Ruini C, Vescovelli F, Albieri E. Post-traumatic growth in breast cancer survivors: new insights into its relationships with well-being and distress. *J. clin. psychol. med. settings.* 2013; 20(3):383-91.
- İnan FŞ, Üstün B. Breast cancer and posttraumatic growth. *J Breast Health.* 2014; 10(2):75.
- Hulett J, Armer J, Stewart B, Wanchai A. Perspectives of the breast cancer survivorship continuum: diagnosis through 30 months post-treatment. *J Pers Med.* 2015; 5(2):174-90.
- Tedeschi RG, Calhoun LG. Posttraumatic growth: conceptual foundations and empirical evidence. *Psychol Inq.* 2004; 15(1):1-18.
- Sears SR, Stanton AL, Danoff-Burg S. The yellow brick road and the emerald city: benefit finding, positive reappraisal coping and posttraumatic growth in women with early-stage breast cancer. *Health psychol.* 2003; 22(5):487.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann. intern. med.* 2009; 151(4):264-69.
- Bardin L. Análise de Conteúdo. 70. São Paulo: Livraria Martins Fontes; 2011.
- McDonough MH, Sabiston CM, Ullrich-French S. The development of social relationships, social support, and posttraumatic growth in a dragon boating team for breast cancer survivors. *J Sport Exerc Psychol.* 2011; 33(5):627-48.
- Lelorain S, Tessier P, Florin A, Bonnaud-Antignac A. Posttraumatic growth in long term breast cancer survivors: relation to coping, social support and cognitive processing. *J. health psychol.* 2012; 17(5):627-39.
- Danhauer SC, Russell G, Case LD, Sohl SJ, Tedeschi RG, Addington EL et al. Trajectories of posttraumatic growth and associated characteristics in women with breast cancer. *Ann. behav. med.* 2015; 49(5):650-59.
- Bozo Ö, Gündoğdu E, Büyükaşık-Çolak C. The moderating role of different sources of perceived social support on the dispositional optimism: posttraumatic growth relationship in postoperative breast cancer patients. *J. health psychol.* 2009; 14(7):1009-20.
- Danhauer SC, Case LD, Tedeschi R, Russell G, Vishnevsky T, Triplett K et al. Predictors of posttraumatic growth in women with breast cancer. *Psycho-oncol.* 2013; 22(12):2676-83.
- Yeung NC, Lu Q. Perceived stress as a mediator between social support and posttraumatic growth among Chinese American breast cancer survivors. *Cancer nurs.* 2018; 41(1):53-61. *HU rev.* 2019; 45(3):295-303
- McDonough MH, Sabiston CM, Wrosch C. Predicting changes

- in posttraumatic growth and subjective well being among breast cancer survivors: the role of social support and stress. *Psycho-oncol.* 2014; 23(1):114-20.
23. Tomita M, Takahashi M, Tagaya N, Kakuta M, Kai I, Muto T. Structural equation modeling of the relationship between posttraumatic growth and psychosocial factors in women with breast cancer. *Psycho-oncol.* 2017; 26(8):1198-204.
24. Kent EE, Alfano CM, Smith AW, Bernstein L, McTiernan A, Baumgartner KB, et al. The roles of support seeking and race/ethnicity in posttraumatic growth among breast cancer survivors. *J. psychosoc. oncol.* 2013; 31(4):393-412.
25. Bellur Z, Aydın A, Alpay EH. Mediating role of coping styles in personal, environmental and event related factors and posttraumatic growth relationships in women with breast cancer. *J. clin. psychiatr.* 2018; 21(1):38-51.
26. Weiss T. Correlates of posttraumatic growth in married breast cancer survivors. *J. soc. clin. psychol.* 2004; 23(5):733-46.
27. Svetina M, Nastran K. Family relationships and post-traumatic growth in breast cancer patients. *Psychiatr. Danub.* 2012; 24(3):298-306.
28. Schaefer, JA, Moos RH. Life crises and personal growth. In: Carpenter BN, editor. *Personal coping: theory, research, and application.* Westport: Praeger; 1992. p. 149-70.
29. Lazarus RS, Folkman, S. *Stress, appraisal, and coping.* New York: Editora: Springer; 1984.
30. Gotay CC. The experience of cancer during early and advanced stages: the views of patients and their mates. *Soc. sci. med.* 1984; 18:605-13.
31. Boyle CC, Stanton AL, Ganz PA, Bower JE. Posttraumatic growth in breast cancer survivors: does age matter? *Psycho Oncol.* 2017; 26(6):800-07.
32. Büyükaşık-Çolak C, Gündoğdu-Aktürk E, Bozo Ö. Mediating role of coping in the dispositional optimism–posttraumatic growth relation in breast cancer patients. *J Psychol.* 2012; 146(5):471-83.
33. Lelorain S, Bonnaud-Antignac A, Florin A. Long term posttraumatic growth after breast cancer: prevalence, predictors and relationships with psychological health. *J. clin. psychol. med. settings.* 2010; 17(1):14-22.
34. Groarke A, Curtis R, Groarke JM, Hogan MJ, Gibbons A, Kerin M. Post traumatic growth in breast cancer: how and when do distress and stress contribute? *Psycho Oncol.* 2017; 26(7):967-74.
35. Cordova MJ, Giese-Davis J, Golant M, Kronenwetter C, Chang V, Spiegel D. Breast cancer as trauma: posttraumatic stress and posttraumatic growth. *J. clin. psychol. med. settings.* 2007; 14(4):308-19.
36. Körner A, Burke S, Meterissian S, Sabiston CM. Stress and posttraumatic growth among survivors of breast cancer: a test of curvilinear effects. *Int. j. stress manag.* 2016; 23(1):84.
37. Koutrouli N, Anagnostopoulos F, Griva F, Gourounti K, Kolokotroni F, Efstathiou, V et al. Exploring the relationship between posttraumatic growth, cognitive processing, psychological distress, and social constraints in a sample of breast cancer patients. *Women Health.* 2016; 56(6):650-67.
38. Liu JE, Wang HY, Wang ML, Su YL, Wang PL. Posttraumatic growth and psychological distress in Chinese earlystage breast cancer survivors: a longitudinal study. *Psycho-Oncol.* 2013; 23(4):437-43.
39. Romeo A, Ghiggia A, Tesio V, Di Tella M, Torta R, Castelli L. Post-traumatic growth, distress and attachment style among women with breast cancer. *J. psychosoc. oncol.* 2017; 35(3):309-22.
40. Romeo A, Di MT, Ghiggia A, Tesio V, Torta R, Castelli L. Posttraumatic growth in breast cancer survivors: Are depressive symptoms really negative predictors? *Psychol Trauma.* 2019; 2:1-7.
41. Groarke AM, Curtis R, Groarke JM, Hogan MJ, Gibbons A, Kerin M. Post traumatic growth in breast cancer: how and when do distress and stress contribute? *Psycho Oncol.* 26(7):967-74.
42. Morrill EF, Brewer NT, O'Neill SC, Lillie SE, Dees EC, Carrey LA, Rimer BK. The interaction of post-traumatic growth and post-traumatic stress symptoms in predicting depressive symptoms and quality of life. *Psycho-oncol.* 2008; 17(9):948-53.
43. Greenberg MA. Cognitive processing of traumas: the role of intrusive thoughts and reappraisals. *J Appl Soc Psychol.* 1995; 25:1262-96.
44. Koutrouli N, Anagnostopoulos F, Griva F, Gourounti K, Kolokotroni F, Efstathiou, V et al. Exploring the relationship between posttraumatic growth, cognitive processing, psychological distress, and social constraints in a sample of breast cancer patients. *Women Health.* 2016; 56(6):650-67.
45. Soo H, Sherman KA. Rumination, psychological distress and post traumatic growth in women diagnosed with breast cancer. *Psycho Oncol.* 2015; 24(1): 70-9.
46. Chan MW, Ho SM, Tedeschi RG, Leung CW. The valence of attentional bias and cancer-related rumination in posttraumatic stress and posttraumatic growth among women with breast cancer. *Psycho-oncol.* 2011; 20(5):544-52.

47. Calhoun GL, Tedeschi RG. The foundations of posttraumatic growth: an expanded framework. In: Calhoun GL, Tedeschi RG, editor. Handbook of posttraumatic growth: research and practice. New York: Psychol. Press; 2014. P. 3-23.

48. Silva SM, Moreira HC, Canavarro MC. Examining the links between perceived impact of breast cancer and psychosocial adjustment: the buffering role of posttraumatic growth. *Psycho-oncol.* 2012; 21(4):409-18.

49. Ho SM, Chan MW, Yau TK, Yeung RM. Relationships between explanatory style, posttraumatic growth and posttraumatic stress disorder symptoms among Chinese breast cancer patients. *Psychol. health.* 2011; 26(3):269-85.

Alyne Schreider¹
 Manoel Francisco de Souza Neto²
 Juliana Paula Pereira¹
 Natália Maria da Silva Fernandes^{1,3}

¹Pós-graduação em Saúde, Universidade Federal de Juiz de Fora, Brasil.

²Graduação em Estatística, Universidade Federal de Juiz de Fora, Brasil.

³Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, Brasil.

✉ **Natália Fernandes**

Rua Jamil Altaf, 132, Vale do Ipê, Juiz de Fora, Minas Gerais
 CEP: 36085-380
 📧 nataliafernandes02@gmail.com

Submetido: 14/10/2019

Aceito: 05/11/2019

RESUMO

Introdução: A doença renal afeta 850 milhões de pessoas no mundo e é uma das principais contribuintes para a carga global de doenças não transmissíveis (DNT). Projeta-se que até 2040 seja a quinta causa de anos de vida perdidos. **Objetivo:** Avaliar onde (geograficamente) e como estão sendo feitos os estudos de custo em terapia dialítica no mundo. **Material e métodos:** Foi realizada nos dias 26/06/2017, 10/07/2017 e 30/09/2018 uma busca com os unitermos "cost and cost analysis", "health expenditures" and "peritoneal dialysis", os mesmos unitermos e "renal dialysis" nas bases Pubmed, Scielo e EmBase e foram encontrados 1796 artigos, destes foram selecionados 124. Acrescentou-se análise no Google Acadêmico. Ao final, analisou-se 125 artigos. Os critérios de inclusão dos artigos foram terem como escopo do estudo o custo, utilizando metodologias diversas como custo, custo total, custo efetividade, custo utilidade, custo benefício, custo minimização, gasto, impacto econômico. A perspectiva poderia ser do pagador e do prestador de serviço. **Resultados:** Observou-se um maior número de publicações a partir do ano 2000. Com relação ao desenho dos estudos, a maioria apresentou metodologia de difícil reprodutibilidade, utilizando conceitos variados e métodos diversos. Há uma grande variabilidade do custo entre os países e até mesmo entre os centros de diálise. Em linhas gerais, em países de alta renda, a DPAC (diálise peritoneal ambulatorial contínua) e a DPA (diálise peritoneal automatizada) apresentam menor custo quando comparadas à HD (hemodiálise). No Brasil a maioria dos estudos mostra HD apresentando menor custo que DPAC e DPA. Os desenhos são diversos e mostram, em geral, a perspectiva do pagador. **Conclusão:** Estudos de custos são recentes na literatura, incluem métodos diversos e a descrição dos resultados não é padronizada. Esperamos progredir para uma discussão da saúde baseada em valor.

Palavras-chaves: Custos e Análise de Custo; Gastos em Saúde; Diálise Peritoneal; Diálise Renal.

ABSTRACT

Introduction: Kidney disease affects 850 million people worldwide and is a major contributor to the global burden of noncommunicable diseases (NCDs). By 2040 it is projected to be the fifth cause of lost years of life. **Objective:** The aim of this review is to evaluate where (geographically) and how cost studies on dialysis therapy are being done in the world. **Material and methods:** A search was carried out on 06/26/2017, 07/10/2017 and 09/30/2018 with the keywords "cost and cost analysis", "health expenditures" and "peritoneal dialysis". The same keywords and "renal dialysis" in Pubmed, Scielo and EmBase databases and 1796 articles were found, of which 124 were selected. We added analysis in academic google. At the end we analyzed 125 articles. The inclusion criteria of the articles were the scope of the study cost, using various methodologies such as cost, total cost, cost effectiveness, cost utility, cost benefit, cost minimization, expense, economic impact. The perspective could be from the payer and the service provider. **Results:** We observed a greater number of publications from the year 2000. Regarding the design of the studies, most presented a difficult to reproduce methodology with different concepts and different method. There were great variability across countries and even between dialysis centers. Overall, in high-income countries, continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) and automated peritoneal dialysis (APD) are less expensive than HD (hemodialysis). In Brazil most studies show HD presenting lower cost than CAPD and APD. **Conclusion:** Cost studies are recent in the literature, include several methods and the description of the results is not standardized. The designs are diverse and generally show the perspective of the payer. We hope to progress to a value-based health discussion.

Key-words: Costs and Cost Analyses; Health Expenditures; Peritoneal Dialysis; Renal Dialysis.

INTRODUÇÃO

A Sociedade Internacional de Nefrologia, em recente publicação, enfatiza que a doença renal afeta 850 milhões de pessoas no mundo e é uma das principais contribuintes para a carga global de doenças não transmissíveis (DNT) como causa e consequência de outras principais DNT e a principal causa de gastos catastróficos em saúde. Se não for abordada, projeta-se que até 2040 seja a quinta causa mais comum de anos de vida perdidos.¹

A princípio, a saúde deveria ser um bem acima da preocupação econômica. Idealmente, a saúde não tem preço. Não podendo viver essa utopia, a realidade da limitação dos recursos nos obriga a associar à área da saúde estudos e análises típicas da área econômica, em particular na gestão de recursos escassos e tomada de decisões.

No Brasil, uma análise demográfica criteriosa vai destacar mudanças importantes do perfil da sociedade com transformações significativas na pirâmide populacional nas últimas décadas.² O envelhecimento da população traz, na sua esteira, impactos nos gastos com a saúde, não só pela incorporação de novas tecnologias, como também pela necessidade de tratamentos de doenças crônicas, típicas de idades mais avançadas. No mundo, a mortalidade infantil diminuiu, a expectativa de vida aumentou, a cobertura vacinal foi ampliada e algumas doenças erradicadas.³ Tudo isso traz consequências de ordem econômica.

As mudanças tecnológicas em saúde ocorrem nos medicamentos, nos equipamentos, nas cirurgias e procedimentos, na estrutura organizacional das instituições de saúde, na informação e educação e também nos programas governamentais de assistência à população. Decisões administrativas e políticas na gestão dos recursos da saúde esbarram nas dificuldades impostas pela limitação desses recursos e a crescente demanda do sistema de saúde público.

A alocação eficiente de recursos torna-se uma questão de grande importância, não permitindo decisões baseadas em intuição ou critérios meramente políticos. Torna-se necessário assegurar a sobrevivência de programas essenciais, reexame de benefícios e a implantação de programas que se mostrarem críticos às novas condições da população e ameaças à saúde. Em um cenário mundial em nefrologia, projeta-se que em 2030 teremos 5,4 milhões de pacientes em terapia dialítica e 14 milhões com necessidade dialítica, porém sem acesso às terapias disponíveis.³ Para que consigamos melhorar esta previsão, devemos ter estudos de custo adequados a cada região e que possam ser replicados.

O objetivo desta revisão é avaliar onde (geograficamente) e como estão sendo feitos os estudos de custo em terapia dialítica no mundo.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada, no dia 26 de junho de 2017, uma busca com os unitermos "cost and cost analysis" and "peritoneal dialysis" nas bases Pubmed, Scielo e EmBase e foram encontrados 339 artigos, destes, foram selecionados 52 que apresentavam resumos na língua inglesa, portuguesa, espanhola, francesa ou italiana. No dia 10 de julho de 2017, foi feita uma busca nas mesmas bases utilizando os unitermos "health expenditures" e "peritoneal dialysis", foram encontrados sete artigos e foram selecionados três que apresentavam resumo em inglês ou português, dos sete dois estavam duplicados e dois foram selecionados. No dia 30 de setembro de 2018, foi realizada uma busca com os unitermos "cost and cost analysis" and "renal dialysis"; "health expenditure" and "renal dialysis"; foi encontrado um total de 1450 artigos, foram selecionados 112 artigos e destes, 18 já estavam incluídos na pesquisa anterior, ao rever os resumos observamos que 24 não preenchiam os critérios de inclusão, restando 70 artigos. Ao final acrescentamos às palavras chave citadas o unitermo "Brazil" e fizemos nova busca nas bases citadas. Acrescentamos ainda análise na base Google Acadêmico e encontramos mais um artigo não citado anteriormente com os unitermos citados. Ao final analisamos 125 artigos. A pesquisa foi realizada por dois pesquisadores independentes.

Os critérios de inclusão dos artigos foram terem como escopo do estudo custo, utilizando metodologias diversas como custo direto, custo indireto, custo total, custo efetividade, custo utilidade, custo benefício, custo minimização, gasto, impacto econômico. A perspectiva poderia ser do pagador e do prestador de serviço. O desenho do estudo poderia ser transversal, de coorte ou simulação, portanto o horizonte temporal poderia variar. A população avaliada foi de pacientes com doença renal crônica (DRC). Todas as modalidades de diálise peritoneal (DP) foram incluídas: diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC), diálise peritoneal automatizada (DPA) e diálise peritoneal assistida. Foram incluídas as modalidades de hemodiálise (HD) padrão, hemodiálise de alta dose, hemodiálise noturna além de hemodiafiltração, realizadas de forma hospitalar, domiciliar ou em centros satélites. Estudos comparativos que incluíram DRC pré dialítica e transplante renal, desde que no contexto das terapias dialíticas, também foram incluídos. Os critérios de não inclusão foram não ter custo em nenhuma das formas citadas como escopo do estudo, estudos com insuficiência renal aguda ou não apresentar resumo nas línguas inglesa, portuguesa, espanhola, francesa ou italiana.

A seguir descreveremos os principais achados dos estudos analisados da forma mais cronológica e histórica possível.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Observamos, na figura 1, um maior número de publicações a partir do ano 2000. Com relação ao desenho dos estudos, a maioria apresentou metodologia de difícil reprodutibilidade, utilizando conceitos diversos para definição de custos e diversas formas de descrição dos resultados (figura 2).

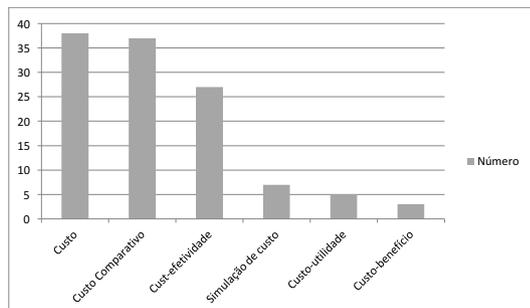


Figura 1: Número de artigos publicados por década.

Na figura 3, observamos que a maior parte dos estudos foi realizada em países de alta e média renda, resultado semelhante ao observado no Atlas Global de Saúde Renal publicado pela Sociedade Internacional de Nefrologia em 2019.³ Na América do Sul, encontramos estudos apenas no Brasil e no Chile.

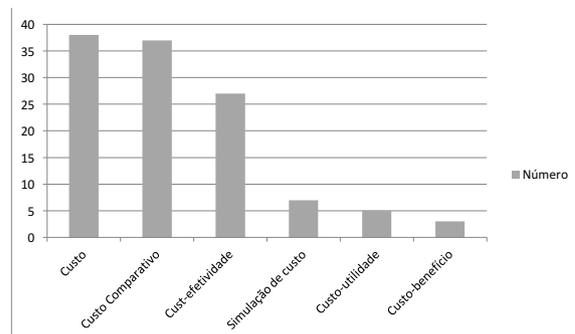


Figura 2: Número de estudos classificados de acordo com o desenho.

Na tabela 1, analisamos todos os estudos que compararam modalidades de TRS, agrupando DPAC com DPA e, se no mesmo estudo houvesse dois tipos de terapia hemodialítica comparada com DP, estas foram agrupadas como HD. Exemplo: comparar HD realizada no domicílio versus HD realizada no centro versus DP, as modalidades hemodialíticas foram classificadas como HD. Avaliamos somente estudos comparativos diretos, excluímos aqueles que avaliaram o impacto de outras variáveis no custo. Exemplo: impacto do diabetes mellito no custo da HD versus DP. Os desenhos dos estudos também eram diferentes pois o objetivo desta análise foi avaliar as diferenças entre os custos em diversos

Tabela 1: Estudos comparativos entre os tipos de terapia renal substitutiva destacando àquela que apresentou menor custo.

Modalidades comparadas	Número de estudos	Menor custo
DPAC vs DPA	3	DPA- 1
DP vs HD	27	DP-20
		DP em países de alta renda-1
		HD- 4
		Sem diferença-2
DP vs HD como primeira opção	3	DP-3
DP vs HD urgente	1	DP-1
HD domiciliar vs HD convencional	2	HD domiciliar-2
HD domiciliar vs HD convencional vs HD hospitalar	1	HD convencional-1
HD vs HDF	1	HDF-1
HD vs HD de alta dose	2	HD de alta dose- 2
HD vs HD noturna	1	HD noturna
HD vs HDF vs DP	1	DP-1
DP vs HD vs Tx	6	HD-1
HD vs Tx	1	TX-1
DP vs HD vs TX vs Pré-diálise	1	Pré-diálise-1

HD – hemodiálise; DP – diálise peritoneal; HDF – hemodiafiltração; TX – transplante renal; vs – versus.

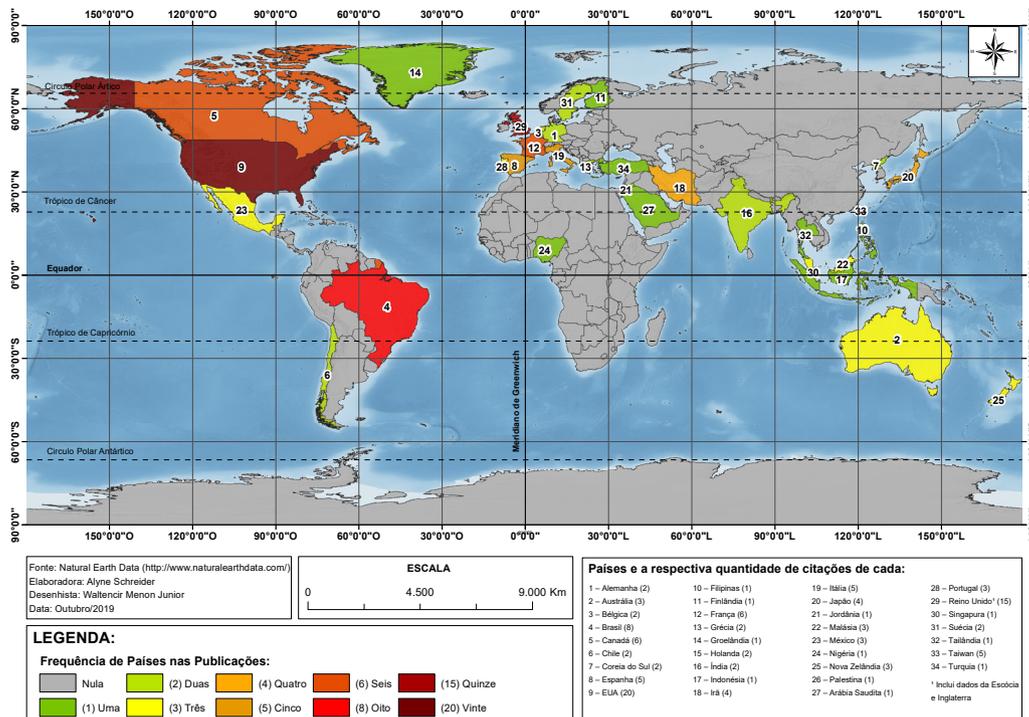


Figura 3: Estudos de custo de acordo com a localização geográfica onde foram realizados.

cenários de estudos.

Diálise Peritoneal ("Peritoneal dialysis" AND "coast and cost analyses"; AND "Peritoneal dialysis" AND "health expenditures")

Adotaremos uma abordagem cronológica e geográfica para discussão dos estudos realizados em diálise peritoneal.

A partir de 1968 começamos a encontrar estudos sobre custos em DP.⁴ Inicialmente esses estudos descreviam apenas que o método era factível e de baixo custo,⁴ além de avaliar a adequação da prescrição.⁵ Já nessa época eram descritas várias barreiras para a realização de diálise domiciliar.⁶ Entre as décadas de 1960 e 1980, os estudos de custo em DP foram escassos na literatura.

A partir da década de 1990 começam a ser realizados estudos de custo efetividade, custo utilidade, custo benefício e custo minimização em diálise peritoneal.

Em 1990, no Brasil, um estudo de custo efetividade, realizado por Sesso et al⁷, comparou o custo das modalidades de TRS, quais sejam, DPAC, HD e transplante renal com doador cadáver, concluiu que HD era mais custo efetiva devido ao reuso dos capilares. Neste mesmo ano, um estudo neozelandês, comparou o custo efetividade das modalidades de TRS, incluindo também hemodiálise domiciliar, e, contrariamente, concluiu que o transplante renal e a DPAC apresentaram melhor custo efetividade.⁸

No início da década de 1990, surgiu uma nova

modalidade de diálise peritoneal, a DPA e, em 1994, há uma análise de custo nos Estados Unidos (EUA) que compara DPAC e DPA concluindo que as mesmas são equivalentes na prescrição de 9 litros para DPA e 8 litros para DPAC.⁹

O continente europeu apresenta inúmeros estudos sobre o custo da DP, inicialmente com metodologia pouco elaborada. Na França, Chanut et al¹⁰ realizaram um estudo descritivo de custo das diferentes modalidades de TRS e concluiu que os centros deveriam disponibilizar todas as modalidades, já Dubois referiu que DP era muito cara e apresentava inúmeras complicações.¹¹ Os estudos supracitados apresentavam um desenho apenas descritivo e, neste mesmo país, em 1997, foi realizada uma análise de custo para estimar o benefício para saúde pública dos tipos de TRS que concluiu que DP apresentava menor custo para saúde pública.¹² Conforme o tempo passa ocorrem progressos nas tecnologias e conseqüentemente diferença nos resultados dos estudos.

Em meados da década de 1990 começamos a observar vários estudos de custo com outras metodologias. No Canadá, foi realizada uma análise de custo comparando HD hospitalar, HD domiciliar, HD em centros satélites e DPAC e concluiu que HD domiciliar foi mais barata.¹³

É importante citar que as avaliações econômicas/custo devem ser elaboradas de acordo com os melhores padrões de qualidade e comunicar seus resultados com adequada clareza de pressupostos, dados e modelização.¹⁴ Ressaltamos que os estudos

iniciais de custo em diálise peritoneal não seguiam este padrão.

A partir do final da década de 1990, vários estudos de custo efetividade foram realizados. O continente asiático é o local onde temos o maior percentual de pacientes em DP. Um estudo realizado nas Filipinas em uma coorte histórica comparando modalidades de TRS concluiu que transplante preemptivo foi mais custo efetivo, seguido pelo DPAC.¹⁵ Na Malásia, com um mesmo desenho de estudo, concluiu-se que o maior custo efetivo foi HD domiciliar.¹⁶ Em 2001, um editorial descreve as barreiras econômicas para TRS na Ásia e destaca as diferenças de custo entre os diversos países.¹⁷ Ainda na Malásia, outro autor, em 2005, realizou um estudo de custo efetividade sob a perspectiva do governo e tanto DP quanto HD mostraram-se economicamente viáveis e com custos similares.¹⁸ Para avaliar o custo da inclusão da TRS e cuidados paliativos para DRC no sistema de saúde da Tailândia, Teerawttananon Y et al¹⁹ realizaram uma análise de custo efetividade e concluíram que DP como primeira terapia foi mais custo efetiva. Resultados semelhantes foram vistos em Taiwan.²⁰ Na Índia, encontramos apenas um estudo descritivo sobre o modelo de pagamento da DP.²¹ Finalmente, na China, um estudo que comparou o custo de duas prescrições para subgrupos diferentes em diálise peritoneal concluiu que não houve diferença.²² Avaliando o unitermo "health expenditure", em 2002, foi escrito editorial onde o autor avaliou a prática de DP na Ásia e mostrou que a economia do país afetava significativamente a taxa de pacientes em DP e que a mesma foi subutilizada.²³ Um estudo de 2015, em Taiwan, comparou pacientes com doença renal policística e pacientes sem a doença e avaliou variáveis de desfecho, entre elas o gasto, e os resultados foram semelhantes para gastos com e sem doença renal policística.²⁴ Em 2017, outro estudo realizado em Taiwan comparando DPA versus DPAC com um seguimento de 5 anos observou que DPAC apresentava menor custo.²⁵

Em alguns países o percentual de pacientes em DP é historicamente muito baixo, entre eles, citamos os Estados Unidos da América (EUA). Este país possui um dos maiores registros em diálise do mundo, o chamado United States Renal Data System (USRDS). Bruns et al²⁶ realizou uma análise de custo comparando os dados oficiais do USRDS com dados de uma unidade universitária e concluiu que o gasto da unidade era em média 9,8% maior que os descritos oficialmente. Holley et al²⁷ avaliaram se o fornecimento de suprimentos para realização de terapia domiciliar resultava em economia para o sistema de saúde local, observando que havia uma economia de 147 dólares por paciente por mês quando os suprimentos eram fornecidos.

Ainda nos EUA, em 2002, no intuito de comparar as várias modalidades de TRS, mesmo após os ajustes para comorbidades, Lee et al²⁸ concluíram que HD domiciliar e DP apresentaram menor custo. Neste mesmo ano, um artigo de revisão sobre custo

em TRS, nos EUA, demonstrou que transplante renal e HD domiciliar foram mais custo efetivos.²⁹ O fato de aparentemente a DP não se demonstrar custo efetiva, nos EUA, motivou Neil et al³⁰ a realizarem uma análise de custo com o objetivo de descreverem os fatores que influenciam o padrão de DP nos EUA e o custo da mesma sob a perspectiva do Medicare. Interessantemente, ele observou que quanto maior o percentual de uso da DP menor o gasto com TRS pelo Medicare. Outro estudo que comparou o custo entre DP e HD em coorte retrospectiva por dois anos descreveu como conclusão que pacientes em DP apresentaram menor probabilidade de internação e, conseqüentemente, menor custo.³¹ Com relação à forma de pagamento de TRS, uma análise do gasto com DP após implementação do sistema de pagamento por pacote mostrou que este gerou uma economia para o Medicare.³² Este mesmo autor, no mesmo ano, comparou o custo do início de DP urgente versus HD urgente e mostrou que DP apresentou menor custo.³³

Na Europa, a partir do ano 2000, uma análise de custo, sob a perspectiva do governo, com o objetivo de determinar o custo direto das modalidades dialíticas concluiu que, na França, aquelas modalidades de diálise domiciliar apresentaram menor custo.³⁴ Em 2011, outro estudo francês sugeriu a necessidade de estudos econômicos para avaliação da forma de pagamento para DP.³⁵ Em Portugal e na Espanha, estudos de custo sobre modalidades de TRS mostraram o transplante como modalidade mais custo efetiva seguido pela DP³⁶⁻⁴⁰. Apenas um estudo espanhol, realizado por Lamas J et al⁴¹, mostrou que HD era mais custo efetiva. Entre estes estudos, o estudo de Coentrão et al⁴⁰ abordou especificamente o custo do acesso para HD e DP e concluiu que o acesso em DP tem um menor custo, mesmo comparado com o tipo de acesso para HD de menor custo, a fístula arteriovenosa (FAV) e apresentou menor taxa de complicações. Outro estudo espanhol avaliou os custos extras entre DP e HD e referiu que qualquer estudo de custo entre essas modalidades deveria levar em contar custos com transporte, uso de medicações e taxa de hospitalização.³⁸

Um estudo de revisão realizado por Karopadi et al⁴² que comparava os custos de HD e DP no mundo mostrou que países desenvolvidos apresentaram DP com menor custo e em países em desenvolvimento não existia um padrão.

No Reino Unido os resultados são conflitantes. Na Escócia, a HD hospitalar foi mais custo efetiva,⁴³ enquanto na Inglaterra a DP apresentou menor custo.⁴⁴ Ainda no Reino Unido, foi realizado um estudo de custo utilidade usando modelo de Markov que concluiu que quanto maior o número de pacientes em DP menor o custo deste procedimento.⁴⁵ Outro interessante estudo avaliou os custos extras e mostrou que em transplante e HD este diminuiu com o tempo, porém em DP ele se manteve constante.⁴⁶

Países escandinavos como a Finlândia e a

Suécia também avaliaram o custo das TRS. Na Finlândia não houve diferença entre HD e DPAC e após o primeiro ano o custo do transplante caiu significativamente.⁴⁷ Um estudo de custo utilidade, realizado por cinco anos na Suécia, mostrou-se favorável para DP.⁴⁸

Existe um percentual relevante de pacientes em DP na Austrália, neste país já é fato que a DP tem um menor custo em relação a HD. Um estudo de custo minimização em DP com e sem a solução dialítica icodextrina mostrou que a mesma diminuiu o custo da DP.⁴⁹

Com menor representatividade na literatura, entre os países africanos, um estudo nigeriano, mostrou que comparando DP e HD em pacientes pediátricos, a DP apresentou menor custo.⁵⁰ Países árabes como o Irã também tem a DP como opção de modalidade dialítica com menor custo, como mostrou estudo de Atapour et al⁵¹.

Nos países latinos, Correa Roter,⁵² em editorial, descreveu as barreiras econômicas para todas as modalidades de TRS em países em desenvolvimento, focando principalmente no México. Um estudo de custo utilidade no México comparou DPA e DPAC em 2013 e concluiu que houve melhor custo utilidade em DPA.⁵³ No Chile, temos um importante estudo de custo utilidade realizado por Pacheco et al⁵⁴ comparando HD e DP concluindo que há similaridade de custo entre os mesmos.

No Brasil, além do estudo de Sesso et al⁷ citado no parágrafo referente ao início da década de 90, Sancho e Dain realizaram um estudo teórico para discutir as possibilidades factíveis para modelar estudos de custo efetividade em TRS no nosso meio, e concluíram que o modelo mais apropriado era o de árvore de decisão e Markov.⁵⁵ De Abreu et al⁵⁶ compararam os custos diretos e indiretos entre HD e DP e concluíram que DP apresentou menor custo. Cherchiglia et al⁵⁷ mostrou que o gasto do ponto de vista do governo brasileiro com modalidades dialíticas difere entre os estados, além de sofrerem influência da variável idade e presença de diabetes melitto, sugerindo uma reavaliação da forma de pagamento. Recente estudo brasileiro analisa o impacto econômico entre as modalidades de TRS, apesar das dificuldades metodológicas, os autores fazem uma avaliação sob a perspectiva do SUS: avaliação de valores pagos nas diferentes terapias, medicações, além de internação e concluíram que, a partir do segundo ano, transplante renal era mais custo efetivo.⁵⁸

Uma revisão de uma modalidade específica de DP, a DP assistida, tem seu custo analisado por Dratwa e concluiu que existem diferenças sociais e econômicas quando comparados os países do estudo e que muito provavelmente a diferença do custo se deve aos recursos humanos.⁵⁹

Um editorial escrito por Youssef e O'Donoghue abordou qualidade e custos como falso paradigma enfatizando que a economia em saúde passa mais pela

qualidade do atendimento do que pelo custo, porém, esta abordagem ainda é incipiente na literatura.⁶⁰

Hemodiálise ("renal dialysis" AND "cost and cost analyses"; AND "renal dialysis" AND "health expenditures")

Neste tópico, adotaremos uma abordagem cronológica e agruparemos os estudos por objetivos em comum.

Observamos que o primeiro estudo encontrado, realizado em 1975, se refere a uma análise de custo benefício, porém não nos moldes preconizados atualmente, chegando a conclusão que esta terapia era muito dispendiosa e que a sociedade deveria olhar cuidadosamente o uso da mesma antes de estendê-la à população geral com DRC, questionando de certa forma a validade da terapia.⁶¹ A partir de então observamos que os estudos já avaliavam esta terapia dialítica incluída nas modalidades de tratamento oferecidas ao paciente com DRC terminal e encontramos estudos comparando hemodiálise hospitalar com hemodiálise em centros satélites que concluíram que ter unidades de diálise satélites diminuía o custo.^{62,63}

Como visto na revisão anterior, nas décadas de 1970, 1980 e 1990, houve poucos estudos sobre o tema. Ruchlin escreveu um editorial avaliando de forma geral o custo sobre a doença renal terminal enfatizando o alto peso do mesmo sobre os custos de saúde.⁶⁴

Comparando HD first versus PD first, Kirby e Vale em uma revisão sistemática descrevem que HD como primeira escolha foi mais custo efetiva que DPAC,⁴³ este achado não é confirmado pela maioria dos estudos publicados em países de alta renda como descrito na literatura.⁶⁵⁻⁷⁰

Nos países que apresentam sistemas de saúde bem estruturados e que há algumas décadas já tem a diálise domiciliar oferecida a pacientes com DRC terminal, como no Canadá, um estudo realizado, comparou o custo da HD noturna com a convencional encontrando um menor custo em HD noturna.⁷¹ Nesta mesma linha, uma revisão sistemática publicada em 2003 comparou HD domiciliar e hospitalar, concluindo que o custo por Qaly é melhor na domiciliar.⁷²

Novamente comparando HD domiciliar com HD realizada no centro, um estudo realizado nos EUA mostrou maior custo em HD realizada no centro.⁷³ Porém, comparando HD hospitalar com a realizada no centro, HD no centro apresenta menor custo.⁷⁴

O custo da terapia dialítica em idosos também é uma preocupação recorrente, um estudo realizado no Reino Unido avaliou o custo da terapia dialítica em pacientes acima de 70 anos e observou que esta foi mais dispendiosa, principalmente pelas comorbidades apresentadas por este subgrupo.⁷⁵ Chen et al⁷⁶ realizou um estudo de coorte que corrobora os achados do Reino

Unido mostrando que o custo com cuidados com idosos com DRC em final de vida foi muito maior do que com a população geral. A avaliação do custo efetividade de outras terapias que aumentem a expectativa de vida, como utilização de drogas oncológicas, deve ser realizada independentemente do paciente fazer diálise.⁷⁷ É fato que a sobrevida dos pacientes em TRS aumentou e, no Japão, em uma avaliação de uma coorte por três anos os autores demonstraram que HD melhora o status econômico dos idosos.⁷⁸

Em populações que residem em regiões remotas como a população indígena da Austrália, Nova Zelândia e Canadá uma revisão de estudos de custo efetividade mostrou que muitas barreiras devem ser ultrapassadas para melhorar a qualidade do atendimento a esta população.⁷⁹ Uma grande coorte, na Austrália e na Nova Zelândia, avaliou as consequências sociais para o paciente, família e governo gerando informações qualitativas e financeiras que possibilitam ao gestor público investigar mais adequadamente o custo da terapia dialítica naquele país.⁸⁰

Outra preocupação é o custo de TRS em unidades de ensino, vários estudos analisam este tema. Na Turquia, um estudo que incluiu três unidades universitárias e uma privada, concluiu que o transplante é mais caro no primeiro ano e posteriormente apresenta menor custo quando comparado com a DPAC e HD.⁸¹ A terapia dialítica realizada em centros acadêmicos demanda maior tempo dedicado ao tratamento mesmo quando as comorbidades são semelhantes às apresentadas por pacientes com DRC em outros centros, este achado foi visto na Holanda em um estudo que envolveu 12 centros de terapia dialítica.⁸² A comparação entre diferentes centros na Espanha mostrou que esta variável pode interferir no custo benefício da diálise ainda que em um mesmo país.⁸³

Em 2005, foi possível observar estudos sobre a importância das perspectivas do prestador de serviços, estudos estes que são muito raros na literatura. Um estudo europeu avaliando os custos em vários países da Europa concluiu que este desenho torna os dados mais consistentes, transparentes e comparáveis.⁸⁴

A respeito do sistema organizacional do financiamento da TRS nos EUA, Hirth sugere que reformas do sistemas de financiamento e pagamentos eram urgentes no país naquela época.⁸⁵ Esta mudança ocorreu em 2017 e Turenne et al⁸⁶ avaliaram uma coorte dividida em 3 momentos que compreendiam os anos 2008-2009 (pré reforma), 2010 (durante), 2011-2013 (pós reforma) e observou que houve um aumento da seleção de pacientes para DP após a reforma, que o incentivo financeiro modificou a seleção de pacientes para DP, porém o número de pacientes em DP ainda persiste baixo.

Alguns estudos de simulação são utilizados principalmente para tentar prever custo efetividade de uma determinada modalidade dialítica. Lee realizou

uma simulação do custo efetividade da HD diária nos EUA e mostrou que o alto custo inviabilizava este procedimento.⁸⁷ A estimativa do custo da terapia renal substitutiva também foi realizada na Alemanha, em 2010, e conclui que o procedimento de diálise foi responsável por 55% do custo total seguido pela medicação, hospitalização e transporte e que este custo aumenta com a idade.⁸⁸ Um estudo espanhol estimou o custo da HD em vários centros e concluiu que os centros totalmente públicos apresentaram maior custo seguido por aqueles que eram somente parcialmente subsidiados pelo governo.⁸⁹ Na Malásia, uma simulação que investigou o impacto econômico em um período de cinco anos comparando HD com DP concluiu que o aumento na proporção de pacientes em DP pode reduzir o custo associada à diálise.⁹⁰ Comparando HD e DP através do modelo de Markov de custo efetividade, a DP foi mais custo efetiva, Qaly 193 versus 207.⁹¹ Outra simulação que comparou o dialisato com água padrão e água ultrapura estimou que a utilização do dialisato com água ultrapura poderá fazer uma economia que varia entre 371 a 425 milhões de dólares por ano no EUA.⁹²

Estudos que tem como escopo avaliar o custo do início e da manutenção da HD domiciliar mostrou que no período entre 2004 a 2007 houve queda do custo no Canadá.⁹³ A tentativa de iniciar um novo programa de diálise na Groenlândia mostrou maior custo do que se os pacientes fossem mantidos em centros já existentes na Dinamarca.⁹⁴

Muitos estudos sobre o custo direto e indireto da HD foram realizados em vários países como o Irã, Arábia Saudita, México, Bélgica e Índia.⁹⁵⁻¹⁰² Estes estudos tem achados muito heterogêneos com grandes diferenças no custo total anual e por sessão para HD, além da grande diferença percentual na participação dos insumos no custo total. Recursos humanos também representaram custos diversos nestes países.

Sobre o encaminhamento precoce ao nefrologista, encontramos apenas um estudo e este mostrou que a referência precoce foi associada ao menor custo da TRS.¹⁰³

A variabilidade do custo da HD nos diversos países é bem demonstrada.^{104,105} Uma revisão sistemática realizada em países de baixa e média renda mostrou que quando levado em conta o produto interno bruto (PIB) do país, a terapia dialítica foi considerada, sempre, extremamente cara.¹⁰⁶ Um estudo Jordanião realizado sob a perspectiva do pagador de serviço mostrou que o custo da HD é alto para o país e que estudos comparativos com outras modalidade devem ser pensados.¹⁰⁷ Em países de baixa renda, Gregory conclui ser possível realizar HD sem eletricidade quando comparou 2 equipamentos, o que diminuiria o custo e tornaria possível a realização em locais remotos sem disponibilidade de energia elétrica.¹⁰⁸ Por outro lado, em um país de alta renda como o Japão, uma análise macro e microeconômica sobre o sistema de saúde mostrou

que deve ocorrer neste país um aumento dos gastos em relação a saúde em geral e notadamente em relação as terapias dialíticas, porém as condutas tomadas pelos gestores vem sendo adequadas.¹⁰⁹

A comparação entre hemodiálise convencional e hemodiafiltração é realizada em diversos estudos que não apresentam consenso. No Japão, Takura et al¹¹⁰ mostraram que hemodiafiltração foi mais custo efetiva, porém Mazairac et al¹¹¹, em um estudo multicêntrico, em 2013, com envolvimento de vários países, referem que hemodiafiltração tem menor custo utilidade. Ainda no Japão, Takura realiza novo estudo em 2015 que demonstrou o mesmo achado de 2013.⁷⁸

A HD de alta dose e a convencional vem sendo comparadas em diversos estudos, no Reino Unido, HD de alta dose foi mais custo efetiva,⁴⁴ dado corroborado em 2016 no Reino Unido, EUA e Canadá por Laplante et al¹¹² em uma revisão sistemática. Na Holanda, Beby et al¹¹³ demonstraram novamente que HD de alta dose é a mais custo efetiva.

Quando comparadas às diversas modalidades de TRS, vários estudos com múltiplas metodologias foram realizados. Em 2001, um estudo italiano de Tediosi et al¹¹⁴ mostrou que diálise em unidades satélites tinha menor custo quando comparada à diálise hospitalar no sistema de saúde italiano, ainda neste estudo os autores referem que DPAC apresentou menor custo quando comparada à HD e DPA. Este mesmo achado é compartilhado por Zambrowski na França.¹¹⁵ Uma revisão realizada por Ferguson et al¹¹⁶ comparou o custo de HD domiciliar, HD convencional, DP e Transplante renal e conclui que transplante renal apresentou menor custo seguido por DP, HD domiciliar e HD convencional. Na Palestina,¹¹⁷ o transplante renal no primeiro ano foi mais caro quando comparados a DP e HD. Na Suécia, a comparação de pré diálise em estágio 4 e 5 com transplante renal,¹¹⁸ HD e DP demonstrou que DP apresentou menor custo resultado similar foi encontrado na Coreia por Kim et al¹¹⁹. Nos EUA, um estudo transversal mostrou que pacientes em pré diálise e transplantados apresentam menor custo que pacientes em terapia dialítica.¹²⁰ Na Itália, foi avaliado o custo médico direto e indireto da HD, hemodiafiltração, DPAC e DPA e foi observado que DPAC teve menor custo.¹²¹ Comparando o uso de medicamentos em pacientes com DRC pré dialítica e DRC em HD, observou-se que a realização de HD aumentava em cerca de 10 vezes o custo medicamentoso deste paciente.¹⁰¹

O destino do lixo da terapia dialítica também faz parte do escopo dos estudos de custo, porém encontramos apenas um estudo e este assunto necessita ser melhor avaliado.¹²²

No Brasil, em 2015, um estudo transversal de uma coorte prospectiva se propôs a descrever o custo da HD e da terapia medicamentosa suplementar mostrando que houve um aumento de pacientes e de gastos no período de 2008 a 2011.¹²³ Ainda no Brasil, estudo que

avaliou custo direto comparando 3 hospitais públicos de ensino e pesquisa mostrou uma variabilidade importante entre os custos, de R\$35,29 a R\$184,52 por sessão de HD.¹²⁴ Em 2018, para estimar o custo da DRC diabética sob a perspectiva do SUS entre 2010 e 2016 mostrou, com uma metodologia que não deixa clara em qual base de dados foi retirados os custos pré dialíticos, que o custo da DRC dialítica foi de 180 milhões de dólares por ano e a diabetes foi responsável por 22% do custo total.¹²⁵

CONCLUSÃO

A DRC é uma das principais DNT, apresentando um alto custo financeiro. A saúde, infelizmente, tem um preço, o que nos obriga a realizar estudos de custo com múltiplos pontos de vista ou desenhos de estudo em diferentes locais do mundo com diferentes modelos políticos e econômicos.

Estudos de custo são recentes na literatura, incluem métodos diversos e mesmo com métodos semelhantes a descrição dos resultados não é padronizada. Observamos uma grande variabilidade dos custos entre os países e até mesmo entre os centros de diálise.

Em linhas gerais, em países de alta renda, a DPAC e a DPA apresentam menor custo quando comparadas à HD. O transplante renal após o primeiro ano apresenta menor custo quando comparado com o primeiro ano.

No Brasil, os achados não são unânimes, mas a maioria dos estudos mostra que HD apresenta menor custo que DPAC e DPA. Os desenhos são diversos e mostram, em geral, a perspectiva do pagador e não do prestador de serviços.

Esperamos progredir para uma discussão da saúde baseada em valor.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à FAPEMIG, Edital PPSUS-N APQ 03626-12.

REFERÊNCIAS

1. International Society of Nephrology. ISN, supported by ERA-EDTA and ASN calls for kidney disease inclusion member states UHC plan [Internet]. 2019. [Citado em 2019/07/02] Disponível em: <https://www.theisn.org/news/item/3428-theisnsupported-by-theera-edtaand-the-asn-welcomes-the-political-declaration-on-uhc>.
2. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (BR). Sinopse do Censo Demográfico Brasileiro: 2010 [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2011. [Citado 2017/07/02] Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv49230.pdf>.

3. International Society of Nephrology. Chronic Kidney Disease [Internet]. 2019. [Citado em 2019/08/02] Disponível em: www.theisn.org/global-atlas.
4. Richardson JA, Philbin PE, Herron GR. Low-cost system of peritoneal dialysis. *Br Med J*. 1968; 4(5633):757-9. doi: 10.1136/bmj.4.5633.757-a.
5. Mani MK, Raibagi MH, Dingankar AD. The economics of peritoneal dialysis: a cost-efficiency study. *Nephron*. 1976; 17(2):130-5. doi: 10.1159/000180718.
6. Rae A, Craig P, Miles G. Home dialysis: its costs and problems. *Can Med Assoc J*. 1972; 106(12):1305.
7. Sesso R, Eisenberg JM, Stabile C, Draibe S, Ajzen H, Ramos O. Cost-effectiveness analysis of the treatment of end-stage renal disease in Brazil. *Int J Technol Assess Health Care*. 1990; 6(1):107-14. doi: 10.1017 / s0266462300008965
8. Croxson BE, Ashton T. A cost effectiveness analysis of the treatment of end stage renal failure. *N Z Med J*. 1990; 103(888):171-4.
9. Newman LN, Hanslik TM, Tessman M. Cost-effective automated peritoneal dialysis for patients with average to low transport. *Anna J*. 1994; 21(5):271-3.
10. Chanut C, Barnouin F, Benech JM, Bouvier P, Briat C, Hecht M et al. Assessment of costs of health insurance, substitution therapy in chronic renal insufficiency. *Ver Epidemiol Sante Publique*. 1991; 39(4):353-64.
11. Dubois JP. Legal and economics aspects of peritoneal dialysis. *Nephrologie*. 1995; 16(1):145-50.
12. Lebrun T, Marissal JP, Saily JC. Measuring the economic impact of ambulatory dialysis: the case of continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 1997; 45(6): 493-507.
13. Goeree R, Manalich J, Grootendorst P, Beecroft ML, Churchill DN. Cost analysis of dialysis treatments for end-stage renal disease (ESRD). *Clin Invest Med*. 1995; 18(6):455-64.
14. Weinstein MC, O'Brien B, Hornberger J, Jackson J, Johannesson M, McCabe C et al. Principles of good practice for decision therapy analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR task force on good research practice-modeling studies. *Value Health*. 2003; 6(1):9-17. doi: 10.46/j.1524-4733.2003.00234.
15. Naidas OD, Chan-Licuanan KR, Velasco VP, Dalay CV, Bayog DV, Rosete-liqueete RM. Cost effectiveness analysis of alternative treatments of end-stage renal disease: Philippine experience. *Transplant Proc*. 1998; 30(7):3116. doi: 10.1016/s0041-1345(98)00956-7.
16. Lim TO, Lim YN, Wong HS, Ahmad G, Singam TS, Morad Z et al. Cost effectiveness evaluation of the Ministry of health Malaysia dialysis programme. *Med J Malaysia*. 1999; 54(4):442-52.
17. Li PK, Chow KM. The cost barrier to peritoneal dialysis in the developing world an Asian perspective. *Perit Dial Int*. 2001; 3:S307-13.
18. Hooi LS, Lim TO, Goh A, Wong HS, Tan CC, Ahmad G et al. Economic evaluation of centre haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis in Ministry of Health hospitals, Malaysia. *Nephrology(carlton)*. 2005; 10(1):25-32. doi: 10.1111/j.1440-1797.2005.00360.
19. Teerawattananon Y, Mugford M, Tangcharoensathien V. Economic evaluation of palliative management versus peritoneal dialysis and hemodialysis for end-stage renal disease: evidence for coverage decisions in Thailand. *Value Health*. 10(1):61-72. doi: 10.1111/j.1524-4733.2006.00145.
20. Kao TW, Chang YY, Chen PC, Hsu CC, Chang YK, Chang YH et al. Lifetime costs for peritoneal dialysis and hemodialysis in patients in Taiwan. *Perit Dial Int*. 2013; 33(6):671-8. doi: 10.3747/pdi.2012.00081.
21. Yosheshd NV, Georgi A, Milly M, Rajan R, Yuvaram NV. Na Indian model for cost-effective with minimal man power and economic resources. *Nephrology Dialysis Trnasplantation*. 2011; 26(10):3089-91. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr353>.
22. Su CY, Lu XH, Wang T. Influence of diferente payment schemes on the clinical outcome in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 2016; 36(2):205-12. doi: 10.3747/pdi.2014.00132
23. Lo WK. What factors contribute to differences in the practice of peritoneal dialysis between Asian countries and the west? *Perit Dial Int*. 2002; 22(2):249-57.
24. Yang JY, Chen L, Chao CT, Peng YS, Chiang CK, Kao TW et al. Compative study of outcomes among patients with polycystic kidney disease on hemodialysis and peritoneal dialysis. *Sci Rep*. 2015; 5:12816. doi: 10.1038/srep12816.
25. Tang CH, Wu YT, Huang SY, Chen HH, Wu MJ, Hsu BG et al. Economics costs of automated and continuous ambulatory peritoneal dialysis in Taiwan: a combined survey and retrospective cohort analysis. *BMJ Open*. 2017; 7(3):e15067. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015067.
26. Bruns FJ, Seddon P, Saul M, Zeidel ML. The cost of caring for end-estage kidney disease patients: an analysis based on hospital financial transaction records. *J Am Soc Nephrol*. 1998; 9(5):884-90.
27. Holley JL, McGuirl K, Smith S, Caswell N. Reducing a peritoneal dialysis program's cost by chaging from a vendor-provided to a program-provided system for general medical supplies: significant savings in CCPD. *Am J Kidney Dis*. 1998; 31(4):662-5. doi: 10.1053/ajkd.1998.v31.pm9531183.

28. Lee H, Manns B, Taub K, Ghali WA, Dean S, Johnson D et al. Cost analysis of ongoing care of patients with end-stage renal disease: the impact of dialysis modality and dialysis access. *Am J Kidney Dis.* 2002; 40(3):611-22. doi: 10.1053/ajkd.2002.34924.
29. Winkelmayr WC, Weinstein MC, Mittleman MA, Glynn RJ, Pliskin JS. Health economic evaluations: the special case of end-stage renal disease treatment. *Med Decis Making.* 2002; 22(5):417-30. doi: 10.1177/027298902236927.
30. Neil N, Guest S, Wong G, Portoghesi L, Bhattacharyya SK, Gehr t et al. The financial implications for medicare of greater use of peritoneal dialysis. *Clin Ther.* 2009; 31(4):880-8. doi: 10.1016/j.clinthera.2009.04.004.
31. Berger A, Edelsberg J, Inglese GW, Bhattacharyya SK, Oster G. Cost comparison of peritoneal dialysis versus hemodialysis in end-stage renal disease. *Am J Manag care.* 2009; 18(8):509-18.
32. Liu FX, Walton SM, Leipold R, Isbell D, Golper TA. Financial implications to Medicare from changing the dialysis modality mix under the bundled prospective payment system. *Perit Dial Int.* 2014; 34(7):749-57. doi: 10.3747/pdi.2013.00305.
33. Liu FX, Ghaffari A, Dhatt H, Kumar V, Balsera C, Wallace E et al. Economic evaluation of urgent start peritoneal dialysis versus urgent start hemodialysis in the United States. *Medicine.* 2014; 93(28):e293. Doi: 10.1097/MD.0000000000000293.
34. Benain JP, Faller B, Briat C, Jacquelinet C, Brami M, Aoustin M et al. Cost of dialysis in France. *Nephrol Ther.* 2007; 3(3):96-106. doi: 10.1016/j.nephro.2007.03.001.
35. Chanliau J, Kessler M . Peritoneal dialysis for ESRD patients: financial aspects. *Nephrol Ther.* 2011; 7(1):32-7. doi: 10.1016/j.nephro.2010.10.004.
36. Rodrigues A. Cost benefits of peritoneal dialysis in specific groups of patients. *Contrib Nephrol.* 2009; 163:285-291. doi: 10.1159/000223812.
37. Arrieta J, Rodríguez-Carmona A, Remón C, Pérez-Fontán M, Ortega F, Sánchez Tomero JA et al. Peritoneal dialysis is the best cost-effective alternative for maintaining dialysis treatment. *Nefrologia.* 2011; 31(5):505-13. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2011.Jul.11103.
38. Lamas Barreiro JM, Alonso Suárez M, Saavedra Alonso JA, Gándara Martínez A. Costs and added value of haemodialysis and peritoneal dialysis outsourcing agreements. *Nefrologia.* 2011; 31(6):656-63. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2011.
39. Rocha MJ, Ferreira S, Martins LS, Almeida H, Dias G, Pedroso S et al. Cost analysis of renal replacement therapy by transplant in a system of bundled payment of dialysis. *Clin Transplant.* 2012; 26(4):529-31. doi: 10.1111/j.1399-0012.2011.01571.
40. Coentrão LA, Araújo CS, Ribeiro CA, Dias CC, Pestana MJ. Cost analysis of hemodialysis and peritoneal dialysis access in incident dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2013; 33(6):662-70. doi: 10.3747/pdi.2011.00309.
41. Lamas J, Alonso M, Saavedra J, García-Trío G, Rionda M, Ameijeiras M. Costs of chronic dialysis in a public hospital: myths and realities. *Nefrologia.* 2001; 21(3):283-94.
42. Karopadi AN, Mason G, Rettore E, Ronco C. Cost of peritoneal dialysis and haemodialysis across the world. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28(10):2553-69. doi: 10.1093/ndt/gft214.
43. Kirby L , Vale G. Dialysis for end-stage disease. Determining a cost-effective approach. *Int J Technol Assess Care.* 2001; 17(2): 181-9. doi: 10.1017/s0266462300105045.
44. Liu FX, Treharne C, Culleton B, Crowe L, Arici M. The financial impact of increasing home-based high dose haemodialysis and peritoneal dialysis. *BMC Nephrol.* 2014;15:161. doi: 10.1186/1471-2369-15-161.
45. Treharne C, Liu FX, Arici M, Crowe L, Farooqui U. Peritoneal dialysis and in-centre haemodialysis: a cost-utility analysis from a UK payer perspective. *Appl Health Econ Health Policy.* 2014; 12(4):409-20. doi: 10.1007/s40258-014-0108-7
46. Li B, Cairns JA, Fotheringham J, Tomson CR, Forsythe JL, Watson C et al. Understanding costs of care for patients on renal replacement therapy: looking beyond fixed tariffs. *Nephrol Dial Transplant.* 2015; 30(10):1726-34. doi: 10.1093/ndt/gfv224
47. Salonen T, Reina T, Oksa H, Sintonen H, Pasternack A. Cost analysis of renal replacement therapies in Finland. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42(6):1228-38. doi: 10.1053/ajkd.2003.08.024.
48. Sennfalt K, Magnusson M, Carlsson P. Comparison of hemodialysis and peritoneal dialysis-a cost-utility analysis. *Perit Dial Int.* 2002; 22(1):39-47.
49. Johnson DW, Vincent K, Blizzard S, Rumpsfeld M, Just P. Cost savings from peritoneal dialysis therapy time extension using icodextrin. *Adv perit Dial.* 2003; 19:81-5.
50. Obiagwu PN, Abdu A. Peritoneal dialysis vs. Haemodialysis in the management of paediatric acute kidney injury in Kano, Nigeria: a cost analysis. *Trop med Int health.* 2015; 20(1)2-7. doi: 10.1111/tmi.12409.
51. Atapour A, Eshaghian A, Taheri D, Dolatkah S. Hemodialysis versus peritoneal dialysis, which is cost-effective? *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2015; 26(5):926-5. doi: 10.4103/1319-2442.164578
52. Roter RC. The cost barrier to renal replacement therapy and peritoneal dialysis in the developing world. *Perit Dial Int.* 2011; 21(3):314-317.

53. Cortés-Sanabria L, Rodríguez-Arreola BE, Ortiz-Juárez VR, Soto-Molina H, Pazarín-Villaseñor L, Martínez-Ramírez HR et al. Comparison of direct medical costs between automated and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2013; 33(6):679-86. doi: 10.3747/pdi.2011.00274.
54. Pacheco A, Saffie A, Torres R, Tortella C, Llanos C, Vargas D et al. Cost/Utility study of peritoneal dialysis and hemodialysis in Chile. *Perit Dial Int.* 2007; 27(3):359-63.
55. Sancho LG, Dain S. Cost-effectiveness analysis of renal replacement therapies: how should we desing reserch on these interventions in Brazil? *Cad Saúde Publica.* 2018; 24(6):1279-90. doi:10.1590/s0102-311x2008000600009
56. Abreu MM, Walker DR, Sesso RC, Ferraz MB. A cost evaluation of peritoneal dialysis and hemodialysis in the treatment of end-stage renal disease in São Paulo, Brazil. *Perit Dial Int.* 2013; 33(3):304-15. doi: 10.3747/pdi.2011.00138.
57. Cherchiglia ML, Gomes IC, Alvares J, Guerra Júnior A, Acúrcio Fde A, Andrade EI et al. Determinants of expenditures on dialysis in the Unified National Health System, Brazil, 2000 to 2004. *Cad Saude Publica.* 2010; 26(8): 1627-41. doi: 10.1590/s0102-311x2010000800016.
58. Gouveia DSES, Bignelli NO , Hokazono SR , Danucaloveu , Siemens TA , Meyer F et al. Analysis of economic impact between the modality of renal replacement therapy. *J Bras Nefrol.* 2017; 39(2):162-71. doi: 10.5935/0101-2800.20170019.
59. Dratwa M. Costs of home assistance for peritoneal dialysis: results of a European survey. *Kidney Int Suppl.* 2008; (108):S72-5. doi: 10.1038/sj.ki.5002605.
60. Youssouf S, O'Donoghue D. Quality versus costs: a false paradigm. *Perit Dial Int.* 2014; 34(7):692-4. doi: 10.3747/pdi.2014.00220.
61. Buxton MJ, West RR. Cost-benefit analysis of long-term haemodialysis for chronic renal failure. *Br Med J.* 1975 ; 2(5967):376-9. doi:10.1136/bmj.2.5967.376.
62. Rose W, Grossöhlichen A. Dialysis costs. Wasrd-integrated dialysis. *Z Urol Nephrol.* 1979; 72(1):31-5.
63. Roberts SD, Maxwell DR, Gross TL. Cost-effective care of end-stage renal disease: a billion dolar question. *Ann Intern Med.* 1980; 92(2 pt 1):243-8. doi: 10.7326/0003-4819-92-2-243.
64. Ruchlin HS. The public cost of kidney disease. *Soc Work Health Care.* 1984; 9(4):1-9. doi: 10.1300/J010v09n04_01.
65. Shih YC, Guo A, Just PM, Mujais S. Imapct of initial dialysis modality and modality switxhes on medicare expenditures of end-stage renal disease patients. *Kidney Int.* 2005; 68(1):319-29. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00413.x.
66. Baboolal K, McEwan P, Sondhi S, Spiewanowski P, Wechowski J, Wilson K. The cost of renal dialysis in a UK setting-a multicentre study. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23(6):1982-9. doi: 10.1093/ndt/gfm870.
67. Liu FX, Treharne C, Arici M, Culleton B. Hight dose demodialysis versus conventional in center hemodialysis: a cost-utilitary analysis from a UK payer perspective. *Value health.* 2015; 18(1):17-24. doi:10.1016/j.jval.2014010.002.
68. Liu FX, Walton SM, Leipold R, Isbell D, Golper TA. Financial implications to Medicare from changing the dialysis modality mix under the bundled prospective payment system. *Perit Dial Int.* 2014; 34(7):749-57. doi: 10.3747/pdi.2013.00305
69. Yang F, Lau T, Luo N. Cost-effectiveness of haemodialysis and peritoneal dialysis for patients with end-stage renal disease in Singapore. *Nephrology.* 2016; 21(8):669-77. doi: 10.1111/nep.12668.
70. Chang YT, Hwang JS, Hung SY, Tsai MS, Wu JL, Sung JM et al. Cost-effectiveness of hemodialysis and peritoneal dialysis: a national cohort study with 14 years follow-up and matched for comorbidities and propensity score. *Sci Rep.* 2016; 27(6):30266. doi: 10.1038/srep30266.
71. McFarlane PA, Pierratos A, Redelmeier DA. Cost savings of home nocturnal versus conventional in -center hemodialysis. *Kidney Int.* 62(2):2216-22. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00678.x 10.1046/j.1523-1755.2002.00678.x.
72. Mowatt G, Vale L, Perez J, Wyness L, Fraser C, MacLeod A et al. Systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness, and economic evaluation, of home versus hospital or satellite unit haemodialysis for people with ens-stage renal failure. *Health Technol Assess.* 2003; 7(2):1-174.
73. Ploth DW, Shepp PH, Counts C, Hutchison F. Prospective analysis of global costs for maintenance of patients with ESRD. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42(1):12-21. doi: 10.1016/s0272-6386(03)00404-9.
74. Gonzalez-Perez JG, Vale G, Stearns SC, Wordsworth S. Hemodialysis for end-stage renal disease: a cost-effectiveness analysis of treatment-options. *Int Technol Assess Health Care.* 2005; 21(1):32-9. doi: 10.1017/s026646230505004x.
75. Grun RP, Constantinovici N, Normand C, Lamping DL. Costs of dialysis for elderly people in the UK. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18(10):2122-7. doi: 10.1093/ndt/gfg354.
76. Chen B, Fan VY, Chou YJ, Kuo CC. Costs of care at the end of life among elderly patients with chronic kidney disease: patterns and predictors in a nation wide cohort study. *BMC Nephrol.* 2017; 18(1):36. doi: 10.1186/s12882-017-0456-2.
77. Grima DT, Bernard LM, Dunn ES, McFarlane PA, Mendels-

- sohn DC. Cost-effectiveness analysis of therapies for chronic kidney disease patients on dialysis: a case for excluding dialysis costs. *Pharmacoeconomics*. 2012; 30(11):981-9. doi: 10.2165/11599390-000000000-00000.
78. Takura T. Cost-effectiveness of hemodialysis in Japan. *Contrib Nephrol*. 2015; 185:124-31. doi: 10.1159/000380976
 79. Reilly R, Evans K, Gomersall J, Gorham G, Peters MD, Warren S. Effectiveness, cost effectiveness, acceptability and implementation barriers/enablers of chronic kidney disease management programs for Indigenous people in Australia, New Zealand and Canada: a systematic review of mixed evidence. *BMC Health Serv Res*. 2016; 6;16:119. doi: 10.1186/s12913-016-1363-0.
 80. Gorham G, Howard K, Togni S, Lawton P, Hughes J, Majoni SW et al. Economic and quality of care evaluation of dialysis service models in remote Australia: a protocol for a mixed methods study. *BMC Health Serv Res*. 2017; 17(1):320. doi: 10.1186/s12913-017-2273-5.
 81. Erek E, Sever MS, Akoglu E, Sariyar H, Bozfakioglu S, Apaydin S et al. Cost of renal replacement therapy in Turkey. *Nephrology*. 2004; 9(1):33-8.
 82. Kleijn R, Uyl-de Groot C, Hagen C, Diepenbroek A, Pasker-de Jong P, Ter Wee P. Differences in care burden of patients undergoing dialysis in different centres in the Netherlands. *J Ren Care*. 2017; 43(2):98-107. doi: 10.1111/jorc.12193.
 83. Parra E, Arenas MD, Alonso M, Martínez MF, Gamen A, Aguarón J et al. Assessing value-based health care delivery for haemodialysis. *J Eval Clin Pract*. 2017; 23(3):477-85. doi: 10.1111/jep.12483.
 84. Wordsworth S, Ludbrook A. Comparing costing results in across country economic evaluations: the use of technology specific purchasing power parities. *Health Econ*. 2005; 14(1):93-9. doi: 10.1002/hec.913.
 85. Hirth RA. The organization and financing of kidney dialysis and transplant care in the United States of America. *Int J Health Care Finance Econ*. 2007; 7(4):301-18. doi: 10.1007/s10754-007-9019-6.
 86. Turenne M, Baker R, Pearson J, Cogan C, Mukhopadhyay P, Cope E. Payment Reform and health disparities: changes in dialysis modality under the new Medicare dialysis payment system. *Health Serv Res*. 2018; 53(3):1430-57. doi: 10.1111/1475-6773.12713.
 87. Lee CP, Zenios SA, Chertow GM. Cost-effectiveness of frequent in-center hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2008; 19(9):1792-7. doi: 10.1681/ASN.2008010001.
 88. Icks A, Haastert B, Gandjour A, Chernyak N, Rathmann W, Giani G et al. Costs of dialysis - a regional population-based analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25(5):1647-52. doi: 10.1093/ndt/gfp672.
 89. Parra Moncasi E, Arenas Jiménez MD, Alonso M, Martínez MF, Gámen Pardo A, Rebollo P et al. Multicentre study of haemodialysis costs. *Nefrología*. 2011; 31(3):299-307. doi: 10.3265/Nefrología.pre2011.Apr.10813.
 90. Bavanandan S, Ahmad G, Teo AH, Chen L, Liu FX. Budget Impact analysis of peritoneal dialysis versus conventional In-center hemodialysis in Malásia. *Value Health Reg Issues*. 2016; 9:8-14. doi: 10.1016/j.vhri.2015.06.003
 91. Khoe LC, Kristin E, Masytoh LS, Herlinawaty E, Weraingyong P et al. Economic evaluation of policy options for dialysis in end-stage renal disease patients under the universal health coverage in Indonesia. *PLoS One*. 2017; 12(5):e0177436. doi: 10.1371/journal.pone.0177436.
 92. Upadhayay A, Susantitaphong, Jaber BL. Ultrapure versus standard dialysate: a cost-benefit analysis. *Semin Dial*. 2017; 30(5):398-402. doi:10.1111/sdi.12618.
 93. Komenda P, Copland M, Makwana J, Djurdjev O, Sood MM, Levin A. The cost of starting and maintaining a large home hemodialysis program. *Kidney Int*. 2010; 77(11):1039-45. doi: 10.1038/ki.2010.37.
 94. Kronborg C, Kjær T, Bech M. Cost analysis of establishing dialysis facilities for the treatment of chronic renal failure in Greenland. *Int J Circumpolar Health*. 2010; 69(5):470-9. doi: 10.3402/ijch.v69i5.17687.
 95. Mahdavi-Mazdeh M, Zamani M, Zamyadi M, Rajolani H, Tajbakhsh K, Heidary Rouchi A et al. Hemodialysis cost in Tehran, Iran. *Hemodial Int*. 2008; 12(4):492-8. doi: 10.1111/j.1542-4758.2008.00313.x.
 96. Arefzadeh A, Lessanpezeski M, Seifi S. The costs of hemodialysis in Iran. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2009; 20(2):307-11.
 97. AL Saran K, Sabry A. The cost of hemodialysis in a large hemodialysis center. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2012; 23(1):78-82.
 98. Durán-Arenas L, Avila-Palomares PD, Zendejas-Villanueva R, Vargas-Ruiz MM, Tirado-Gómez LL, López-Cervantes M. Direct cost analysis of hemodialysis units. *Salud Publica Mex*. 2011; 53(4):516-24.
 99. Cleemput I, Laet C. Analysis of the costs of dialysis and the effects of an incentive mechanism for low-cost dialysis modalities. *Health Policy*. 2013; 110(2-3):172-9. doi: 10.1016/j.healthpol.2013.03.001.
 100. Naoum P, Topkaroglou I, Kitsonis D, Skroumpelos A, Athanasakis K, Iatrou C et al. Cost calculation during "dire Straits": a cost-of-illness analysis of regular hemodialysis for end-stage renal disease in Greece. *Int J Artif Organs*. 2016; 39(2):87-9. doi: 10.5301/ijao.5000477
 101. Ahlawat R, Tiwari P, D'Cruz S. Direct cost for treating chronic kidney disease at an outpatient setting of a ter-

- tiary hospital: evidence from a cross-sectional study. *Value Health Reg Issues*. 2017;12:36-40. doi: 10.1016/j.vhri.2016.10.003.
102. KouKou MG, Smyrniotis VE, Arkadopoulou NF, Grapsa EI. Pd vs HD in post-economic crisis Greece-differences in patient characteristics and estimation of therapy cost. *Perit Dial Int*. 2017; 37(5):568-73. doi: 10.3747/pdi.2016.00292.
 103. Lee J, Lee JP, Park JI, Hwang JH, Jang HM, Choi JY et al. Early nephrology referral reduces the economic costs among patients who start renal replacement therapy: a prospective cohort study in Korea. *Plos one*. 2014; 9(6):e99460. doi: 10.1371/journal.pone.0099460.
 104. Klarenbach SW, Tonelli M, Chui B, Manns BJ. Economic evaluation of dialysis therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2014; 10(11):644-52. doi: 10.1038/nrneph.2014.145.
 105. Wang T, Abraham L, Akiba T, Blake P, Gokal R, Kim MJ et al. Peritoneal dialysis in Asia in the 21st century: perspectives on and obstacles to peritoneal dialysis therapy in Asian countries. *Perit Dial Int*. 2002; 22(2):243-8.
 106. Mushi L, Marschall P, Fleßa S. The cost of dialysis in low and middle-income countries: a systematic review. *BMC Health Serv Res*. 2015; 15:506. doi: 10.1186/s12913-015-1166-8.
 107. Al-Shdaifat EA, Manaf MR. The economic burden of hemodialysis in Jordan. *Indian J Med Sci*. 2013; 67(5-6):103-16. doi: 10.4103/0019-5359.122734.
 108. Gregory MC. Cost-effective dialysis for the developing world. *Ethn Dis*. 2009; 19(suppl 1):65-7.
 109. Takemoto Y, Naganuma T. The economic issues of hemodialysis therapy within the Japanese health care system. *Contrib Nephrol*. 2017; 189:257-261. doi:10.1159/000450819
 110. Takura T, Kawanishi H, Minakuchi J, Nagake Y, Takahashi S. Cost-effectiveness analysis of on-line hemodiafiltration in Japan. *Blood Purif*. 2013; 35(1):85-9. doi: 10.1159/000346358.
 111. Mazairac AH, Blankestijn PJ, Grooteman MP, Penne EL, Van Weerd NC, Hoedt CH et al. The cost-utility of haemodiafiltration versus haemodialysis in the convective transport study. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28(7):1865-73. doi: 10.1093/ndt/gft045.
 112. Laplante S, Liu FX, Culleton B, Bernardo A, King D, Hudson P. The cost effectiveness of high-dose versus conventional haemodialysis: a systematic review. *Appl Health Econ Health Policy*. 2016; 14(2):185-93. doi: 10.1007/s40258-015-0212-3.
 113. Beby AT, Cornelis T, Zinck R, Liu FX. Cost-effectiveness of high dose hemodialysis in comparison to conventional in-center hemodialysis in the Netherlands. *Adv Ther*. 2016; 33(11):2032-48. doi: 10.1007/s12325-016-0408-4.
 114. Tediosi F, Bertolini G, Parazzini F, Mecca G, Garattini L. Costs analysis of dialysis modalities in Italy. *Health Serv Manage Res*. 2001; 14(1):9-17. doi: 10.1177/095148480101400102.
 115. Zambrowski JJ. Cost of dialysis in France. *Nephrol Ther*. 2016; 12(Suppl 1):95-7. doi: 10.1016/j.nephro.2016.02.002.
 116. Ferguson TW, Tangri N, Rigatto C, Komenda P. Cost-effective treatment modalities for reducing morbidity associated with chronic kidney disease. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2015; 15(2):243-52. doi: 10.1586/14737167.2015.1012069.
 117. Younis M, Jabr S, Al-Khatib A, Forgione D, Hartmann M, Kisa A. A cost analysis of kidney replacement therapy options Palestine. *Inquiry*. 2015; 52:1-8. doi: 10.1177/0046958015573494.
 118. Eriksson JK, Neovius M, Jacobson SH, Elinder CG, Hylander B. Healthcare costs in chronic kidney disease and renal replacement therapy: a population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open*. 2016; 6(10):e012062. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012062
 119. Kim SH, Jo MW, Go DS, Ryu DR, Parque J. Economic burden of chronic kidney disease in Korea using national sample cohort. *J Nephrol*. 2017; 30(6):787-93. doi: 10.1007/s40620-017-0380-3
 120. Damien P, Lanham HJ, Parthasarathy M, Shah NL. Assessing key cost drivers associated with caring for chronic kidney disease patients. *BMC Health Serv Res*. 2016; 16(1):690. doi: 10.1186/s12913-016-1922-4
 121. Vaccaro CM, Sopranzi F. A comparison between the costs of dialysis treatment in Marche Region, Italy: Macerata and Tolentino hospitals. *Ann Ist Super Sanita*. 2017; 53(4):344-9. doi: 10.4415/ANN_17_04_12
 122. Ferraresi H, Nazha H, Vigotti FN, Pereno A, Di Giorgio L, Gatti R et al. Ecodialysis: first strategies to limit damages and reduce costs. *G Ital Nefrol*. 2014; 31(5):1-6.
 123. Menezes FG, Barreto DV, Abreu RM, Roveda F, Pecoits Filho RF. Overview of hemodialysis treatment funded by the Brazilian Unified Health System: An economic perspective. *J Bras Nefrol*. 2015; 37(3):367-78. doi: 10.5935/0101-2800.20150057
 124. Lima AF. Direct cost of monitoring conventional hemodialysis conducted by nursing professionals. *Rev Bras Enferm*. 2017; 70(2):357-63. doi: 10.1590/0034-7167-2016-0447
 125. Gonçalves GMR, Silva EN. Cost of chronic kidney disease attributable to diabetes from the perspective of the Brazilian Unified Health System. *Plos One*. 2018; 13(10):1-15. doi:10.1371/journal.pone.0203992

Henrique Couto Teixeira¹
Lavínia da Silva Dias¹
Tauane Larissa Menão¹
Erick Esteves de Oliveira¹

¹ Departamento de Parasitologia, Microbiologia e Imunologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Juiz de Fora, Brasil.

RESUMO

Uma nova era no tratamento do câncer está surgindo com o uso de anticorpos capazes de inibir pontos de bloqueio do sistema imunológico, chamados de “inibidores de checkpoint”. Um novo conceito de “balas mágicas”, que no início do século passado foram imaginadas por Paul Ehrlich como capazes de atuar diretamente na destruição de alvos tumorais, é representado agora por anticorpos direcionadas contra moléculas que bloqueiam a atividade antitumoral do sistema imunológico, como o antígeno-4 de linfócito T citotóxico (CTLA-4) e a proteína-1 de morte celular programada (PD-1). Essas novas imunoterapias vêm revolucionando a forma de tratar diferentes tipos de câncer. Nesta revisão selecionamos estudos sobre CTLA-4 e PD-1, seus ligantes em células apresentadoras de antígenos, assim como destacamos a importância da descoberta de antígenos tumorais e o papel do sistema imunológico na imunovigilância tumoral. Nesse estudo são discutidos aspectos relacionados aos efeitos de imunoterapias baseadas no uso de anticorpos monoclonais anti-CTLA-4 e anti-PD-1/ PD-L1, como o risco de serem estimuladas respostas direcionadas a tecidos saudáveis e outros efeitos adversos, bem como o uso de terapias combinadas que podem contribuir para melhorar a eficiência do tratamento do câncer.

Palavras-chaves: Anticorpos; Câncer; Imunoterapia; Linfócitos T; Imunomodulação.

ABSTRACT

A new era in cancer treatment is emerging with the use of antibodies directed against immune checkpoint proteins, known as “checkpoint inhibitors”. A novel concept of “magic bullets”, conceived by Paul Ehrlich at the beginning of the last century, as being capable of acting directly on the destruction of tumor targets, is now represented by antibodies directed against molecules which block the antitumor activity of the immune system, such as Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4 (CTLA-4) and Programmed Cell Death Protein-1 (PD-1). These new immunotherapies have revolutionized the treatment of different cancer types. Studies on CTLA-4, PD-1, and their ligands in antigen presenting cells are discussed in this review. The importance of tumor antigen discovery and the role of the immune system in immune surveillance of tumors were highlighted. Also in the present study, aspects related to the effects of immunotherapies based on the use of anti-CTLA-4 and anti-PD-1/ PD-L1 monoclonal antibodies are described, such as the risk of stimulating responses to normal tissues and other adverse effects, as well as the use of combination therapies which can improve the efficacy of cancer treatment.

Key-words: Antibodies; Cancer; Immunotherapy; T-Lymphocytes; Immunomodulation.

✉ **Henrique C. Teixeira**

Centro de Tecnologia Celular e Imunologia Aplicada (IMUNOCET), ICB, UFJF, Juiz de Fora, Minas Gerais
CEP: 36036-900
✉ henrique.teixeira@ufjf.edu.br

Submetido: 22/10/2019

Aceito: 22/10/2019



INTRODUÇÃO

O câncer é o segundo maior responsável por mortes no mundo, tendo levado a óbito 9,6 milhões de pessoas no ano de 2018. Nesse sentido, o desenvolvimento de formas mais eficazes de tratamento é um dos maiores desafios para frear o avanço da doença.¹ Na última década, novas terapias vêm sendo direcionadas para a identificação e reversão de mecanismos de escape tumoral, visando normalizar a capacidade antitumoral do sistema imunológico. Terapias voltadas para a modulação da resposta imune no microambiente tumoral têm apresentado maior eficiência e menores efeitos adversos, em comparação a terapias convencionais voltadas para a estimulação sistêmica de mecanismos de resposta imune.²

Laureados em 2018 com o prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia, os pesquisadores James P. Allison e Tasuku Honjo, contribuíram para o estabelecimento de um princípio inteiramente novo para a terapia do câncer. Allison et al³ da Universidade do Texas (EUA), mostraram que o antígeno-4 de linfócito T citotóxico (Cytotoxic T-lymphocyte Antigen-4 / CTLA-4), também denominado CD152, que regula negativamente a ativação de células do sistema imunológico, estava envolvido no crescimento de certos tumores. Foi possível, então, inibir a atividade do CTLA-4, fazendo uso de anticorpos bloqueadores anti-CTLA-4, favorecendo assim o restabelecimento da capacidade de combate ao tumor pelas células do sistema imunológico.³

Em paralelo, o Dr. Honjo e seu grupo da Universidade de Kioto, Japão, demonstraram que outra proteína presente nas células do sistema imunológico, a proteína-1 de morte celular programada (PD-1/programmed cell death protein-1), também atuava, mas apresentava um mecanismo diferente, fazendo bloqueio direto da ativação de linfócitos T, células chave na atividade protetora do sistema imunológico.⁴

A partir desses estudos foram desenvolvidas novas abordagens para o tratamento de pacientes portadores de câncer. Terapias baseadas na inibição do CTLA-4, PD-1 e de ligantes da molécula PD-1, têm se mostrado surpreendentemente eficazes na luta contra o câncer. Essas novas e inspiradoras descobertas se tornaram um novo marco na terapia contra o câncer, abrindo novas perspectivas de pesquisa e caminhos para tratamentos inovadores que estão revolucionando o combate ao câncer.

Nesse contexto, o objetivo do presente estudo de revisão foi discutir a importância do sistema imune na vigilância contra tumores, bem como os mecanismos imunológicos aplicados no tratamento do câncer, em especial o uso de moléculas inibidoras dos pontos de bloqueio do sistema imunológico, denominados de inibidores de checkpoint.

REVISÃO DE LITERATURA

O sistema imunológico está diretamente envolvido em diversas situações clínicas, incluindo doenças infecciosas, rejeição de transplantes, reações alérgicas, respostas inflamatórias e autoimunes, e, com destaque nos dias atuais, no reconhecimento e eliminação de tumores. O conceito de vigilância e eliminação de tumores primários pelo sistema imune foi inicialmente sugerido por Paul Ehrlich, médico e renomado imunologista alemão, ganhador do Prêmio Nobel de Medicina em 1908, todavia, à época não foi possível testar esta teoria. Com os avanços da imunologia, o conceito de vigilância imunológica foi restabelecido,⁵ sendo sugerido que o sistema imunológico seria capaz de reconhecer proteínas específicas, denominadas de neo-antígenos, expressos em células tumorais, e que esse reconhecimento levaria à eliminação de células tumorais e à manutenção da homeostase tecidual no organismo.^{6,7}

Não obstante, diversos tumores se desenvolvem em indivíduos imunocompetentes, o que desperta um questionamento a respeito do funcionamento e eficiência da imunidade antitumoral, indicando que as células cancerígenas podem, por vezes, escapar da vigilância e do combate executado por respostas imunológicas envolvendo células do sistema imunológico, em especial, escapar dos linfócitos T.⁸

Enquanto que os linfócitos B são responsáveis pela produção de anticorpos e desenvolvimento de imunidade humoral, diferentes populações de células T atuam como células efetoras e reguladoras da imunidade celular. As células T amadurecem no timo e lá passam a expressar seu receptor para antígeno, denominado receptor da célula T ou TCR (T-cell receptor). No timo, os linfócitos T se diferenciam em duas principais populações: as células T auxiliaadoras ou T helper (Th), também chamadas de células T CD4 positivas, e as células T citotóxicas (Tc) ou células T CD8+. As células T só reconhecem antígenos proteicos apresentados por moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC – Major Histocompatibility Complex). Peptídeos processados em fagolisossomos de células dendríticas, macrófagos e linfócitos B são apresentados às células T CD4+ via MHC do tipo II (MHC-II). Já as células T CD8+ reconhecem peptídeos de origem citoplasmática apresentados via MHC-I, em especial, proteínas virais e antígenos tumorais.⁹

A ativação das células T é de fundamental importância na proteção contra agentes infecciosos e tumores. O processo de ativação dos linfócitos T envolve etapas distintas. Inicialmente, é necessário o contato entre células apresentadoras de antígeno (APCs) e os linfócitos T. Para isso, receptores para antígeno (TCR) e moléculas acessórias ou co-estimuladoras, expressos na membrana de células T, interagem com seus ligantes

nas APCs. Essa fase, denominada de fase cognitiva da ativação dos LT, desencadeia sinais para o interior da célula T capazes de estimular a produção de citocinas. Citocinas, como a interleucina-2 (IL-2), são mediadores proteicos envolvidos em diversas respostas imunológicas e inflamatórias, podendo promover a multiplicação celular que leva a expansão de clones de células T efectoras e produção de células de vida longa ou células de memória, gerando imunidade. Curiosamente, a IL-2 está envolvida na ativação de células T reguladoras (Treg) que atuam suprimindo a ativação da resposta imune, favorecendo a volta à homeostase. Isso demonstra que a ativação da resposta imune precisa de controles ou “freios”, pois o excesso de células T ativadas causa um desequilíbrio que precisa ser contido para o retorno à homeostase. Nesse contexto, pontos de bloqueio, denominados como proteínas de “checkpoint” como as moléculas CTLA-4 e PD-1, expressas nas células T ativadas se apresentam como importantes reguladores da ativação dos linfócitos.¹⁰ Ligantes para proteínas de checkpoint podem ser expressos em diferentes células, incluindo as células apresentadoras de antígenos e células tumorais. A expressão de proteínas de checkpoint e seus ligantes nas células tumorais é visto como importante mecanismo de escape, capaz de frear a resposta das células T anti-tumor, favorecendo assim a progressão tumoral.

Antígenos tumorais e seu reconhecimento pelo sistema imune

Apesar da hipótese de que o sistema imune poderia exercer uma ação protetora contra o desenvolvimento de células tumorais ser tão antiga quanto os primórdios da imunologia, foi apenas com a descoberta de antígenos tumorais que esse conceito ganhou força. As primeiras evidências vieram de experimentos mostrando que animais imunizados com certo tipo de tumor induzido quimicamente, se tornavam capazes de destruir esse mesmo tumor em contatos subsequentes, indicando uma especificidade de resposta e desenvolvimento de memória imunológica.¹¹ Essa capacidade de reconhecer e reagir contra antígenos tumorais foi também detectada frente a tumores induzidos por vírus e por células tumorais irradiadas.¹² Com o desenvolvimento de técnicas de biologia celular e molecular envolvendo clonagem e uso de bibliotecas gênicas, foi possível fazer a identificação de genes que codificavam antígenos tumorais específicos, como o antígeno de melanoma família A,1 (conhecido como MAGEA1). Antígenos tumorais como o MAGEA1 não são expressos em células normais, exceto e algumas situações como em células trofoblásticas. Além disso, células T de pacientes com melanoma, capazes de reagir especificamente com antígenos tumorais, foram isoladas, comprovando a reatividade do sistema imune frente a tumores.¹² Basicamente, três tipos de antígenos

tumorais podem ser reconhecidos pelo sistema imune: (i) antígenos virais, como proteínas do papilomavirus; (ii) antígenos gerados por mutações ou rearranjo gênico, como o p53; e (iii) antígenos derivados da ativação de genes que nas células normais são inativos, como os da família MAGE (antígeno associado ao melanoma) podendo, este último, estar relacionado a um mecanismo de desmetilação de seus promotores, processo epigenético que favorece a transcrição gênica.¹³ Além desses três mecanismos, uma superexpressão de certas proteínas em células tumorais pode também resultar numa maior reatividade e/ou resposta de linfócitos T específicos, como observado para o receptor de fator de crescimento ERBB2 em certos carcinomas (tabela 1).¹⁴

A hipótese da edição de tumores

No início dos anos 2000, surgiu a hipótese de que o sistema imune não somente protege o organismo contra a formação de tumores, mas também modula a imunogenicidade dos tumores, podendo assim combater ou favorecer o crescimento tumoral.¹¹ Esse processo foi denominado de imunedição e envolve três fases: (i) eliminação, (ii) equilíbrio e (iii) escape. Na fase de eliminação, o sistema imune, envolvendo citocinas e células da imunidade inata e adquirida, é capaz de reconhecer e eliminar as células tumorais, podendo tudo ocorrer de forma assintomática. Na fase de equilíbrio, considerada a mais longa, células tumorais residuais podem permanecer em um estado de dormência, tendo o sistema imune uma eficiente capacidade de controlar o crescimento tumoral. Na fase de escape, as células tumorais que desenvolveram mecanismos de burlar o sistema imunológico passam a apresentar um crescimento acelerado e aparece um quadro sintomático. Esse escape tumoral pode ocorrer devido a diferentes mecanismos como deficiente apresentação de antígenos tumorais, baixa expressão de MHC, modulação da apoptose (morte celular programada), produção de moléculas supressoras como IL-10, TGF- β (Transforming Growth Factor- β), expressão de IDO (Indoleamine 2,3-dioxygenase), ativação de células T reguladoras (Treg) e células supressoras de origem mielóide (MDSCs), e, com destaque neste estudo, uma maior expressão de moléculas co-estimuladoras supressoras como o CTLA-4, PD-1 e PD-L1/PD-L2.^{10,15} Sanmamed e Chen descreveram que terapias antitumorais baseadas no bloqueio de mecanismos de evasão das células tumorais tem mostrado maior eficiência no tratamento do câncer. Essa nova estratégia de combate aos tumores ganhou força na última década e foi denominada de estratégia de “normalização imunológica”,² pois se baseia em recuperar ou desbloquear a capacidade de resposta imune contra os tumores. Esse novo método de tratamento se mostrou eficiente e tem apresentado menor incidência de efeitos adversos. Assim, essa nova estratégia se apresenta

Tabela 1: Tipos de antígenos tumorais.

Antígeno	Exemplos ¹³
Antígenos virais	Proteínas E6 e E7 do papilomavírus; proteínas EBNA em linfomas por EBV; proteínas do HHV-8 em tumores vasculares
Antígenos gerados por mutações ou rearranjo gênico	Proteína p53 mutada; mutações em RAS; produto de p210 de rearranjos de Bcr/Abl (CML)
Antígenos derivados da ativação de genes que nas células normais são inativos	MAGE; BAGE; GAGE; SSX2
Superexpressão de certas proteínas em células tumorais	EGFR-2; tirosinase, gp100 e MART

EGFR-2= receptor de fator de crescimento epidérmico

como uma alternativa às imunoterapias tradicionais baseadas na amplificação de mecanismos de resposta imune antitumoral, como a imunoterapia passiva e os métodos de ativação/amplificação de mecanismos efetores de resposta imune. São exemplos de imunoterapia passiva o uso de anticorpos monoclonais, como o anticorpo monoclonal (mAb) anti-CD20 no tratamento de linfoma de célula B, e mAb Her2/neu para tratar câncer de pulmão. São exemplos de terapias de ativação/amplificação: (i) o uso de vacinas com peptídeos tumorais ou com células dendríticas, visando uma melhor apresentação de antígenos tumorais; (ii) o uso de citocinas como IL-2 e interferons ou o uso de agonistas para receptores do tipo Toll (TLR – Toll-like receptors); e, (iii) o uso de terapia celular adotiva, aumentando *in vitro* a ativação e expansão de células T específicas contra antígenos tumorais, e posteriormente reinfundindo essas células nos pacientes. Vale ressaltar que a ativação ampla da resposta imune pode favorecer o combate às células tumorais, mas, por outro lado, levando o sistema imunológico a um nível supra-fisiológico, pode também aumentar a incidência e a gravidade dos efeitos adversos/colaterais.²

Desta forma, tem sido aceito que a ativação sistêmica da resposta imune contra tumores não necessariamente resulta na regressão do câncer, especialmente no tratamento de tumores sólidos.¹⁶ Assim, diversos tipos de tumores conseguem modular a resposta imune a nível de seu microambiente, apresentando eficientes mecanismos de escape, e isto estimulou o desenvolvimento de novas estratégias de combate aos tumores.

O papel do CTLA-4 e do PD-1 na regulação da resposta imunológica

O CTLA 4 (CD152) é uma proteína expressa na superfície de células T ativadas após o engajamento de seu TCR. Sendo homólogo à proteína co-estimuladora CD28, o CTLA-4 se liga competitivamente e com maior afinidade às moléculas B7-1 (CD80) e B7-2 (CD86) expressas em células apresentadoras de antígeno (APC), podendo assim regular negativamente a ativação das células T (figura 1).¹⁷ Desta forma, após exposição

prolongada e acentuada a antígenos, células T adquirem um fenótipo de “exaustão” que reduz a disponibilidade do sinal necessário para sua ativação pelas células APC, um processo que usualmente leva à anergia ou inativação funcional das células T.¹⁸

O CTLA-4 minimiza as respostas das células T através de vias intrínsecas e extrínsecas. Eventos intrínsecos incluem a inibição da tradução de proteínas, recrutamento de fosfatases, além de causar a ativação de ligases de ubiquitina, inibição da sinalização do receptor de citocinas, e inibição da formação de microdomínios lipídicos na superfície das células T. Eventos extrínsecos celulares incluem a competição pelo CD28 na ligação aos seus ligantes CD80/86, a remoção de CD80/86 da superfície de células APC, a expressão de IDO, e, em especial, a modulação da função de linfócitos T reguladores (Treg).¹⁹ Camundongos deficientes em CTLA-4 desenvolvem forte e precoce ativação de células T, resultando em respostas inflamatórias que levam à morte em cerca de 3 semanas, ressaltando a importância do CTLA-4 no controle de respostas autoimunes T-dependentes.^{2,20} O tratamento com anticorpos anti-CTLA-4, reconhecido por fazer o desbloqueio dos LT levando a uma melhor atuação dessas células no combate a tumores,³ está frequentemente associado ao desenvolvimento de reações autoimunes, reforçando o envolvimento dessa via no controle de células T auto-reativas (figura 1).

Estudos recentes indicam que as reações autoimunes observadas após o tratamento com anticorpos anti-CTLA-4 são principalmente mediadas pela depleção de células T regulatórias (T reg),²¹ o que contrasta com o conceito de que o tratamento anti-CTLA-4 representa uma modalidade de terapia do tipo inibidor de checkpoint. Assim, o tratamento com anticorpos anti-CTLA-4, por atuar desbloqueando a atividade estimuladora de células APCs, se mostra mais próximo de uma terapia de amplificação sistêmica de mecanismos de resposta imune, o que dificulta compreender a efetiva associação da modulação do CTLA-4 como inibidor de checkpoint imunológico.²

A proteína da morte celular programada-1 (PD-1) é um membro da superfamília CD28 que fornece sinais negativos por interação com seus dois ligantes,

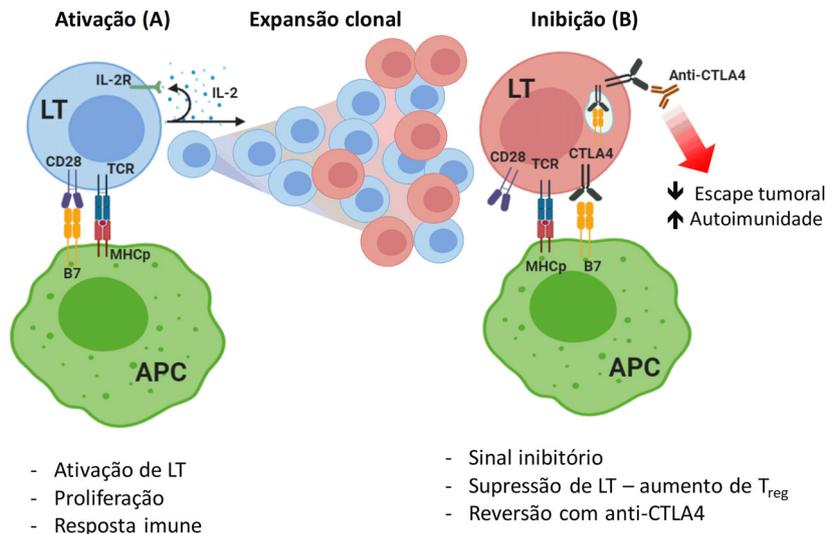


Figura 1: Regulação da ativação dos linfócitos T pela expressão de CTLA-4. A) Numa primeira etapa da ativação dos linfócitos T se observa a ligação do TCR a peptídeos apresentados por células APC via MHC e a interação da molécula co-estimuladora CD28 com seu ligante B7 (C80/C86). Isto estimula a produção de citocinas, como a IL-2, resultando na ativação e proliferação de células T. B) Células T exaustas (vermelho) passam a expressar o receptor inibitório CTLA-4 capaz de se ligar com maior afinidade ao B7 (CD80/CD86) resultando em sinal inibitório/supressão da resposta imune. O uso de anticorpos anti-CTLA-4 pode inibir a atividade supressora do CTLA-4, potencializando a ativação das células T, que assim podem exibir maior atividade antitumoral ou favorecer o desenvolvimento de reações autoimunes.

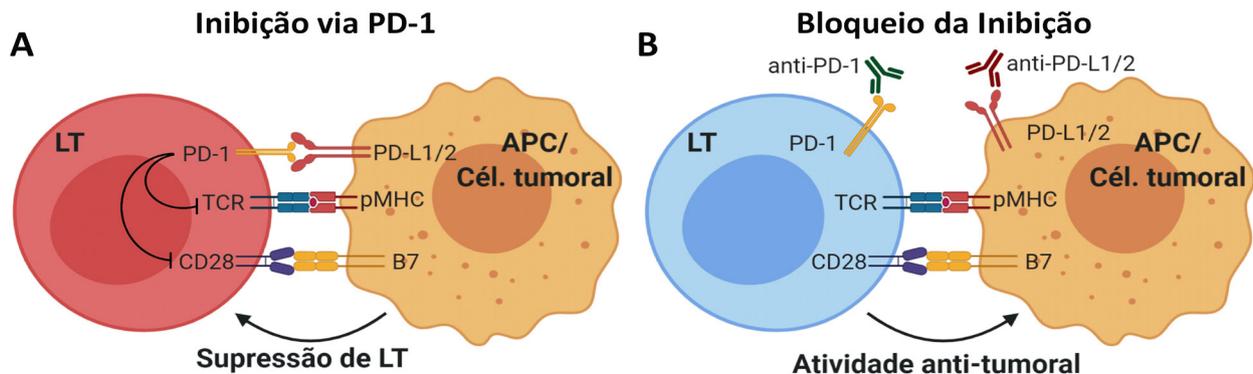


Figura 2: A inibição da ativação dos linfócitos T via PD-1 pode ser revertida com anticorpos anti-PD-1 e/ou anti-PD-L1/2. A) A ligação do PD-1 com seus ligantes PD-L1/PD-L2 presentes em células apresentadoras de antígeno (APC) ou células tumorais causa supressão da ativação dos linfócitos T via inibição de sinais envolvendo o reconhecimento de antígenos pelo TCR e ligação de moléculas co-estimuladoras (CD28, B7). B) O tratamento com anticorpos anti-PD-1 ou anti-PD-L1/2 bloqueia esse mecanismo de inibição favorecendo a atividade anti-tumoral dos linfócitos T. PD-1 = proteína-1 de morte celular programada. TCR = receptor da célula T.

PD-L1 e PD-L2. A PD-1 e seus ligantes são amplamente expressos em diferentes tipos celulares e podem controlar a ativação dos linfócitos T (figura 2). Após a apresentação e reconhecimento contínuo de antígenos tumorais, as células T efetoras específicas contra o tumor aumentam a expressão de PD-1 e secretam IFN-gama, citocina que induz a expressão de B7-H1 (PD-L1) em células tumorais. A interação PD-L1-PD-1 suprime a ativação das células T interrompendo a atividade de células T antitumorais. Essa interrupção da resposta

antitumoral das células T, relacionado a um fenótipo de “exaustão” ou anergia dos linfócitos T, representa uma forma de imunodeficiência local que permite que os tumores escapem da vigilância imunológica.²² O significado biológico da PD-1 e do CTLA-4 sugere um potencial terapêutico da manipulação dessas proteínas contra várias doenças humanas, como, por exemplo, a malária, e, em especial, o câncer.^{23,24}

O impacto do uso de inibidores de checkpoint

no tratamento do câncer

Nos últimos anos, após aprovação por agências reguladoras no Brasil e em outros países, o desenvolvimento de imunoterapias envolvendo a modulação da resposta imune com o uso de anticorpos monoclonais anti-CTLA-4 e anti-PD-1/PD-L1 viabilizou uma nova realidade para pacientes com melanoma, câncer de pulmão e diversas outras neoplasias. Todavia, essa ativação imune, particularmente de linfócitos T, leva ao risco do desenvolvimento de respostas direcionadas a tecidos saudáveis que se manifestam clinicamente como eventos adversos, além disso existem ainda divergências quanto a sua efetividade no tratamento de alguns tipos de câncer. Barry et al²⁵, mostraram que imunoterapias anti-CTLA-4 ou anti-PD-1 proporcionam proteção duradoura aos pacientes, sendo comum, no entanto, que mais de 80% dos pacientes não tenham respostas objetivas a esses tratamentos. Enfu Hui,²⁶ por sua vez, destaca que o benefício durável dessas imunoterapias é observado apenas em uma pequena fração dos pacientes.

O ipilimumabe, anticorpo humanizado que reage especificamente contra o co-receptor inibitório CTLA-4, foi aprovado pela agência federal americana Food and Drug Administration (FDA) em 2014 e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2019, para o tratamento de melanoma metastático. Alguns autores mostraram que, enquanto um pequeno grupo de pacientes com melanoma desenvolve uma resposta objetiva ao tumor (15% a 20%), toxicidades graves (graus 3 a 5) são mais comuns (30%), sugerindo que esse agente ativa mais efetivamente a reatividade de células T em vez de sua atividade específica frente ao tumor.^{2,21} Isso porque, na clínica, os anticorpos anti-CTLA-4 (ipilimumabe) induzem reações auto-imunes frequentes que confirmam a importância dessa via no controle de células T auto-reativas.²⁷ Estudos em modelo murino demonstraram que a perda de CTLA-4 em camundongos leva a um distúrbio linfoproliferativo dramático onde os animais morrem dentro de 3-5 semanas de idade.²⁰ Está em debate se essas reações autoimunes detectadas após o tratamento com ipilimumabe ocorrem devido à perda da função CTLA-4 em células T convencionais, células T reguladoras ou ambas. Dados clínicos ilustram que as reações adversas são mais frequentes que a resposta tumoral, essa provavelmente é a razão pela qual o ipilimumabe foi aprovado para tratar melanoma metastático, mas não demonstrou benefício clínico em outros tipos de tumores nos quais foi testado como terapia de agente único.^{27,28,29}

O tratamento com anti-PD-1 e anti-PD-L1, por sua vez, tem sido notavelmente efetivo na reativação das respostas das células T aos tumores. Migden et al³⁰ estudando o bloqueio com anti-PD-1 (Cemiplimab) em pacientes com carcinoma avançado de células escamosas cutâneas, o segundo câncer de pele mais comum na

população, demonstraram que esse medicamento é capaz de induzir uma resposta bem-sucedida em aproximadamente metade dos pacientes. Além disso, uma resposta profunda e duradoura foi observada no paciente com carcinoma de células escamosas cutâneo metastático. Recentemente, a ANVISA aprovou o primeiro tratamento com imunoterapia para pacientes com câncer de mama triplo negativo metastático no país, baseado no bloqueio do PD-1 com atezolizumabe.³¹ O estudo comprovou a redução de 38% do risco de progressão da doença ou morte, e ganho de 10 meses de sobrevida global.

A tabela 2 descreve outras imunoterapias, suas indicações, seus mecanismos de ação e seus principais resultados em ensaios clínicos. A combinação de duas imunoterapias já foi relatada com sucesso, como exemplo, o nivolumabe combinado a ipilimumab teve melhores resultados do que o uso desses medicamentos isoladamente no tratamento de melanoma metastático. Nivolumabe e pembrolizumabe, como outros anti-PD1, anti-PD-L1 e combinações com anti-CTLA-4, estão em teste para uma gama de tumores, com resultados preliminares animadores.³²

DISCUSSÃO

É importante ressaltar que muitas questões relacionadas às novas terapias baseadas em inibidores de checkpoint imunológico surgiram e precisam ser solucionadas ou enfrentadas. Primeiro, nem todos os tipos de câncer, assim como nem todos os pacientes, testados em ensaios clínicos imunoterapêuticos, foram sensíveis ao tratamento. Oliva et al³⁶ descreveram que o resultado do bloqueio de PD-1/PD-L1, usando nivolumab e pembrolizumab, no melanoma metastático (MM) foi inferior aos resultados obtidos em tumores sólidos. Provavelmente devido à redução da função imune típica do sistema imunológico dos pacientes afetados pelo MM. Além disso, foi relatada uma alta toxicidade em ensaios clínicos randomizados com pembrolizumabe associado à lenalidomida e à pomalidomida, imunomoduladores derivados da talidomida, o que levou o FDA a interromper os ensaios que exploravam essas combinações.³⁶

Em segundo lugar, ainda não está claro como podem ser monitorados os sucessos da imunoterapia. No tratamento do MM com ipilimumab, Nyakas et al³⁷ demonstraram que nenhum biomarcador está atualmente disponível para prever o benefício do tratamento. Estudos mais amplos com acompanhamento de longo prazo são necessários para avaliar moléculas, como a endostatina e a Gal3BP, entre outras, como potenciais biomarcadores para a sobrevida a longo prazo após a terapia com ipilimumabe. Foi sugerido que níveis de mutações tumorais em pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células, que não responderam ao tratamento de primeira linha, poderiam dar um

Tabela 2: Imunoterapias com inibidores de checkpoint, indicações, resultados e principais efeitos adversos.

Referência	Anticorpo/ Medicamento	Indicação	Resultados e efeitos adversos
Hodi et al ²⁷	Anti CTLA-4 Ipilimumabe	Melanoma metastático	Melhora da sobrevida global. Efeitos gastrointestinais (diarreia) e dermatológicos.
Postow et al ³³	Anti CTLA-4 Ipilimumabe	Melanoma metastático	Sobrevida maior combinado com Nivolumabe. Apresenta diarreia e colite.
Garon et al ³⁴	Anti-PD1 Pembrolizumabe	CPCNP metastático	Atividade antitumoral significativa. Fadiga, prurido e redução do apetite.
Robert et al ³⁵	Anti-PD1 Nivolumabe	Melanoma metastático sem mutação em BRAF	Melhora da sobrevida global. Apresenta fadiga, prurido e náusea.
Schmid et al ³¹	Anti-PD1 Atezolizumabe	Câncer de mama triplo negativo metastático	Melhora da sobrevida. Apresenta hipotireoidismo, alopecia e náuseas.
Migden et al ³⁰	Anti-PD1 Cemiplimab	Carcinoma avançado de células escamosas cutâneas	Resposta bem-sucedida em metade dos pacientes. Diarreia, fadiga, náusea e constipação.

CPCNP= carcinoma de pulmão de células não pequenas. BRAF= Proto-oncogene B-Raf. Adaptado de Kaliks.³²

indicativo de quais desses pacientes responderiam ao tratamento com atezolizumabe. O estudo mostra que um nível elevado de mutações do tumor é um biomarcador clinicamente acionável para os inibidores do checkpoint imunológico nesse tipo de câncer.³⁸ Ainda há o fato de os inibidores do checkpoint imunológico serem mais eficazes em indivíduos com níveis elevados de PD-1/PD-L1.

Alta expressão de PD-1 e PD-L1 nos tecidos tumorais pode estar associada a um melhor prognóstico de diversos tipos de câncer, como o de mama e o câncer colorretal, indicando que o nível de PD-L1 por si só é insuficiente para prever se a via de PD-1 contribui para a evasão imunológica do tumor.^{38,39} Utilizando citometria de fluxo e usando modelos *in vitro*, Zhao et al³⁹ demonstraram que tanto o PD-1 quanto o PD-L1 podem ser co-expressos em células tumorais e em células APCs presentes no microambiente tumoral. Ligações entre o PD-L1 com o PD-1 numa mesma célula podem ocorrer e são chamadas de ligações em cis. Esse tipo de interação pode inibir a capacidade do PD-L1 (presente em células tumorais ou células APCs) de se ligar em trans ao PD-1 de células T, reprimindo a sinalização inibitória entre PD-L1 / PD-1. Neste caso, o bloqueio seletivo com anti-PD-1 poderia expor moléculas PD-L1 em células tumorais e favorecer sua atividade inibitória sobre a vigilância do sistema imune.³⁹

A combinação da terapia com inibidores do checkpoint imunológico com outras terapias imunológicas e terapias convencionais como a quimioterapia e a radioterapia, vem sendo amplamente testadas.⁴⁰ Terapias combinadas com vacinas de células dendríticas, linfócitos infiltrantes de tumor (TIL), células T modificadas pelo receptor de antígeno quimérico (terapia CAR-T), entre

outras, tem apresentado efeitos sinérgicos e melhores respostas, embora algumas mostrem alta toxicidade. Estudos revelam que células dendríticas e células natural killer (NK) também se agrupam como uma potencial ferramenta prognóstica para imunoterapia dirigida por células T. A compreensão dos mecanismos que regulam sua abundância no microambiente tumoral pode revelar novas oportunidades terapêuticas.²⁵

Usando animais deficientes do receptor inibidor TIGIT (domínio de motivo inibidor baseado em tirosina do imunorreceptor), ou usando tratamento com anticorpos bloqueadores de TIGIT, Stojanovic e Cerwenka mostraram que inibidores de checkpoint também podem atuar em células natural killer (NK).⁴¹ Resultados semelhantes foram também observados, embora em menor grau, em camundongos imunodeficientes de células T e B (camundongos RAG^{-/-}), o que indica que, mesmo na ausência de células T e células B, as células NK podem, por si só, apresentar uma forte atividade antitumoral após o bloqueio do TIGIT.⁴¹ Outras imunoterapias baseadas na modulação da atividade citotóxica de células NK, como inibidores de NKG2A, estão sendo investigadas e podem trazer resultados melhores.⁴²

CONCLUSÃO

O uso de inibidores de checkpoint na terapia contra o câncer, em especial a terapia anti-PD1/ PD-L1, tem mostrado ser possível alcançar maior eficiência no tratamento do câncer com redução de efeitos adversos. Além disso, tem contribuído no maior conhecimento de defeitos específicos da imunidade contra os tumores, e ajudado no desenvolvimento de novas estratégias

de tratamento que possam atuar no microambiente tumoral. Novas pesquisas vêm sendo direcionadas para a busca de biomarcadores prognósticos e preditivos para definir os pacientes com maior potencial de resposta a regimes de imunoterapia com toxicidade mínima. O uso de terapias combinadas, envolvendo diferentes terapias celulares e novos tratamentos com inibidores de checkpoint que atuam em células da imunidade inata e adquirida, podem aumentar ainda mais a eficácia do tratamento antitumoral.

FINANCIAMENTO

HCT agradece o apoio do CNPq (auxílio 311036/2015-5). LSD recebeu bolsa PIBIC/CNPq. EEO recebeu bolsa CAPES/PNPD.

REFERÊNCIAS

1. Organização das Nações Unidas (BR). OMS: câncer mata 8,8 milhões de pessoas anualmente no mundo [Internet]. Disponível em: <https://nacoesunidas.org/oms-cancer-mata-88-milhoes-de-pessoas-anualmente-no-mundo/>
2. Sanmamed MF, Chen L. A paradigm shift in cancer immunotherapy: from enhancement to normalization. *Cell*. 2018; 175(2):313-26. doi: 10.1016/j.cell.2018.09.035
3. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science*. 1996; 271(5256):1734-6. doi: 10.1126/science.271.5256.1734
4. Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, Okazaki T, Honjo T, Minato N. Involvement of PD-1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *PNAS*. 2002; 99(19):12293-7. doi: 10.1073/pnas.192461099
5. Burnet FM. The concept of immunological surveillance. *Prog Exp Tumor Res*. 1970; 13:1-27.
6. Thomas L. Discussion of cellular and humoral aspects of hypersensitive states. In: Lawrence HS. Cellular and humoral aspects of the hypersensitive states. New York: Hoeber-Harper; 1959. 529-532.
7. Ribatti D. The concept of immune surveillance against tumors. The first theories. *Oncotarget*. 2016; 8(4):7175-80. doi: 10.18632/oncotarget.12739
8. Garcia-lora A, Algarra I, Garrido F. MHC class I antigens, immune surveillance, and tumor immune escape. *J Cell Physiol*. 2003; 195(3):346-55. doi: 10.1002/jcp.10290
9. Zinkernagel RM, Doherty PC. MHC-restricted cytotoxic T cells: studies on the biological role of Polymorphic major transplantation antigens determining T-Cel restriction-specificity, function, and responsiveness. *Adv Immunol*. 1979; 27:51-177. doi: 10.1016/S0065-2776(08)60262-X
10. Seidel JA, Otsuka A, Kabashima K. Anti-PD-1 and anti-CTLA-4 therapies in cancer: mechanisms of action, efficacy, and limitations. *Front Oncol*. 2018; 8(86). doi: 10.3389/fonc.2018.0008
11. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*. 2011; 331(6024):1565-70. doi: 10.1126/science.1203486
12. Coullie PG, Van den Eynde BJ, Van der Bruggen P, Boon T. Tumour antigens recognized by T lymphocytes: at the core of cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2014; 14(2):135-46. doi: 10.1038/nrc3670
13. Van der Bruggen P, Zhang Y, Chauv P, Stroobant V, Panichelli C, Schultz ES et al. Tumor-specific shared antigenic peptides recognized by human T cells. *Immunol Rev*. 2002; 188(1):51-64. doi: 10.1034/j.1600-065x.2002.18806.x
14. Fisk B, Blevins TL, Wharton JT, Ioannides CG. Identification of an immunodominant peptide of HER-2/neu protooncogene recognized by ovarian tumor-specific cytotoxic T lymphocyte lines. *J Exp Med*. 1995; 181(6):2109-17. doi: 10.1084/jem.181.6.2109
15. Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu Rev of Immunol*. 2011; 29:235-71. doi: 10.1146/annurev-immunol-031210-101324
16. Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science*. 2018; 359(6382):1350-5. doi: 10.1126/science.aar4060
17. Chikuma S, Abbas AK, Bluestone JA. B7-independent inhibition of T cells by CTLA-4. *J Immunol*. 2005; 175(1):177-81. doi: 10.4049/jimmunol.175.1.177
18. Ha SJ, West EE, Araki K, Smith KA, Ahmed R. Manipulating both the inhibitory and stimulatory immune system towards the success of therapeutic vaccination against chronic viral infections. *Immunol Rev*. 2008; 223:317-33. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00638.x
19. Brunner-Weinzierl MC, Rudd CE. CTLA-4 and PD-1 Control of T-cell motility and migration: implications for tumor immunotherapy. *Front Immunol*. 2018; 9:2737. doi: 10.3389/fimmu.2018.02737
20. Waterhouse P, Penninger JM, Timms E, Wakeham A, Shahinian A, Lee KP, et al. Lymphoproliferative disorders with early lethality in mice deficient in CTLA-4. *Science*. 1995; 270:985-88. doi: 10.1126/science.270.5238.985

21. Arce Vargas F, Furness AJS, Litchfield K, Joshi K, Rosenthal R, Ghorani E et al. Fc Effector function contributes to the activity of human anti-CTLA-4 Antibodies. *Cancer Cell*. 2018; 33(4):649-63. doi: 10.1016/j.ccell.2018.02.010
22. Taube JM, Anders RA, Young GD, Xu H, Sharma R, McMiller TL et al. Colocalization of inflammatory response with B7-h1 expression in human melanocytic lesions supports an adaptive resistance mechanism of immune escape. *Sci Transl Med*. 2012; 4(127). doi: 10.1126/scitranslmed.3003689
23. Antonelli LR, Junqueira C, Vinetz JM, Golenbock DT, Ferreira MU, Gazzinelli RT. The immunology of *Plasmodium vivax* malaria. *Immunol Rev*. 2019;1-27. doi: 10.1111/imr.12816
24. Jin HT, Ahmed R, Okazaki T. Role of PD-1 in regulating T-cell immunity. *Curr Top Microbiol and Immunol*. 2011; 350:17-37. doi: 10.1007/82_2010_116
25. Barry KC, Hsu J, Broz ML, Cueto FJ, Binnewies M, Combes AJ et al. A natural killer–dendritic cell axis defines checkpoint therapy–responsive tumor microenvironments. *Nat Med*. 2018; 24(8):1178-91. doi: 10.1038/s41591-018-0085-8
26. Hui E. Immune checkpoint inhibitors. *J Cell Biol*. 2019; 218(3):740. doi: 10.1083/jcb.201810035
27. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010; 363(8):711-23. doi: 10.1056/NEJMoa1003466
28. Bilusic M, Madan RA, Gulley JL. Immunotherapy of prostate cancer: facts and hopes. *Clin Cancer Res*. 2017; 23(22):6764-70. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0019
29. Lynch TJ, Bondarenko I, Luft A, Serwatowski P, Barlesi F, Chacko R et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer: results from a randomized, doubleblind, multicenter phase II study. *J Clin Oncol*. 2012; 30(17):2046-54. doi: 10.1200/JCO.2011.38.4032
30. Michael R, Migden MR, Rischin D, Schmults CD, Guminski A, Hauschild A et al. PD-1 blockade with cemiplimab in advanced cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2018; 379:341-35. doi 10.1056/NEJMoa1805131
31. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2018; 379:2108-21. doi: 10.1056/NEJMoa1809615
32. Kaliks R. Avanços em oncologia para o não oncologista. *Einstein*. 2016; 14(2):294-9. doi: 10.1590/S1679-45082016MD3550
33. Postow M. Managing immune checkpoint-blocking antibody side effects. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2015; 76-83. doi: 10.1200/JCO.2017.77.6385
34. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, Patnaik A et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015; 372(21):2018-28. doi: 10.1056/NEJMoa1501824
35. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2015; 372(26):2521-32. doi: 10.1056/NEJMoa1503093
36. Oliva S, Troia R, D'Agostino M, Boccadoro M, Gayet F. Promises and pitfalls in the use of PD-1/PD-L1 inhibitors in multiple myeloma. *Front Immunol*. 2018; 9:2749. doi: 10.3389/fimmu.2018.02749
37. Nyakas M, Aamdal E, Jacobsen KD, Guren TK, Aamdal S, Hagene KT et al. Prognostic biomarkers for immunotherapy with ipilimumab in metastatic melanoma. *Clin Exp Immunol*. 2019; 197(1):74-82. doi: 10.1111/cei.13283
38. Stower H. A blood-based biomarker for checkpoint inhibition. *Nat Med*. 2018; 24(12):1781. doi: 10.1038/s41591-018-0282-5
39. Zhao Y, Harrison YS, Song Y, Ji J, Huang J, Hui E. Antigen-presenting cell-intrinsic PD-1 neutralizes PD-L1 in cis to attenuate PD-1 signaling in T cells. *Cell Rep*. 2018; 24(2):379-90. doi: 10.1016/j.celrep.2018.06.054
40. Selinger B. The role of the lymphocyte functional cross-talk and regulation in the context of checkpoint inhibitor treatment-review. *Front Immunol*. 2019; 10:2043. doi: 10.3389/fimmu.2019.02043
41. Stojanovic A, Cerwenka A. Checkpoint inhibition: NK cells enter the scene. *Nat Immunol*. 2018; 19(7):650-2. doi: 10.1038/s41590-018-0142-y
42. Haanen JB, Cerundolo V. NKG2A, a new kid on the immune checkpoint block. *Cell*. 2018; 175(7):1720-2. doi: 10.1016/j.cell.2018.11.048

Bruno Valle Pinheiro^{1,2}
 Cristiane Bastos Netto¹
 Rodrigo Souza Vieira¹
 Mateus Pinto Botelho²
 Gabriele de Moura Lopes²
 Maycon de Moura Reboredo²

¹Unidade de Cuidados Intensivos do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, Brasil.

²Núcleo de Pesquisa em Pneumologia e Terapia Intensiva, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, Brasil.

✉ **Bruno Pinheiro**

Rua Benjamin Constant, 1044/1001, Centro, Juiz de Fora, Minas Gerais CEP: 36015-400

📧 bvallepinheiro@gmail.com

RESUMO

Introdução: A ventilação mecânica pode ser uma estratégia salvadora de vidas em pacientes com insuficiência respiratória. Porém, ela é potencialmente perigosa e pode causar a chamada lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica (VILI). Esta revisão objetivou analisar os resultados de ensaios clínicos randomizados (ECR) que avaliaram o impacto de ajustes ventilatórios sobre a mortalidade. **Material e Métodos:** Nós Buscou-se, na base PubMed ECR, artigos publicados entre 1980 e 2019, usando os seguintes termos MeSH: "respiratory distress syndrome, adult" and "respiration, artificial". Selecionou-se os ECR que compararam diferentes parâmetros ventilatórios e que tiveram a mortalidade como desfecho. **Resultados:** Em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), demonstrou-se que a limitações do volume corrente, da pressão de platô e da pressão de distensão reduzem a mortalidade. Na SDRA grave, o uso de pressão expiratória final positiva (PEEP) mais alta e a posição prona também reduzem a mortalidade. Entre pacientes sem SDRA, ainda é incerto se alguma dessas estratégias associa-se a melhor sobrevida. **Conclusão:** Em pacientes com SDRA, deve-se estar atento para o ajuste da ventilação mecânica, pois parâmetros protetores podem aumentar a sobrevida.

Palavras-chaves: Respiração Artificial; Lesão Pulmonar; Mortalidade.

ABSTRACT

Introduction: Mechanical ventilation can be a life-saving strategy in patients with respiratory failure. However, it is potentially dangerous and can induce a so-called ventilator-induced lung injury (VILI). This revision aimed to analyze the results of randomized clinical trials (RCT) that evaluated the impact of ventilatory settings on mortality. **Material and Methods:** We search in PubMed for RCT, published from 1980 to 2019, using the following MeSH terms: "respiratory distress syndrome, adult" and "respiration, artificial". We selected the RCT that compared different ventilatory settings and had mortality as an outcome. **Results:** In patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS), it has been demonstrated that limiting tidal volume, plateau pressure, and driving pressure reduced mortality. In severe ARDS, the use of higher PEEP and prone position also reduced mortality. Among non-ARDS patients, it is still uncertain if any strategy is associated with better survival rates. **Conclusion:** In ARDS patients, one has to be aware of setting the ventilatory parameters because protective settings can improve survival.

Key-words: Respiration, Artificial; Lung Injury; Mortality

Submetido: 05/11/2019

Aceito: 05/11/2019



INTRODUÇÃO

Desde que foi instituída como suporte ventilatório em pacientes com insuficiência respiratória, a ventilação mecânica (VM) passou a representar umas das estratégias terapêuticas mais comuns nas unidades de cuidados intensivos (UCI).¹⁻³ Apesar de ser imprescindível para a manutenção da vida em determinadas situações, a VM pode associar-se a complicações, tais como o barotrauma, caracterizado pelo extravasamento de ar para o espaço extra-pulmonar, em função da ruptura do parênquima por exposição a pressões excessivas nas vias aéreas. Conforme a distribuição desse ar, o barotrauma pode se apresentar como pneumotórax, pneumomediastino, pneumoperitônio, enfisema subcutâneo ou embolia gasosa.^{4,5}

A partir da década de 70, estudos experimentais demonstraram que a VM pode induzir uma lesão mais sutil, de natureza inflamatória, com repercussões clínicas e histopatológicas muito semelhantes às encontradas na síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), a qual denominou-se lesão pulmonar induzida pela VM (VILI, do inglês ventilator-induced lung injury).^{6,7}

Diferentes fatores têm sido implicados na gênese da VILI, com destaque para o emprego de altos volumes correntes (V_T) e altas pressões transpulmonares.^{8,9} A abertura e o fechamento cíclicos de alvéolos durante a inspiração e expiração também se relacionam com a ocorrência de VILI, enquanto os papéis da frequência respiratória e do fluxo inspiratório ainda são controversos.¹⁰ Todos esses eventos mecânicos decorrentes dos ajustes dos parâmetros ventilatórios e da interação desses ajustes com a mecânica do sistema respiratório do paciente atuam como sinalizadores para o início da resposta inflamatória (mecanotransdução), a qual será a base da lesão na VILI. Ou seja, eventos inicialmente mecânicos dão origem a uma resposta biológica, que pode, a partir de lesão estrutural da membrana alvéolo-capilar, tornar-se sistêmica.¹¹

Em função do potencial de alguns parâmetros ventilatórios de causar VILI, seus ajustes passaram a ser estudados com o objetivo de melhorar o prognóstico de pacientes em VM, sobretudo aqueles com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). O objetivo dessa revisão é descrever as principais evidências sobre o impacto dos ajustes ventilatórios sobre a mortalidade em pacientes em VM.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi conduzida uma revisão da literatura na base de dados PubMed, a partir de 1980 (início das publicações de estudos clínicos sobre estratégias ventilatórias protetoras) até 2019. Para a busca foram empregados os seguintes termos MeSH: Respiratory Distress Syndrome, Adult and Respiration, Artificial. Foram selecionados

inicialmente apenas ensaios clínicos randomizados (ECR) que avaliassem alguma estratégia de VM e que apresentasse entre seus desfechos a mortalidade. A partir dos ECR, algumas metanálises foram descritas. Alguns estudos observacionais, relacionados aos ECR descritos, foram citados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Estratégias ventilatórias protetoras na SDRA

Volume corrente

Os primeiros estudos sobre ajustes ventilatórios com o objetivo de minimizar a ocorrência de VILI foram sobre a limitação do volume corrente (V_T). No primeiro deles, Amato et al¹² conduziram um ECR em duas UCIs no Brasil e avaliaram 53 pacientes com SDRA em dois grupos, um ventilado com baixos V_T (6 ml/kg de peso predito) e outro, com V_T ditos convencionais (12 ml/kg de peso predito). Além disso, os pacientes ventilados com 6 ml/kg foram submetidos a níveis maiores de pressão expiratória final positiva (PEEP), a qual era ajustada em 2 cmH₂O acima do primeiro ponto de inflexão da curva pressão-volume ou em um valor empírico de 16 cmH₂O de PEEP total, quando não era possível definir o ponto de inflexão. Os pacientes do grupo de V_T de 12 ml/kg foram ventilados com PEEPs baixas, ajustadas nos menores níveis capazes de manter uma oxigenação aceitável. Eles observaram que a ventilação com baixos V_T resultou em menor mortalidade em 28 dias (38% vs. 71%; $p < 0,001$), além de maiores taxas de desmame (66% vs. 29%; $p = 0,005$) e menor incidência de barotrauma (7% vs. 42%; $p = 0,02$).¹²

Os resultados desse estudo foram confirmados por outro ECR que comparou o emprego de baixos (6 ml/kg de peso predito) ou altos V_T (12 ml/kg de peso predito) na ventilação mecânica (VM) de pacientes com SDRA. Esse segundo estudo teve o mérito de manter todos os demais parâmetros ventilatórios semelhantes entre os dois grupos, que, assim, diferiam entre si apenas pelo V_T . Além disso, foram incluídos 861 pacientes de 10 diferentes centros norte-americanos, um número bem superior ao do estudo brasileiro. Este estudo foi interrompido precocemente, já que uma análise interina demonstrou menor mortalidade hospitalar no grupo ventilado com baixos V_T (31,0% vs. 39,8%; $p = 0,007$). Este grupo também apresentou uma maior proporção de pacientes liberados da VM dentro dos primeiros 28 dias (65,7% vs. 55,0%; $p < 0,001$).¹³ Com base nesses resultados, passou-se a recomendar a limitação do V_T a valores de no máximo 6 ml/kg de peso predito durante a VM na SDRA.^{12,13}

Na mesma época, três outros estudos compararam o emprego de baixos ou altos V_T em pacientes com SDRA, porém sem encontrar diferenças entre os grupos em relação à mortalidade.¹⁴⁻¹⁶ Nesses estudos,

entretanto, a diferença entre os dois grupos em relação ao V_T era menor (tabela 1). Esses achados conflitantes levantaram a possibilidade de que os resultados positivos encontrados nos primeiros estudos tenham decorrido da maior mortalidade pelo emprego de tão alto V_T (12 ml/kg PBW), gerando o questionamento sobre a necessidade de se limitar necessariamente o V_T em, no máximo, 6 ml/kg de peso predito. Nos estudos em que não se evidenciou diferença de mortalidade entre os grupos, mesmos os pacientes ventilados com maiores V_T mantiveram a pressão de platô ($P_{\text{platô}}$) entre 29 e 31 cmH₂O, de certa forma sugerindo valores adequados em relação à complacência do sistema respiratório. Dessa forma, a American Thoracic Society (ATS), em suas diretrizes de VM em pacientes com SDRA, reconhece a importância de se limitar o V_T , mas orienta ajustes que podem variar entre 4 a 8 ml/kg de peso predito, mantendo-se a pressão de platô abaixo de 30 cmH₂O.¹⁷

Pressão de distensão (PD)

Quando se ajusta o V_T com base no peso predito do paciente, não se leva em conta a extensão da lesão pulmonar. Em um pulmão previamente comprometido, como ocorre na SDRA, mesmo um V_T de 6 ml/kg pode ser alto, caso a lesão seja extensa.¹⁸ Uma alternativa para se ajustar o V_T em função da extensão da lesão é com a monitorização da PD, que é a diferença entre a pressão de platô ($P_{\text{platô}}$) menos a pressão expiratória final positiva (PEEP) ($PD = P_{\text{platô}} - PEEP$). Sabe-se que a complacência do sistema respiratório (C_{SR}) representa a relação entre o V_T dividido pela PD e, numa relação inversa, a PD representa o V_T corrigido pela C_{SR} ($PD = V_T/C_{SR}$). Sendo assim, o ajuste do V_T com base na PD leva em conta o grau de lesão pulmonar, de certa forma estimado pela C_{RS} , constituindo, portanto, um ajuste mais racional do que fazê-lo com base no peso predito.¹⁹

Apesar da fundamentação teórica para o emprego da PD no ajuste da VM em pacientes com SDRA, as evidências científicas sobre seus benefícios ainda são poucas, não havendo nenhum ensaio clínico randomizado (ECR) cujos resultados recomendem seu emprego de forma contundente. De forma indireta, o papel da PD foi avaliado por Amato et al²⁰, que reanalisaram os dados de estudos clínicos desenhados

anteriormente para comparar o emprego de altos ou baixos V_T na VM na SDRA. Eles encontraram que a PD correlacionou-se com a mortalidade e que a elevação da PD em 7 cmH₂O (correspondente a 1 desvio-padrão da distribuição na população estudada) eleva em 41% o risco de óbito (RR de 1,41, com IC-95% de 1,31 a 1,56, $p < 0,001$). Mesmo entre os pacientes considerados como ventilados de forma protetora, com base na manutenção de V_T menor que 6 ml/kg de peso predito e pressão de platô menor que 30 cmH₂O, a PD manteve-se como fator de risco para óbito (RR de 1,36, com IC-95% de 1,17 a 1,58; $p < 0,001$). Reforçando o papel da PD, os efeitos protetores de altas PEEPs só foram observados quando os mesmos estavam associados a baixas PD e o V_T não foi considerado bom preditor de sobrevivência quando associado ao peso predito, mas sim quando correlacionado à complacência.²⁰

A partir desses resultados, outros autores conduziram estudos semelhantes, baseados na análise de ECR prévios, e também correlacionaram maiores PD com piores desfechos. Embora pareça que o risco de óbito aumente progressivamente com o aumento da PD, não sabemos ainda se há um ponto de corte para essa pressão, abaixo do qual a VM seja segura.^{21,22}

Pressão expiratória final positiva

Três ECR avaliaram o papel de PEEPs elevadas na VM na SDRA, sendo que nenhum deles mostrou benefícios em relação à mortalidade.²³⁻²⁵ No primeiro deles, pacientes com SDRA foram randomizados a receberem PEEP alta ou baixa, em ambos os casos usando tabelas de ajustes da PEEP conforme a fração inspirada de oxigênio (F_{I,O_2}) necessária para manter a oxigenação, o que resultou em uma PEEP média de 13,2 cmH₂O ($\pm 3,5$ cmH₂O) no grupo PEEP-alta, e de 8,3 cmH₂O ($\pm 3,2$ cmH₂O) no grupo PEEP-baixa. Nos dois grupos os pacientes foram ventilados com baixos V_T e baixas pressão de platô. A mortalidade hospitalar foi semelhante entre os dois grupos (24,9% vs. 27,5, respectivamente; $p = 0,48$), o mesmo ocorrendo em relação à proporção dos pacientes liberados da VM dentro dos primeiros 28 dias (72,8% vs. 72,3%, respectivamente; $p = 0,89$).²³

O segundo trabalho que comparou a VM

Tabela 1: Ensaios clínicos randomizados que comparam baixos e altos V_T na VM de pacientes com SDRA.

	V_T		Mortalidade		p
	Protetor	Controle	Protetor	Controle	
Amato	6,1 \pm 0,2	11,9 \pm 0,5	38%	71%	<0,001
ARDS-Net	6,3 \pm 0,1	11,7 \pm 0,1	31%	40%	0,007
Stewart ¹⁴	7,2 \pm 0,8	10,6 \pm 0,2	50%	47%	0,72
Brochard ¹⁵	7,2 \pm 0,2	10,4 \pm 0,2	47%	38%	0,38
Brower ¹⁶	7,3 \pm 0,1	10,2 \pm 0,1	50%	46%	0,60

SDRA: síndrome do desconforto respiratório agudo; VM: ventilação mecânica; V_T : volume corrente

com altas ou baixas PEEPs em pacientes com SDRA associou, apenas no grupo de PEEP-alta, manobras de recrutamento alveolar, com o emprego de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) de 40 cmH₂O, por 40 segundos. Nos dois grupos, o V_T era limitado em 6 ml/kg de peso predito, mas no grupo de PEEP-alta a P_{platô} poderia chegar a 40 cmH₂O, enquanto no grupo de PEEP-baixa, seu valor máximo era de 30 cmH₂O. Nos dois grupos a PEEP era escolhida por meio de tabelas baseadas na F_IO₂ necessária para manter a oxigenação adequada, sendo que no grupo PEEP alta priorizava-se a elevação da PEEP, enquanto no grupo PEEP baixa priorizava-se a elevação da F_IO₂. Assim como o estudo anterior, não houve diferença entre os grupos em relação à mortalidade hospitalar (36,4% vs. 40,4%, respectivamente; p= 0,19). No entanto, o grupo com PEEP-alta apresentou menores taxas de hipoxemia refratária 4,6% vs. 10,2%, respectivamente; p= 0,01) e de morte com hipoxemia refratária (4,2% vs. 8,9%, respectivamente; p= 0,03).²⁴

Por fim, um ECR conduzido em UTIs da França também comparou PEEPs altas (a maior PEEP possível que permitisse manter a P_{platô} de 28-30 cmH₂O) ou baixas (entre 5 e 9 cmH₂O) em pacientes com SDRA. Também este estudo não mostrou impacto de uma PEEP alta sobre a mortalidade em 28 dias (31,2% vs. 27,8%, p= 0,31), hospitalar (39% vs. 35,4%, p= 0,30) ou em 60 dias (39,5% vs. 35,9%, p= 0,31). Porém, os autores mostraram uma tendência a menor mortalidade com PEEPs mais altas entre os pacientes com formas mais graves de SDRA.²⁵

Esse possível benefício de PEEPs mais altas nas formas mais graves de SDRA foi confirmado em uma metanálise conduzida a partir desses três estudos anteriores.²⁶ Ela mostrou que entre os pacientes com SDRA e relação entre pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PaO₂/F_IO₂) era menor ou igual a 200 mmHg, a PEEP alta reduziu a mortalidade hospitalar (34,1% vs. 39,1% com a PEEP baixa, p= 0,049). Sendo assim, recomendam-se hoje PEEPs mais altas no manejo da VM de pacientes com SDRA moderada ou grave e PEEPs baixas nas formas leves.¹⁷

Manobras de recrutamento

São ditas manobras de recrutamento estratégias ventilatórias capazes de aumentar a superfície pulmonar a receber a ventilação, ou seja, capazes de abrir alvéolos anteriormente colapsados para que possam receber o V_T durante a inspiração.²⁷ As formas mais comuns de proceder o recrutamento alveolar são com o emprego de níveis pressóricos elevados no sistema respiratório por curtos períodos de tempo, o que pode ser feito com CPAP ou elevações progressivas da PEEP durante a ventilação com pressão-controlada.²⁸

Com base na fisiopatologia da SDRA e levando em conta apenas os aspectos relacionados à VILI e às trocas

gasosas, o emprego de PEEPs altas, quando indicado, deveria ser precedido da realização de uma manobra de recrutamento. Isso porque, uma vez promovida a abertura de alvéolos com o recrutamento, o nível de PEEP necessário para a mantê-los nessa condição é menor, em comparação com as situações em que a manobra não é feita.²⁹

O principal ECR sobre o impacto de manobras de recrutamento na mortalidade de pacientes com SDRA foi conduzido por Cavalcanti et al³⁰, um estudo multicêntrico realizado em UCIs de nove países, sobretudo o Brasil. Foram randomizados 1010 pacientes com SDRA moderada ou grave para o grupo de recrutamento e titulação da PEEP ou controle, no qual os pacientes não eram recrutados e a PEEP era mantida em níveis baixos. A manobra de recrutamento era realizada com elevações progressivas da PEEP (de 25 cmH₂O até 45 cmH₂O), mantendo-se uma PD de 15 cmH₂O. A PEEP ajustada após o recrutamento era aquela que correspondia à melhor C_{SR}. Em ambos os grupos os pacientes foram ventilados no modo volume-controlado, com o V_T limitado em 6 ml/kg de peso predito. Ao contrário do que se esperava, o grupo de pacientes ventilados com PEEPs altas e submetidos a manobra de recrutamento apresentou maior mortalidade (55,3% vs. 49,3%, p= 0,041, em 28 dias). Esses pacientes apresentaram mais frequentemente instabilidade hemodinâmica e barotrauma, fatores que podem ter contribuído para a maior mortalidade.³⁰

Esse resultado reposicionou as manobras de recrutamento na VM na SDRA, visto que ela vinha sendo empregada como estratégia ventilatória nas formas graves da síndrome, com objetivo de melhorar a oxigenação, fato que realmente ocorre, e com a perspectiva de proteger os pulmões da VILI, fato hoje discutível. As recomendações prévias de emprego das manobras de recrutamento baseavam-se em metanálises que mostravam redução da mortalidade na SDRA grave.^{31,32} Entretanto, essas metanálises eram baseadas em estudos heterogêneos, com diferentes manobras empregadas e muitas vezes com outras diferenças entre os grupos em relação à VM. Nesse momento, as evidências apontam que manobras de recrutamento, a depender dos níveis pressóricos aplicados, podem causar complicações e aumentar a mortalidade e, portanto, não são indicadas rotineiramente na SDRA. Entretanto, em situações específicas e sob monitorização rigorosa, o recrutamento pode ser implementado por equipes experientes.^{31,32}

Posição prona

A posição prona tem sido empregada nos últimos anos na VM na SDRA em função de sua capacidade de melhorar a oxigenação na maioria dos pacientes que são pronados. Essa melhora ocorre por redução de áreas atelectasiadas e pela melhora da relação ventilação/

perfusão, tanto pelo aumento da área ventilada, quanto pela melhor ventilação de áreas melhor perfundidas.³³ Nesse sentido, a posição prona acaba sendo uma medida de recrutamento alveolar, mas sem os riscos decorrentes da pressurização excessiva do sistema respiratório. Ao recrutar alvéolos para a ventilação, a posição prona ainda permite uma distribuição mais homogênea do V_T , reduzindo as pressões geradas, o que tende a reduzir o potencial de VILI.³³

Os benefícios da VM em posição prona já vinham sendo demonstrados por metanálises de ECR pequenos e de resultados individuais negativos. Essas metanálises mostravam redução da mortalidade quando a posição prona era aplicada em pacientes com SDRA grave, nos primeiros dias de evolução e por períodos prolongados (mais de 12 horas por dia).^{34,35}

Com base nesses conhecimentos, Guérin et al³⁶ conduziram um ECR com 466 pacientes adultos com diagnóstico de SDRA grave ($PaO_2/FiO_2 \leq 150$ mmHg, com uma $FiO_2 \geq 0,6$ e uma PEEP ≥ 5 cmH₂O). No grupo de VM em posição prona, o decúbito ventral era instituído já na primeira hora após a randomização e mantido por no mínimo 16 horas consecutivas. Esses pacientes apresentaram menor mortalidade em 28 dias (16,0% vs. 32,8%, $p < 0,001$) e em 90 dias (23,6% vs. 41,0%, $p < 0,001$), além de maiores taxas de extubação (80,5% vs. 65,0%, $p < 0,001$).³⁶

Esses resultados positivos, aliados aos riscos associados às manobras de recrutamento com pressão positiva, fazem da posição prona a primeira opção na condução ventilatória da SDRA grave.¹⁷

Estratégias ventilatórias protetoras em pacientes sem SDRA

Mais recentemente, estudos clínicos passaram a avaliar se o emprego de parâmetros ventilatórios demonstrados como protetores na SDRA também traz benefícios em pacientes sem a síndrome. Um ECR unicêntrico comparou a VM com V_T de 6 ml/kg versus 10 ml/kg de peso predito em pacientes sem SDRA. O estudo foi interrompido precocemente devido ao número alto de pacientes que desenvolveram SDRA no grupo de maior V_T . Apesar desse desfecho desfavorável, não houve diferença significativa entre os grupos em relação à mortalidade (31% vs. 32%, $p = 0,94$).³⁷

Em 2018, um ECR conduzido em 6 hospitais universitários da Holanda, com 961 pacientes sem SDRA, também comparou duas estratégias de V_T : baixo (V_T alvo de 6 ml/kg PBW) versus intermediário (V_T alvo de 10 ml/kg PBW).³⁸ Entretanto, como ambos os grupos podiam ser ventilados em modo pressão de suporte, nem sempre era possível garantir os níveis de V_T desejados, visto que esta variável depende da interação com o paciente.

Não houve diferença entre os grupos em relação a todos os desfechos analisados: dias livres da VM em 28 dias (15,2 dias no grupo de baixos V_T vs. 15,5 dias no de

V_T intermediários, $p = 0,71$), mortalidade na UTI (29,3% vs. 25,1%, $p = 0,15$), hospitalar (31,7% vs. 28,9%, $p = 0,35$), em 28 dias (34,9% vs. 32,1%, $p = 0,3$) e em 90 dias (39,1% vs. 37,8%, $p = 0,54$).³⁸

Esses resultados questionam a relevância de se estabelecer uma estratégia protetora baseada em baixos V_T em pacientes sem SDRA. Entretanto, é importante considerar que, pelo fato de os pacientes terem sido ventilados por longos períodos em pressão de suporte, o V_T acabou mantendo-se em níveis maiores que o inicialmente programado no grupo de baixos V_T (em média 7 ml/kg PBW) e um pouco menor no grupo de V_T intermediários (em média, 9 ml/kg PBW), reduzindo a diferença deste parâmetro entre os grupos, o que pode ter tido uma interferência nos desfechos finais.³⁸

Outra possibilidade para justificar os resultados negativos com a limitação do V_T em pacientes sem SDRA é que eles correspondem a uma população muito heterogênea, com diferentes diagnósticos. Sendo assim, pode ser que a limitação do V_T seja necessária em apenas algumas situações específicas. Para adaptar melhor a escolha do V_T conforme as condições do sistema respiratório do paciente, aqui também talvez valha a pena empregar a DP.

Nesse sentido, em uma metanálise de ECR conduzidos em pacientes cirúrgicos ($N = 2250$), os autores encontraram uma associação entre PD e ocorrência de complicações pulmonares (para cada unidade de aumento na PD, um odds ratio de 1,16, com IC-95% de 1,13 a 1,19; $p < 0,0001$).³⁹ Já um estudo observacional, conduzido para identificar variáveis respiratórias modificáveis que poderiam alterar os desfechos em pacientes sem SDRA, os autores mostraram que PD elevadas associaram-se a maior mortalidade na UCI (OR de 1,09; IC-95% de 1,02 a 1,19).⁴⁰ Apesar desses indícios, a relevância da PD na VM de pacientes sem SDRA não está estabelecida.

CONCLUSÕES

A VM é fundamental em alguns casos de falência respiratória, mantendo as trocas gasosas em níveis seguros, enquanto o paciente se recupera da condição que o levou a necessitar do suporte ventilatório. Ajustes adequados da VM são importantes e podem reduzir a mortalidade, na medida em que reduzem o potencial de VILI. Esses benefícios estão bem descritos na SDRA, situação em que devemos limitar o V_T a $P_{platô}$ e a PD. Ainda na SDRA, em suas formas graves, a VM em posição prona está indicada, havendo a possibilidade ainda de benefícios de PEEPs mais altas. O papel de algumas dessas estratégias (limitação do V_T da $P_{platô}$ e da PD) ainda é incerto entre os pacientes sem SDRA, sendo necessários ECR para melhor definição.

REFERÊNCIAS

1. Esteban A, Anzueto A, Frutos-Vivar F, Alía A, Brochard L, Stewart TE et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA*. 2002; 287(3):345-55.
2. Esteban A, Ferguson ND, Meade MO, Frutos-Vivar F, Apezteguia C, Brochard L et al. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177(2):170-7.
3. Esteban A, Frutos-Vivar F, Muriel A, Ferguson ND, Peñuelas O, Abaira V et al. Evolution of mortality over time in patients receiving mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 188(2):220-30.
4. D'Avignon P, Hedenström G, Hedman C. Pulmonary complications in respirator patients. *Acta Med Scand*. 1956; 154(316 S):86-90.
5. Fuhrman TM, Gammon RB, Shin MS, Buchalter SE. Pulmonary barotrauma in mechanical ventilation. Patterns and risk factors. *Chest*. 1992; 102(102):568-72.
6. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med*. 2013; 369(22):2126-36.
7. Santos C, Slutsky A. Invited review: mechanisms of ventilator-induced lung injury: a perspective. *J Appl Physiol*. 2000; 89(4):1645-55.
8. Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis*. 1974; 110(5):556-65.
9. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema: respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis*. 1988; 137(5):1159-64.
10. Gattinoni L, Marini JJ, Pesenti A, Quintel M, Mancebo J, Brochard L. The "baby lung" became an adult. *Intensive Care Med*. 2016; 42(5):663-73.
11. Slutsky A. Ventilator-induced injury: from barotrauma to biotrauma. *Proc Assoc Am Physicians*. 1998; 110(6):482-8.
12. Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1998; 338(6):347-54.
13. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, Morris A et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000; 342(18):1301-8.
14. Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, Granton JT, Hodder RV, Lapinsky SE et al. Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1998; 338(6):355-61.
15. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, Delclaux C, Chastre J, Fernandez-Mondéjar E et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 158(6):1831-8.
16. Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, Shade DM, White P Jr, Wiener CM et al. Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med*. 1999; 27(8):1492-8.
17. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, Hodgson CL, Munshi L, Walkey AJ et al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of critical care medicine clinical practice guideline: mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 195(9):1253-63.
18. Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A, Corno E, Menaldo E, Davini O et al. Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175(2):160-6.
19. Bugedo G, Retamal J, Bruhn A. Driving pressure: a marker of severity, a safety limit, or a goal for mechanical ventilation? *Crit Care*. 2017; 21(1):199.
20. Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa ELV, Schoenfeld DA et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2015; 372(8):747-55.
21. Villar J, Martín-Rodríguez C, Domínguez-Berrot AM, Fernández L, Ferrando C, Soler JÁ et al. A quantile analysis of plateau and driving pressures: effects on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome receiving lung-protective ventilation. *Crit Care Med*. 2017; 45(5):843-50.
22. Guérin C, Papazian L, Reignier J, Ayzac L, Loundou A, Forel JM. Effect of driving pressure on mortality in ARDS patients during lung protective mechanical ventilation in two randomized controlled trials. *Crit Care*. 2016; 20(1):384.
23. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2004; 351(4):327-36.

24. Meade M, Cook DJ, Arabi YM, Cooper DJ, Davies AR, Hand LE et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008; 299:637-45.
25. Mercat A, Richard JCM, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl JL et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008; 299:646-55.
26. Briel M, Meade M, Mercat A. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2010; 303(9):865-73.
27. Santos RS, Silva PL, Pelosi P, Rocco PR. Recruitment maneuvers in acute respiratory distress syndrome: the safe way is the best way. *World J Crit Care Med*. 2015; 4(4):278-86.
28. Silva PL, Pelosi P, Rocco PR. Recruitment maneuvers for acute respiratory distress syndrome: the panorama in 2016. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2016; 28(2):104-6.
29. Del Sorbo L, Tonetti T, Ranieri VM. Alveolar recruitment in acute respiratory distress syndrome: should we open the lung (no matter what) or may accept (part of) the lung closed? *Intensive Care Med*. 2019; 45(10):1436-9.
30. Cavalcanti AB, Suzumura ÉA, Laranjeira LN, Paisani DM, Damianni LP, Guimarães HP et al. Effect of lung recruitment and titrated positive end-expiratory pressure (PEEP) vs low PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017; 318(14):1335-45.
31. Goligher EC, Hodgson CL, Adhikari NKJ, Meade MO, Wunsch H, Uleryk E et al. Lung recruitment maneuvers for adult patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2017; 14(Suppl 4):S304-11.
32. Lu J, Wang X, Chen M, Cheng L, Chen Q, Jiang H et al. An open lung strategy in the management of acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Shock*. 2017; 48(1):43-53.
33. Gattinoni L, Taccone P, Carlesso E, Marini JJ. Prone position in acute respiratory distress syndrome: rationale, indications, and limits. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 188(11):1286-93.
34. Munshi L, Del Sorbo L, Adhikari NKJ, Hodgson CL, Wunsch H, Meade MO et al. Prone position for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2017; 14(Suppl 4):S280-8.
35. Kamo T, Aoki Y, Fukuda T, Kurahashi K, Yasuda H, Sanui M et al. Optimal duration of prone positioning in patients with acute respiratory distress syndrome: a protocol for a systematic review and meta-regression analysis. *BMJ Open*. 2018; 8(9):e021408.
36. Guérin C, Reignier J, Richard J-C, Beuret P, Gacouin A, Boulain T et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013; 368(23):2159-68.
37. Determann RM, Royakkers A, Wolthuis EK, Vlaar AP, Choi G, Paulus F et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with conventional tidal volumes for patients without acute lung injury: a preventive randomized controlled trial. *Crit Care*. 2010; 14(1):R1.
38. Simonis FD, Serpa Neto A, Binnekade JM, Braber A, Bruin KCM, Determann RM et al. Effect of a low vs intermediate tidal volume strategy on ventilator-free days in intensive care unit patients without ARDS: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018; 320(18):1872-80.
39. Neto AS, Hemmes SNT, Barbas CS, Beiderlinden M, Fernandez-Bustamante A, Futier E et al. Association between driving pressure and development of postoperative pulmonary complications in patients undergoing mechanical ventilation for general anaesthesia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Respir Med*. 2016; 4(4):272-80.
40. Simonis FD, Barbas CSV, Artigas-Raventos A, Canet J, Determann RM, Anstey J et al. Potentially modifiable respiratory variables contributing to outcome in ICU patients without ARDS: a secondary analysis of PROVENT. *Ann Intensive Care*. 2018; 8(1):39.

Marcus Gomes Bastos¹
 Ana Luisa Silveira Vieira²
 José Muniz Pazeli Jr³

RESUMO

Introdução: O modelo tradicional de referenciamento ao radiologista para a realização de ultrassonografia ou ecografia tem se modificado nos últimos 25 anos. Com a diminuição do tamanho e do custo dos aparelhos de ultrassom (hoje já existem mais de 10 unidades “handheld” no mercado), cada vez mais médicos de diferentes especialidades estão utilizando a ultrassonografia a beira do leito, como extensão do exame físico. **Objetivo:** Destacar a importância do uso da ultrassonografia a beira do leito na avaliação objetiva e ampliada dos pacientes renais. **Materiais e Métodos:** Revisão narrativa com seleção dos estudos e a interpretação das informações baseados na escolha arbitrária dos autores. **Resultados:** Na nefrologia, a ecografia ainda tem sido pouco utilizada, sendo o seu maior uso na identificação renal e venosa quando da realização da biópsia renal e do acesso vascular, respectivamente. Contudo, o papel fundamental dos rins no controle da volemia e da pressão arterial, eventualmente quando se tornam disfuncionais, demanda avaliações multiorgânicas. Assim, a utilização da ultrassonografia na nefrologia não deveria se restringir aos procedimentos mencionados ou a avaliação da retenção urinária. As ecografias “focadas” dos pulmões, do coração e da veia cava inferior permite o diagnóstico de complicações frequentes observadas nas doenças renais, como por exemplo, congestão pulmonar, derrame pleural, pneumotórax, disfunção sistólica, diastólica, derrame pericárdico e, assim, incorporadas como extensão do exame físico em nefrologia. **Conclusão:** A multifuncionalidade renal implica em grande número de complicações renais e extra-renais quando os rins são funcionalmente acometidos, o que justifica o uso da POCUS não somente na avaliação do trato urinário, mas também dos pulmões, coração, veia cava inferior, entre outros.

Palavras-chaves: Ultrassonografia; Nefrologia; Sistema Urinário; Coração; Pulmão; Veia Cava Inferior.

ABSTRACT

Introduction: The traditional model of reference ultrasound to radiologist has changed over the past 25 years. With the reductions in size and cost of ultrasound devices (today there are more than 10 handheld units on the market), medical specialists are increasingly using bedside ultrasound as an extension of the physical examination. **Objective:** To highlight the importance of using bedside ultrasound in the objective and expanded evaluation of renal patients. **Material and Methods:** Narrative review with study selection and interpretation of information based on arbitrary choice of authors. **Results:** In nephrology, ultrasound has not been widely used, and its major uses are in renal and venous identifications in renal biopsy and vascular access, respectively. However, the fundamental role of the kidneys in controlling body volume and blood pressure, eventually when they become dysfunctional, requires multiorgan evaluations. Thus, the use of ultrasound in nephrology should not be restricted to the procedures mentioned or the assessment of urinary retention. “Focused” ultrasound of the lungs, heart, and inferior vena cava allows the diagnosis of frequent complications observed in renal diseases, such as pulmonary congestion, pleural effusion, pneumothorax, systolic and diastolic dysfunction, pericardial effusion, and thus be incorporated as extension of physical examination in nephrology. In the present review, the authors highlight the importance of using bedside ultrasound in the objective and expanded evaluation of renal patients. **Conclusion:** Renal multifunctionality implies a large number of renal and extrarenal complications when the kidneys are functionally affected, which justifies the use of POCUS not only in the evaluation of the urinary tract, but also in the lungs, heart, inferior vena cava, among others.

Key-words: Ultrasound; Nephrology; Urinary Tract; Heart; Lung; Inferior Vena Cava.

¹Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Fora; Faculdade de Medicina, Centro Universitário Governador Ozanam Coelho; Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora - SUPREMA, Brasil.

²Faculdade de Medicina de Barbacena, Brasil.

³Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais; WINFOCUS/Brasil, Brasil.

✉ Marcus Bastos

Rua José Lourenço Kelmer, 1300, sala 204,
 São Pedro, Juiz de Fora, Minas Gerais
 CEP: 36036-330

✉ marcusbastos7@gmail.com

Submetido: 23/10/2019

Aceito: 08/11/2019



INTRODUÇÃO

A realização do exame físico de qualidade é fundamental no processo diagnóstico. Tradicionalmente, o exame físico baseia-se nas manobras de inspeção, palpação, percussão e ausculta, mas não nos permite "olhar sob a pele" do paciente, o que é possível com as técnicas de imagens. Entre os métodos de imagem, a ultrassonografia (US) tem ganhado grande aceitação e utilização, particularmente, entre os médicos não radiologistas, por não utilizar radiação ionizante, permitir estudos dinâmicos, não ser invasiva e ser utilizada para orientar procedimentos. Adicionalmente, a excelente portabilidade (hoje já existem unidades que cabem na palma da mão e aplicativos que geram as imagens em "Smart Phones") e diminuição gradativa do custo tornam a US um método com enorme potencialidade de incorporação na prática clínica diária.

A ultrassonografia "point-of-care" (POCUS) é definida como a ecografia médica realizada e interpretada à beira do leito com o objetivo de ampliar o processo diagnóstico e facilitar a realização de procedimentos com segurança e rapidez. O seu propósito é responder a perguntas simples, tipicamente binomiais (sim ou não) e está cada vez mais sendo realizada por médicos não radiologistas de diferentes especialidades.¹ É uma modalidade de imagem que tem sido utilizada para avaliar pacientes à "beira do leito", de maneira rápida e precisa em diferentes situações clínicas.¹

Na presente revisão, apresentaremos, de maneira sucinta, a utilização da POCUS na prática nefrológica, baseado numa proposta recentemente

publicada.² O objetivo é demonstrar que a avaliação ultrassonográfica permite estender o exame físico no paciente renal e, como tal, não deveria ficar restrito ao trato urinário. Contudo, é importante destacar que a US na prática "point-of-care" não está sendo proposta para substituir a avaliação compreensiva formal realizada pelos radiologistas, que deve ser sempre solicitada quando houver indicação.

MATERIAL E MÉTODOS

Na presente revisão, do tipo narrativa, os autores não utilizaram critérios explícitos e sistemáticos para a busca e análise crítica da literatura e, conseqüentemente, não esgotaram as fontes de informações. Ademais, a seleção dos estudos e a interpretação das informações baseou-se na escolha arbitrária dos autores e podem estar sujeitas à subjetividade dos mesmos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ultrassonografia "point-of-Care" na avaliação do trato urinário

Para a obtenção de imagens de qualidade à US 2D ou Modo B (brightness), em geral precisa-se de três conhecimentos básicos: Qual sonda ou transdutor utilizar; como adequar a profundidade da imagem; e como ajustar o ganho da imagem em estudo.^{3,4}

Um princípio básico da US é que a velocidade do som nos tecidos é constante e resulta do produto da frequência versus o comprimento da onda sonora (ou

Quadro 1: Transdutores ultrassonográficos mais utilizados na ultrassonografia "point-of-care" e suas indicações.

Sonda	Frequência da sonda	Comprimento da onda	Indicação do uso
 <p>Convexa</p>	Baixa (2-5 MHz)	Grande	Estruturas profundas: Rins, fígado, aorta, VCI, baço, ...
 <p>Linear</p>	Alta (6-55 MHz)	Pequeno	Estruturas superficiais: tireóide, vasos, músculos, tendões, ...
 <p>Setorial</p>	Baixa (1-5 MHz)	Grande	Coração e estruturas profundas: Rins, fígado, aorta, VCI, baço, ...

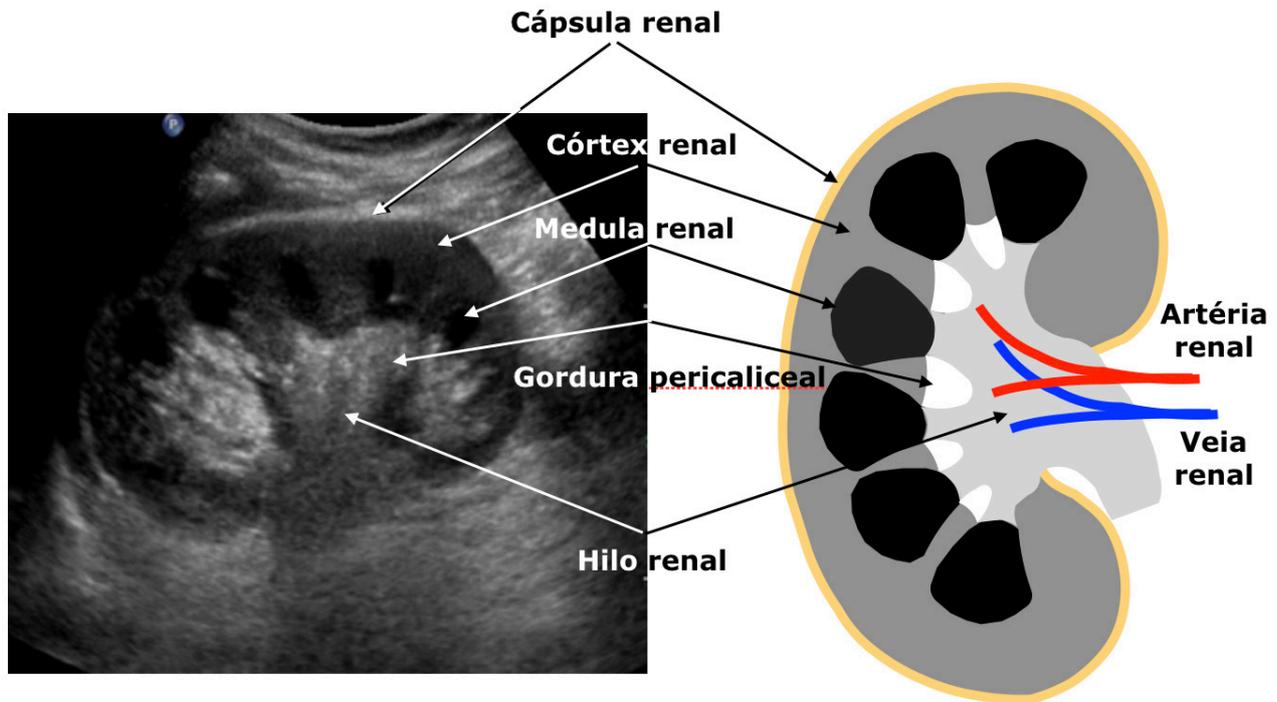


Figura 1: Correspondências ultrassonográficas das estruturas renais.

eco). Quanto maior a frequência, melhor a resolução (qualidade) da imagem, porém menor a penetração das ondas sonoras no organismo; por outro lado, quanto maior o comprimento da onda, maior a penetração corporal e menor é a qualidade de imagem (quadro 1).⁴

A adequação da profundidade é importante para a centralização da imagem no campo de insonação da máquina de ultrassom (particularmente naquelas com foco automático), não só para otimizar a qualidade da imagem obtida mas também para realização dos procedimentos guiados pela US. Já o ganho de imagem, ou seja, a quantidade de eco que retorna do organismo e que é captado pela sonda de US, determina a intensidade do brilho no monitor. A imagem obtida será mais clara ou mais escura de acordo com o maior ou menor retorno do eco, respectivamente. Deve-se usar o menor ganho possível para evitar a saturação da imagem com perda da discriminação das estruturas.⁴

A figura 1 apresenta a anatomia ultrassonográfica renal. Como pode ser observado, a cápsula e o hilo renais são hiperecoicos (criam ecos mais brilhantes do que os tecidos adjacentes), a córtex é hipoecoica (gera ecos menos brilhantes do que os tecidos adjacentes) e a medula é anecoica (livre de ecos, gera imagem completamente escura). As alterações nas ecogenicidade destas estruturas auxiliam na identificação das diferentes patologias.

É importante reconhecer que algumas imagens vistas à US não são verdadeiras, resultam de erros na apresentação das mesmas, sendo denominadas de artefatos.^{3,4} Os artefatos nem sempre constituem problemas e, em muitas situações, serão úteis no reconhecimento dos processos patológicos, como será

abordado ao longo desta revisão.

Na realização da US renal, o paciente deve se posicionar em decúbito dorsal ou lateral, no ajuste de predefinição ("preset") escolher "abdômen" ou "rim" (quando estiver disponível). A sonda indicada é a convexa de baixa frequência ou a setorial e a avaliação dos rins realizada em eixos coronal (longitudinal) e transversal, através de varreduras intercostais utilizando o fígado e o baço como janelas acústicas para o rim direito e o rim esquerdo, respectivamente.^{3,4}

As principais situações clínicas em que a US frequentemente auxilia o nefrologista na extensão do exame físico são: avaliação da hidronefrose, identificação de cálculo renal, cistos, diagnóstico da disfunção renal e nas suspeitas de obstrução urinária.

Avaliação da hidronefrose

Na hidronefrose, a hiperecogenicidade do hilo renal é substituída por imagem anecoica devido a distensão da pelve renal pelo acúmulo de urina.⁵ O quadro 2 apresenta os diferentes graus de hidronefrose de acordo com a avaliação ultrassonográfica.

Identificação de cálculo renal

Embora menos sensível que a tomografia computadorizada (TC) na avaliação da nefrolitíase, a resolutividade da US se equipara à TC em serviços de emergência. Ademais, a portabilidade e o não uso de radiação ionizante tornam a US conveniente para uso do nefrologista em pacientes internados e ambulatoriais, particularmente em mulheres grávidas e pacientes com

Quadro 2: Classificação dos graus de hidronefrose através de imagens ultrassonográficas.

Graus de hidronefrose	Descrição	Exemplo
Leve	Quando ocorre apenas Distensão do sistema coletor	
Moderada	Ocorre a distensão do sistema coletor se associa com distorção dos cálices renais	
Grave	Quando ocorre afinamento da córtex renal	

menos de 14 anos.⁶

Os cálculos renais são formados na papila renal e quando maior do que 5-7 mm aparecem como imagem hiperecoica e geram o artefato sombra acústica (figura 2).³ Nesta localização, os cálculos renais não causam obstrução urinária, o que acontece quando ocorre deslocamento para o ureter. Vale a pena lembrar que o ureter não é normalmente visualizável à US e quando identificado, sugere obstrução urinária. A US com Modo Doppler colorido ou de potência permite mostrar jatos urinários a partir dos orifícios ureterais na região do trígono vesical. A documentação do jato urinário em paciente adequadamente hidratado exclui a possibilidade de obstrução urinária total ipsilateral.⁷

Diagnóstico diferencial na disfunção renal

Em pacientes com retenção nitrogenada (RN), a US continua sendo a modalidade de imagem de escolha por não utilizar material contrastado. As disfunções renais podem ser agudas ou crônicas e em ambas, podem ser de origem pré-renal, renal e pós-renal. Por exemplo, se na vigência de RN a US evidencia rins aumentados de tamanho, o diagnóstico mais provável é de causa aguda tal como infecção, trombose da veia renal ou rejeição aguda do transplante. Por outro lado, rins diminuídos de tamanho, com perda da diferenciação córtico-medular e hiperecogenicidade renal, sugerem o diagnóstico de doença renal crônica (figura 3).⁸

Da mesma maneira, em pacientes com RN por obstrução urinária de origem ureteral (cálculo, tumor,



Figura 2: Identificação de cálculo renal por ultrassonografia: imagem hiperecoica com sombra acústica posterior.

aneurisma de aorta abdominal) ou uretral (hipertrofia prostática no homem e neoplasia ginecológica na mulher), a US possibilita o diagnóstico imediato.

Diagnóstico da obstrução urinária

A bexiga é facilmente identificada à US e o conteúdo urinário (em mL) pode ser determinado através

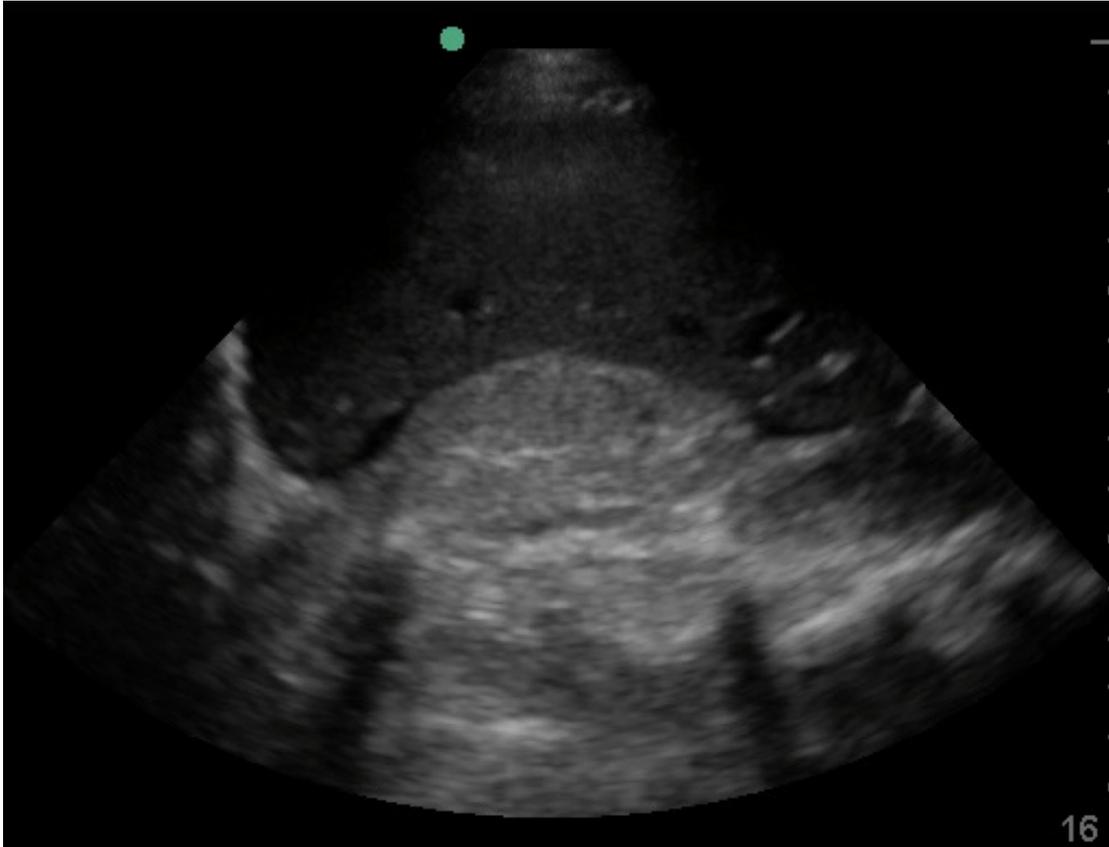


Figura 3: Ultrassonografia de rim crônico decorrente de glomerulonefrite: ecogenicidade aumentada, perda da diferenciação córtico-medular e diminuição do tamanho renal.

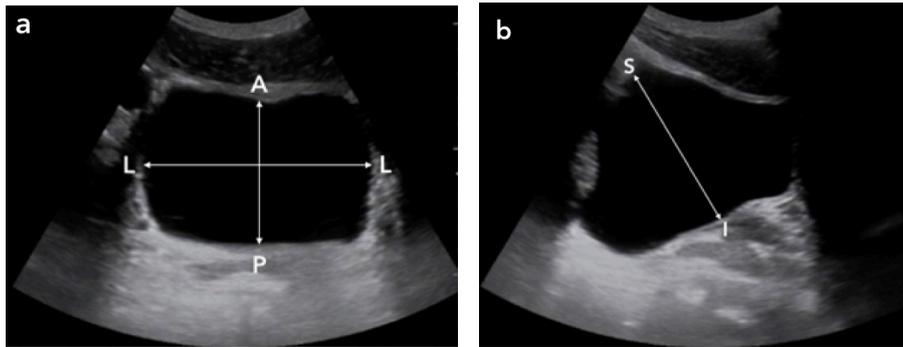


Figura 4: Estimativa do volume urinário vesical com uso da ultrassonografia (a. bexiga, plano transversal; b. bexiga, plano longitudinal; volume da bexiga= $A-P \times L-L \times S-I \times 0,52$).⁹

da multiplicação dos diâmetros antero-posterior (A-P) e latero-lateral (L-L) no plano transversal, superior-inferior (S-I) no plano sagital e a constante 0,52 (figura 4).³ Considera-se retenção urinária se o volume pós-miccional for superior a 100 mL (homens e idosos).⁹ A determinação do volume vesical é particularmente importante em pacientes idosos com RN e crianças anúricas.⁹ Adicionalmente, a US da bexiga permite confirmar a localização adequada da sonda vesical e avaliar a migração do balão de retenção da sonda de Foley.

Procedimentos nefrológicos guiados por

ultrassonografia

Acesso vascular

As vantagens da punção venosa guiada por US incluem a identificação da veia, a detecção de variações anatômicas, o diagnóstico de trombose venosa e a diminuição da ocorrência de complicações, principalmente a punção arterial acidental e o pneumotórax (no caso das veias jugular interna e subclávia). É um procedimento simples e mais rápido do que a punção baseada nos referenciais anatômicos.⁴ Adicionalmente, a ocorrência acidental de pneumotórax

Quadro 3: Técnicas de acesso vascular guiadas por ultrassonografia.

Técnica de punção	Posição da sonda relativamente aos vasos	Introdução da agulha	Vantagem	Desvantagem
Fora do plano	 Artéria Veia	Através do centro da sonda	Identificação simultânea da artéria e da veia	Dificuldade de visualização da ponta da agulha
No plano	 Artéria Veia	Através da extremidade da sonda	Permite visualizar o trajeto da agulha até veia	Só permite a identificação da veia
Oblíquo	 Artéria Veia	Através da extremidade da sonda	Visualização da veia e da artéria e o trajeto da agulha até veia	Inexiste

e hemotórax pode ser facilmente diagnosticada pela US de pulmão realizada imediatamente após punção venosa, com sensibilidade superior à radiografia de tórax.¹⁰ No quadro 3, é apresentado as diferentes técnicas de acesso vascular guiada por US, com suas vantagens e desvantagens.

Biópsia renal

A biópsia renal (BxR) tornou-se um procedimento mais seguro após ser guiado pela US. É recomendado realizar a US antes da BxR para avaliar a localização e a duplicidade dos rins, e situações que podem contraindicar o procedimento tais como anormalidades anatômicas (por exemplo, cisto no polo inferior do rim) ou rins com lesão parenquimatosa em estado avançado. Geralmente, rim com profundidade >10 cm é de difícil localização e visualização, o que torna a biópsia guiada pela US difícil e eventualmente descartada.¹¹

A BxR guiada por US pode ser:

1. Estática, quando a US é utilizada para localizar o ponto de inserção da agulha e determinar a profundidade do rim, com a coleta de tecido sem auxílio da US;
2. Dinâmica, quando todo processo, incluindo a localização, profundidade e acompanhamento da agulha até o rim é guiado pela US. Não existe diferença nos resultados entre os dois métodos de BxR, cuja a escolha deve ser baseada na preferência e experiência do nefrologista e características do paciente.¹²

Ultrassonografia "POINT-OF-CARE" em nefrologia: além do trato urinário

Avaliação Pulmonar

A ultrassonografia vem sendo utilizada desde 1998 para avaliação de água extra-vascular pulmonar em pacientes com falência miocárdica e síndrome do desconforto respiratório agudo, com sensibilidade e especificidade superiores à radiografia de tórax.¹³ As linhas B são linhas verticais hiperecoicas, se originam na pleural visceral, se assemelham a raios lasers ou cauda de cometa, movem-se com a respiração, se estendem até a parte inferior da tela do ultrassom e apagam as linhas A (figura 5). A observação de "linha B" revela a presença de líquido intersticial pulmonar. Em pacientes com insuficiência respiratória, o achado de várias linhas B na região anterior do tórax, indica edema pulmonar com 97% de sensibilidade e 95% de especificidade.¹⁴ As linhas B são observadas em pacientes dialíticos assintomáticos com sobrecarga de volume, se correlacionam com o ganho de peso interdialítico e desaparecem em tempo real quando da ultrafiltração durante a hemodiálise.⁶ As linhas B são de fácil reconhecimento e interpretação à US, podem ser identificadas durante o tratamento hemodialítico, pois não dependem de janelas acústicas ou da posição do paciente. Desta forma, o exame ultrassonográfico de pulmão, pode ser mais uma ferramenta semiótica para avaliação objetiva do peso seco.

Outros achados ultrassonográficos nos pacientes hipervolêmicos são o derrame pleural e a ascite. O derrame pleural (figura 6) é observado nas bases pulmonares, na interface entre o diafragma e o pulmão e identificado como imagem anecoica logo acima do dia-

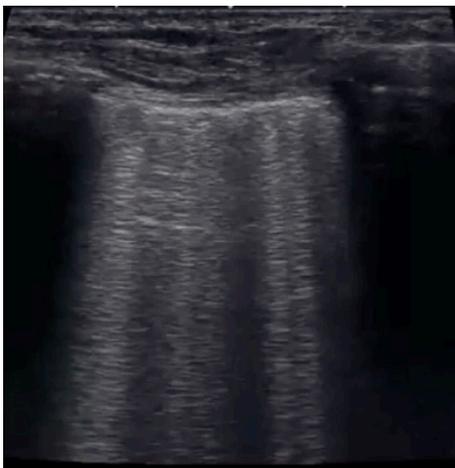


Figura 5: Linhas B pulmonares identificadas com transdutor ultrassonográfico linear.

fragma, a qual permite a identificação dos corpos vertebrais, normalmente não visualizáveis.¹⁵

A ultrassonografia de pulmão também pode fornecer subsídios para o diagnóstico de outras patologias pulmonares, com sensibilidade e especificidade superiores à radiografia de tórax, como pneumotórax, hemotórax, atelectasias, pneumonias e embolia pulmonar.¹⁶

Avaliação cardíaca

A doença cardiovascular é a principal causa de óbito e internação em todos os estágios da doença renal crônica (DRC), sendo responsável por metade das mortes nesta população. Uma parcela significativa dos pacientes em diálise tem disfunção de ventrículo esquerdo (VE), sistólica e principalmente diastólica, e a maioria tem hipertrofia ventricular esquerda que está diretamente relacionada à fibrose miocárdica, disfunção

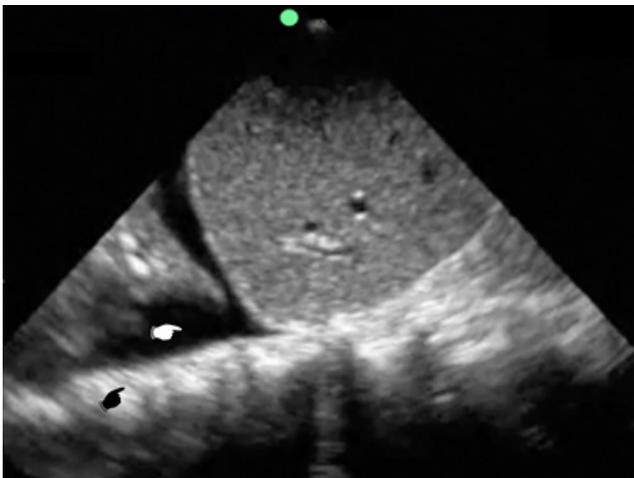


Figura 6: Diagnóstico ultrassonográfico do derrame pleural: imagem anecoica (indicador branco) e visualização dos corpos vertebrais (indicador preto) acima do diafragma.

sistólica e diastólica e morte súbita por arritmia.¹⁷

A utilização da ecocardiografia básica e focada já foi incorporada por médicos emergencistas e intensivistas há décadas. Treinamentos de curta duração (16 horas) envolvendo a avaliação ecográfica do coração é possível, como já demonstrada.² A identificação de derrame pleural, avaliação qualitativa global da função cardíaca sistólica e diastólica e os aumentos ventriculares podem ser alcançados através da ecocardiografia transtorácica, bastando o treinamento das janelas paraesternal esquerda nos eixos longo e curto, apical e subxifóideia. O derrame e tamponamento pericárdicos, por exemplo, podem ser facilmente diagnosticados na janela subxifóideia (figura 7).¹⁸

A avaliação cardíaca global pode ser determinada de forma rápida e confiável através de alguns poucos critérios, utilizando-se a janela paraesternal eixo longo. Uma boa função sistólica se reflete pelo espessamento do septo e da parede posterior e a redução da luz do VE na sístole, pela abertura completa das válvulas

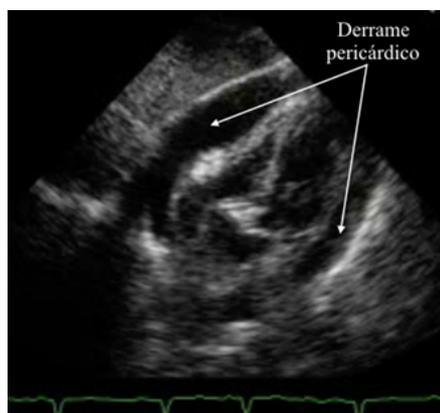


Figura 7: Imagem ultrassonográfica de derrame pericárdico observada na janela cardíaca subxifóide.

aórtica e mitral e pela distância final (<8 mm) do folheto anterior da válvula mitral (VM) relativamente ao septo interventricular na diástole.¹⁹

A avaliação da hipertrofia do VE também é simples e de fácil aprendizado. Após se obter a janela paraesternal eixo longo, procede-se ao congelamento da imagem e, em seguida, a medidas simples da espessura diastólica do septo e da parede posterior do VE ao final da diástole. Valores acima de 10 mm nos homens e 9 mm nas mulheres são considerados positivos para HVE.¹⁹

A avaliação da disfunção diastólica de VE, embora acessível após algum treinamento, é considerada uma aplicação avançada, pois depende da utilização do Modo Doppler (espectral e tissular). Contudo, a observação de HVE e, principalmente, da dilatação do AE relativamente a aorta e limitação da amplitude do deslocamento basal do anel septal da válvula mitral na diástole são fortes indícios de que a função diastólica esteja comprometida.^{20,21}

Avaliação de peso seco no paciente com doença renal crônica em tratamento dialítico

A US vem sendo utilizada para determinação do peso seco em diálise desde 1989, com o clássico trabalho de Cheriex e Cols,²² utilizando a veia cava inferior (VCI). Desde então, diversas outras técnicas ultrassonográficas tem sido propostas, algumas mais simples, outras mais avançadas.²³

A VCI, embora extremamente simples e de fácil aprendizagem, tem diversos fatores confundidores e depende muito do momento em que for visualizada.²⁴ A US de pulmão, excelente ferramenta para avaliar o aumento do líquido no espaço intersticial, depende da função cardíaca. Dessa forma, dentro da filosofia da POCUS, quanto mais setores forem avaliados (coração, pulmão e VCI) e quanto maior for a correlação com os dados clínicos, maior será a chance de um diagnóstico correto (quadro 4).²⁵

Um paciente com episódios de hipotensão arterial e que no período interdialítico apresenta a VCI colabando-se com a respiração, o pulmão sem linhas B e coração com boa função sistólica, muito provavelmente vai se beneficiar de redução da ultrafiltração. Por outro lado, um paciente que tem uma VCI fixa e calibrosa e pulmões com linhas B vai se beneficiar de aumento da ultrafiltração, porém, a magnitude e velocidade da redução do peso seco, vai depender da performance cardíaca. Se o paciente tem disfunção sistólica ou diastólica importante, talvez tenha-se que aumentar o número de sessões de hemodiálise, pois dificilmente ele irá tolerar grandes flutuações volêmicas e poderá evoluir com hipotensão, mesmo estando acima do «peso

seco».²⁶

Avaliação da volemia e fluido-responsividade na injúria renal aguda

A injúria renal aguda (IRA) acomete principalmente pacientes graves, sob cuidados intensivos. A ressuscitação volêmica precoce pode prevenir ou minimizar os efeitos da IRA. Por outro lado, estudos recentes em pacientes graves, têm sugerido que a hipervolemia pode piorar a função renal e agravar a mortalidade.²⁷

O uso da POCUS pode ajudar a estabelecer a fluido-responsividade e guiar a ressuscitação volêmica na IRA, condição clínica frequentemente observada em pacientes graves e instáveis, numa abordagem diferente daquela instituída na DRC. Esse grupo de pacientes muito comumente apresenta disfunção cardíaca associada e insuficiência respiratória, secundárias à intensa inflamação, que é onipresente nessa situação clínica.²⁸ Dessa forma, precisa-se interpretar a US de pulmão, por exemplo, com muito mais cautela, pois o surgimento de linhas B pulmonares pode significar aumento da permeabilidade do capilar pulmonar e não, necessariamente, congestão hidrostática.

Entre as várias técnicas para avaliar fluido-responsividade e prever tolerância à ultrafiltração a manobra de elevação das pernas a 45° (MEP) se destaca por sua alta sensibilidade e especificidade.^{29,30} A MEP gera um aumento transitório da pré-carga através da mobilização do sangue venoso dos membros inferiores (MMII) para o tórax. Esta manobra pode ser descrita como um desafio volêmico reversível, sem a

Quadro 4: Vantagens e limitações da ultrassonografia da veia cava, de pulmão e do coração na avaliação do peso seco.

Avaliação	Vantagens	Desvantagens
Veia cava inferior	Fácil aprendizagem Reflete a pressão venosa central	Baixa sensibilidade e especificidade Depende do momento em que se avalia a volemia relativamente à sessão de diálise
Pulmão	Reflete o acúmulo de líquido no interstício pulmonar Independente de "janelas" pulmonares e da posição do paciente Bem validada	Pode refletir hipervolemia ou disfunção cardíaca, devendo ser correlacionada com a avaliação do coração
Corção	Permite a avaliação das funções sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo, da hipertrofia ventricular e da ocorrência de derrame e tamponamento cardíaco	Curva de aprendizagem mais longa A obtenção de janelas cardíacas adequadas é essencial

administração de líquidos. Alterações no volume sistólico induzidas pela elevação dos MMII funcionam como uma auto-transfusão de cerca de 300mL de sangue e nos permite prever se o paciente encontra-se no ramo ascendente da curva de Frank-Straling e, portanto, é fluido-responsivo e não irá tolerar ultrafiltração.^{29,30} A maneira mais simples e prática para avaliar a variação do volume sistólico é através do uso do Doppler pulsado na via de saída do VE, na janela apical e obtenção do VTI (integral velocidade X tempo) na válvula aórtica. Variações maiores que 12%, são consideradas positivas (figura 8).^{31,32}

Na presença de contra-indicações para a MEP (síndrome compartimental abdominal, fratura de MMII e pelve, hipertensão intracraniana, etc.), podemos avaliar o VTI antes e após pequenos desafios volêmicos (100 a 200 mL de salina a 0.9%). Quando o paciente não tem uma boa janela cardíaca, podemos avaliar as variações de fluxo na carótida comum, usando o mesmo princípio.³³

CONCLUSÃO

A POCUS é uma inovação excitante. A miniaturização das máquinas de ultrassom, com a manutenção da qualidade de imagem e preços mais acessíveis, pavimentam o caminho para o uso

disseminado da POCUS em diferentes especialidades, a nefrologia incluída. A multifuncionalidade renal implica em grande número de complicações renais e extra-renais quando os rins são funcionalmente acometidos, o que justifica o uso da POCUS não somente na avaliação do trato urinário, mas também dos pulmões, coração, veia cava inferior, entre outros. A facilidade de uso, rapidez e repetibilidade da POCUS, oferece oportunidade extraordinária na avaliação abrangente dos pacientes renais e na prática mais segura de procedimentos invasivos neles realizados, e juntamente com procedimentos nefrológicos tradicionais, urinálise e biópsia renal, possibilita elevar a prática nefrológica a um patamar ainda mais elevado.

NOTA DOS AUTORES

As figuras e quadros apresentados foram obtidos e elaborados pelos autores.

CONFLITO DE INTERESSES

Nenhum a declarar.

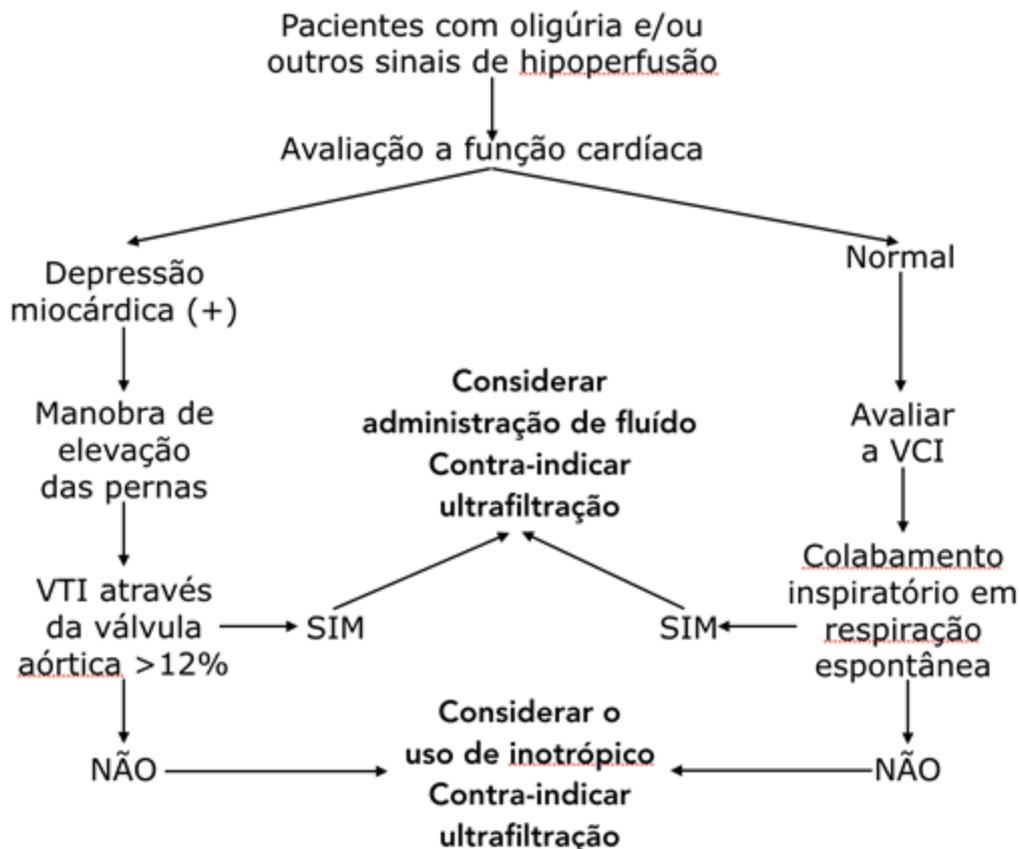


Figura 8: Proposta de algoritmo para a avaliação de fluido-responsividade na injúria renal aguda.

REFERÊNCIAS

1. Moore CL, Copel JA. Point-of-care ultrasonography. *N Engl J Med*. 2011; 364(8):749-57.
2. Nunes AA, Pazeli Júnior JM, Rodrigues AT, Tollendal AL, Ezequiel OS, Colugnati FA et al. Development of skills to utilize point-of-care ultrasonography in nephrology practice. *J Bras Nefrol*. 2016; 38 (2):209-14.
3. Bastos MG, Vieira ALS, Pazeli Jr JM. Avaliação por imagem a beira do leito. In: Barros EP, Stefani SD. *Clínica Médica Consulta Rápida*. Porto Alegre: Artmed; 2020. p. 7-11.
4. Shah S. Fundamentals. In: Shah S, Price D, Bukhman G, Shah S, Wroe E. *Manual of ultrasound for resource limited settings*. Boston: Partners in Health; 2011. p. 21-36.
5. Dalziel PJ, Noble VE. Bedside ultrasound and the assessment of renal colic: a review. *Emerg Med J*. 2013; 30(1):3-8.
6. Smith-Bindman R, Aubin C, Bailitz J, Bengiamin RN, Camargo Jr CA, Corbo J et al. Ultrasonography versus computed tomography for suspected nephrolithiasis. *N Engl J Med*. 2014; 371(26):1100-10.
7. Dubbins PA, Kurtz AB, Darby J, Goldberg BB. Ureteric jet effect: the echographic appearance of urine entering the bladder. A means of identifying the bladder trigone and assessing ureteral function. *Radiology*. 1981; 140(2):513-5.
8. O'Neill WC. Sonography of the kidney and urinary tract. *Semin Nephrol*. 2002; 22(3):242-53.
9. Chan, H. Noninvasive bladder volume measurement. *J Neurosci Nurs*. 1993; 25(5):309-12.
10. Lichtenstein DA, Mezière G, Lascols N, Biderman P, Courret JP, Gepner A et al. Ultrasound diagnosis of occult pneumothorax. *Crit Care Med*. 2005; 33(6):1231-8.
11. Gesualdo L, Cormio L, Stallone G, Infante B, Di Palma AM, Delli Carri P et al. Percutaneous ultrasound-guided renal biopsy in supine antero-lateral position: a new approach for obese and non-obese patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23(3):971-6.
12. O'Neill WC. Renal relevant radiology: use of ultrasound in kidney disease and nephrology procedures. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014; 9(2):373-81.
13. Lichtenstein D. Lung ultrasound in acute respiratory failure an introduction to the BLUE-protocol. *Minerva Anestesiol*. 2009; 75(5):313-7.
14. Wang Y, Shen Z, Lu X, Zhen Y, Li H. Sensitivity and specificity of ultrasound for the diagnosis of acute pulmonary edema: a systematic review and meta-analysis. *Med Ultrason*. 2018; 1(1):32-6.
15. Lichtenstein D, Goldstein I, Mourgeon E, Cluzel P, Grenier P, Rouby JJ. Comparative diagnostic performances of auscultation, chest radiography, and lung ultrasonography in acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*. 2004; 100(1):9-15.
16. Lichtenstein DA. Lung ultrasound in the critically ill. *Ann Intensive Care*. 2014; 4(1):1-12.
17. Barberato SH, Pecoits Filho R. Valor prognóstico do índice do volume do átrio esquerdo em pacientes em hemodiálise. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 88(6):643-50.
18. Maisch B, Seferovic PM, Ristic AD, Erbel R, Rienmüller R, Adler Y et al. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary; the task force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2004; 25(7):587-610.
19. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016; 29(4):277-314.
20. Patel PA, Ali N. Heart failure with preserved ejection fraction (HF-PEF): a mini-review. *Ann Cardiol Vasc Med*. 2017; 1:1002. Kimura BJ, Kedar E, Weiss DE, Wahlstrom CL, Agan DL. A bedside ultrasound sign of cardiac disease: the left atrium-to-aorta diastolic diameter ratio. *Am J Emerg Med*. 2010; 28(2):203-7.
21. Cheriex EC, Leunissen KM, Janssen JH, Mooy JM, Hooff JP. Echography of the inferior vena cava is a simple and reliable tool for estimation of "dry weight" in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1989; 4(6):563-8.
22. Ekinci C, Karabork M, Siriopol D, Dincer N, Covic A, Kanbay M. Effects of volume overload and current techniques for the assessment of fluid status in patients with renal disease. *Blood Purif*. 2018; 46(1):34-47.
23. Via G, Tavazzi G, Price S. Ten situations where inferior vena cava ultrasound may fail to accurately predict fluid responsiveness: a physiologically based point of view. *Intensive Care Med*. 2016; 42(7):1164-7.
24. Koratala A, Chamarthi G, Kazory A. Point-of-Care ultrasonography for objective volume management in end-stage renal disease. *Blood Purif*. 2019; 9:1-5. doi: 10.1159/000503000.
25. Jiang C, Patel S, Moses A, DeVita MV, Michelis MF. Use of lung ultrasonography to determine the accuracy of clinically es-

timated dry weight in chronic hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol.* 2017; 49(12):2223-30.

26. Hasanin, A. Fluid responsiveness in acute circulatory failure. *J Intensive Care.* 2015; 3:50.

27. Wilson JG, Breyer KEW. Critical care ultrasound: a review for practicing nephrologists. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2016; 23(3):141-45.

28. Monnet X, Rienzo M, Osman D, Anguel N, Richard C, Pinsky MR et al. Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. *Crit Care Med.* 2006; 34(5):1402-7.

29. Jabot J, Teboul JL, Richard C, Monnet X. Passiveleg raising for predicting fluid responsiveness: importance of the postural change. *Intensive Care Med.* 2009; 35(1):85-90.

30. Cecconi M, Parsons AK, Rhodes A. What is a fluid challenge? *Curr Opin Crit Care.* 2011; 17(3):290-5.

31. Michard F, Teboul JL. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest.* 2002; 121(6):2000-8.

32. Mackenzie DC, Khan NA, Blehar D, Glazier S, Chang Y, Stowell CP et al. Carotid flow time changes with volume status in acute blood loss. *Ann Emerg Med.* 2015; 66(3):277-82.

Júlio Maria Fonseca Chebli¹
 Raphael José da Silva¹
 Bruno Gomes Guércio¹
 Vitor Rocha Couto¹
 Maviel Sousa Pereira¹
 Isaac Nilton Fernandes Oliveira¹
 Gabriela Castro de Rezende¹
 Elaine Jéssica Laranjeira Lima¹

¹Centro de Doenças Inflamatórias Intestinais, Departamento de Gastroenterologia, Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, Brasil.

✉ **Julio Chebli**

Rua Maria Jose Leal, 296, Juiz de Fora, Minas Gerais
 CEP: 36036-247
 📧 isaac.nilton@live.com

Submetido: 21/10/2019
 Aceito: 04/11/2019

RESUMO

Introdução: A terapia biológica revolucionou o tratamento das doenças inflamatórias intestinais (DII). Embora muito efetivas, as medicações biológicas colocam os pacientes em maior risco de desenvolvimento de reações infusionais e paradoxais, infecções e alguns tipos de câncer como linfomas, este último especialmente quando feita em combinação com tiopurinas. **Objetivo:** Revisar a melhor estratégia para mostrar uma visão atualizada das etapas imprescindíveis no preparo dos pacientes com DII para terapia biológica. **Material e Métodos:** Realizou-se uma revisão sistemática da literatura, em fevereiro de 2018, utilizando os termos de pesquisa: "doença de Crohn", "doença inflamatória intestinal", "imunização", "imunossuppressores" e "terapia biológica", em língua inglesa e portuguesa. Foram incluídos apenas artigos originais e de revisão. **Discussão e Conclusão:** Uma história detalhada para excluir contraindicações destas medicações e um monitoramento baseado em diretrizes são passos importantes antes de iniciar a terapia. Biológicos devem ser considerados somente se uma avaliação confirmar que o paciente tem doença ativa. Até o momento, os agentes biológicos demonstraram um perfil de segurança favorável em pacientes com DII. No entanto, é importante que o início da terapia biológica seja discutido atentamente com os pacientes, explicando os riscos e benefícios do tratamento. Antes de iniciar o uso de biológicos, os pacientes necessitam ser rastreados para tuberculose latente, hepatites B e C, e infecção por HIV. Idealmente, o status vacinal deve ser verificado e atualizado antes do início da terapia imunossupressora. As diretrizes atuais recomendam aos pacientes adultos com DII o mesmo esquema de imunização de rotina da população geral, evitando as vacinas de agentes vivos durante a terapia imunossupressora.

Palavras-chaves: Doenças Inflamatórias Intestinais; Imunossuppressores; Terapia Biológica; Imunização.

ABSTRACT

Introduction: Biological therapy has revolutionized the treatment of inflammatory bowel disease (IBD). Although greatly effective, these biologics put the patients at increased risk for developing infusions and paradoxical reactions, infections and some types of cancer as lymphomas, the latter one especially when on combination of biologics and thiopurines. **Objective:** To review a better strategy to show a detailed view of the essential steps in preparing IBD patients for biological therapy. **Material and Methods:** A systematic literature review was performed in February 2018 using the search terms: "Crohn's disease", "inflammatory bowel disease", "immunization", "immunosuppressants" and "clinical therapy" in English and Portuguese. Only original and review articles were included. **Discussion and Conclusion:** A comprehensive history to exclude contraindications to this kind of drugs and an emphatic monitoring on guidelines are meaningful steps before starting therapy. Biologics should only be considered if a current evaluation has assured that the patient has active disease. Nonetheless, it is paramount that in clinical practice, commencement of biological therapy be attentively discussed with the patients, widely explaining the potential benefits and risks of such treatment. Before starting biologics use, the patients need to be screened for latent tuberculosis, hepatitis B and C viruses, and HIV infection. Additionally, clinicians must stay vigilant about the risk of infectious tropical diseases reactivation during biological therapy in patients migrating or travelling from tropical endemic areas. Ideally, vaccination status should be checked and updated upon diagnosis of IBD previously immunosuppressant therapy. Current guidelines recommend to IBD adult patients the same routine immunization schedule as for healthy people, strictly avoiding live vaccines during immunosuppressive therapy. Our aim is to review the best strategy to provide an updated overview of important steps involved in the preparation of with IBD patients for biological therapy.

Key-words: Inflammatory Bowel Diseases; Immunosuppressive Agents; Biological Therapy; Immunization.

INTRODUÇÃO

Grandes avanços foram observadas na terapia das doenças inflamatórias intestinais (DII), notadamente durante as últimas duas décadas com os agentes biológicos sendo cada vez mais utilizados em períodos precoces da doença, especialmente no grupo de pacientes com doenças de fenótipo agressivo, estenosante e fistulizante.^{1,2} Existem evidências sugerindo que em pacientes apresentando DII de alto risco, o uso de terapia biológica em monoterapia ou terapia combinada com tiopurinas pode modificar o curso da doença, diminuindo as taxas de intervenção cirúrgica e hospitalização, bem como possibilitando a remissão clínica sem uso de esteroides.^{1,3} Entretanto, é importante considerar o custo e segurança dessas terapias, incluindo as potenciais complicações infecciosas e neoplásicas.

Apesar de haver diferenças nas vias e periodicidade de administração, o preparo do paciente para uso de agentes biológicos é similar para todos os pacientes.⁴ Para uma variedade de imunomoduladores (e.g., tiopurinas e metotrexate), considerações

semelhantes também são aplicáveis e o padrão discutido e proposto nesse trabalho pode ser extrapolado para o tratamento com estes medicamentos. Essa revisão objetiva prover uma abordagem atualizada das importantes etapas envolvidas na preparação dos pacientes com DII para terapia biológica (tabela 1), uma abordagem crítica que visa boas práticas no manejo de pacientes com DII a fim de se obter melhores resultados.

MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se uma revisão sistemática da literatura, em fevereiro de 2018, utilizando os termos de pesquisa: "doença de Crohn", "doença inflamatória intestinal", "imunização", "imunossuppressores" e "terapia biológica", em língua inglesa e portuguesa. Foram incluídos apenas artigos originais e de revisão. Os bancos de dados utilizados foram: Cochrane Banco de Dados de Revisões Sistemáticas, MEDLINE, Cochrane Registro Central de Ensaio Controlados, EMBASE, SciELO, LILACS e Scopus.

Tabela 1: Pontos importantes no preparo de pacientes com doenças inflamatórias intestinais para terapia biológica e imunossupressora.*

Identificar os pacientes apropriados para terapia biológica	Quais pacientes com DII são candidatos para o tratamento com biológicos?
	Confirmação da atividade de doença
	Exclusão de doenças gastrointestinais que mimetizam DII
	Avaliar cuidadosamente as contraindicações para a terapia biológica
Aconselhamento pré-terapia biológica	Discussão dos custos, prós e contras da terapia Cartilha de informação ao paciente
Rastreamento de infecções latentes	Tuberculose [PPD ou TST], radiografia torácica, ensaio de liberação de interferon gama), hepatite B (HBsAg, anti-HBc IgG, e anti-HBs quantitativo), hepatite C (anti-HCV), HIV (anti-HIV 1 e 2)
Exames laboratoriais basais	Hemograma completo, ureia, creatinina, transaminases, proteína C reativa e calprotectina fecal Avaliar títulos para sarampo (anti-sarampo IgG) na ausência de vacinação ou infecção para sarampo prévia, hepatite A (anti-HAV IgG), documentação de imunidade para varicela-zoster (diagnóstico prévio de varicela ou herpes zoster, documentação de vacinação, ou evidência sorológica de imunização como anti-VVZ IgG, e rastreamento para vírus Epstein-Barr (anticorpo contra o capsídeo viral e antígeno nuclear do Epstein Barr IgG).
Avaliação e atualização do cartão de imunizações	
Cuidados de saúde na manutenção durante o seguimento	Proteção solar, avaliação dermatológica anual, rastreamento de câncer de colo do útero anual para mulheres, manter atenção para sinais de reações adversas aos biológicos

*Ver texto para informações adicionais. DII: doenças inflamatórias intestinais; PPD: proteína derivada purificada; TST: teste cutâneo de tuberculina; HIV: vírus da imunodeficiência humana; HAV: vírus da hepatite A; VVZ: vírus varicela-zóster.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Reconhecimento dos pacientes apropriados para terapia biológica

O processo de tomada de decisão para o início de biológicos em pacientes com DII baseia-se em vários aspectos, principalmente atividade e gravidade da doença, avaliação de risco individual, comorbidades e avaliação direta e indireta dos custos.⁵

Tradicionalmente, a terapia biológica é reservada para pacientes que falharam, na sequência, a corticosteroides e imunomoduladores. Entretanto, esta estratégia terapêutica não alterou o curso natural da doença e evidências crescentes corroboram para o conceito da terapia top-down de tratamento com melhores resultados que a abordagem step-up na doença de Crohn (DC).^{5,6} Portanto, um tratamento proativo e personalizado das DII baseado na atividade, gravidade e risco tem sido cada vez mais adotado na prática clínica. Assim, pacientes com DII classificados como de baixo risco podem ser conduzidos com o tratamento não biológico convencional, enquanto aqueles com alto risco de evolução grave devem ser tratados precocemente com imunomoduladores (tiopurina e metotrexate) e/ou agentes biológicos incluindo os inibidores de fator

de necrose tumoral alfa (anti-TNF- α), anti-integrina (vedolizumabe) ou anti-IL 12/23 (ustequinumabe) (tabela 2).⁷

Confirmação da atividade de doença

É importante antes de se iniciar terapia biológica que seja realizada uma avaliação acurada da atividade de doença. Por exemplo, pacientes que apresentam dor abdominal, náuseas, vômito e até diarreia, podem ter estenoses fibróticas e não são apropriados para terapia biológica.¹⁰ Consequentemente, dependendo do contexto clínico, a atividade inflamatória associada a DII deve ser estabelecida por ileocolonoscopia, enterotomografia (enteroTC) ou enterorressonância (enteroRNM) e/ou marcadores não invasivos como calprotectina fecal (acima que 250 $\mu\text{g/g}$) ou nível sérico de proteína C reativa (PCR) ($>5 \text{ mg/L}$).¹¹ A ileocolonoscopia permanece como o padrão ouro para avaliação da atividade de doença das DII, enquanto um estudo por imagem radiológica é considerada sensível e específico para avaliação do intestino delgado na DC. Marcadores fecais, como a concentração de calprotectina fecal apresenta correlação significativa com os escores endoscópicos para avaliar a atividade de doença.^{11,12} Deve ser ponderado que aproximadamente

Tabela 2: Critérios e classificação de risco em pacientes com doenças inflamatórias intestinais, para definição de tratamento.*

Baixo risco	Idosos
	Não fumantes (para DC)
	Atividade leve a moderada
	Extensão anatômica localizada
	Biomarcadores (calprotectina fecal; PCR) normais ou levemente aumentados
	Imagem radiológica normal
	Lesões endoscópicas mínimas
	Exame perianal normal (para DC)
	Reto normal (para DC)
Alto risco	Idade de início precoce (idade < 40 anos ou pacientes pediátricos)
	Necessidade de uso de corticoide para tratamento da primeira crise da doença
	Doença extensa
	Úlceras colônicas profundas na colonoscopia
	Anemia significativa
	PCR ou VHS muito elevados
	Fístula, abscessos ou fístulas perianais complexas (para DC)
	Doença retal grave (para DC)
	História de hospitalização ou cirurgia para DII
	Infecção por Clostridioides prévia

DC: doença de Crohn; DII: doença inflamatória intestinal; PCR: proteína C reativa; VHS: velocidade de hemossedimentação.

*Adaptado das referências 3, 7 e 20.

15% dos pacientes não apresentam aumento de PCR em paralelo à atividade de doença tornando esse marcador inflamatório impreciso em ocasiões.¹³

Exclusão de situações que mimetizam atividade de DII

Antes de iniciar a terapia biológica, outras condições que sobrepõem à apresentação clínica da DII ativa necessitam ser excluídas. É importante salientar que pacientes com DII em remissão, como sugerido por biomarcadores, achados endoscópicos e enteroTC ou enteroRNM normais, pode manter sintomas de dor ou distensão abdominal, diarreia e/ou constipação. Uma proporção significativa desses pacientes tem síndrome do intestino irritável (SII).¹⁴ De fato, uma meta-análise de pacientes com DII demonstrou que 25-46% dos pacientes em remissão clínica tem sintomas consistentes com SII.¹⁵ Esta condição deve ser contemplada em pacientes com DII se houver uma evidência mínima ou ausente de DII ativa.¹⁶ Consequentemente, dependendo da localização e extensão da DII, os níveis de biomarcadores devem ser aferidos, bem como avaliações endoscópica e radiológicas devem ser feitas para avaliar a relevância dos sintomas e o diagnóstico correto.¹⁷

Gastroenterites bacterianas podem simular DII ativa e em casos suspeitos, sugere-se realizar coprocultura para bactérias entéricas patogênicas.¹⁸ A incidência de infecção por *Clostridioides difficile* sintomática é maior na população com DII e tem aumentado dramaticamente na última década devido ao uso de drogas imunossupressoras, hospitalizações ou uso de antibióticos.^{19,20} Então, o rastreio deve ser feito com fezes diarreicas especialmente em DII colônica, utilizando-se a pesquisa de toxinas A e B e especialmente os testes de amplificação de ácidos nucleicos (NAT) para *Clostridioides difficile*.¹⁹ A sensibilidade dos ensaios imunoenzimáticos para toxinas A e B são inferiores aos NATs. Entretanto, os testes de rastreio com ensaios imunoenzimáticos para presença de *Clostridioides difficile* com detecção de glutamato desidrogenase (GDH) seguida de um teste confirmatório imunoenzimático subsequente se mantém útil. A exclusão de superinfecção por citomegalovírus (CMV) é fortemente recomendada em pacientes com DII apresentando-se refratários aos corticoides, naqueles com colite moderada a grave ou com recente uso de imunossupressores (especialmente tiopurinas). Nesse contexto, biópsias colônicas de lesões ulceradas devem ser feitas para histologia e imunohistoquímica para CMV.²¹

Outras doenças que simulam atividade de DII devem ser excluídas e compreendem complicações das DII (exemplo: sintomas de suboclusão intestinal devido a estenoses ou presença de abscessos e fístulas em DC ou megacólon tóxico), diarreia por sais biliares (principalmente em pacientes com ressecção ileocecal prévia), supercrescimento bacteriano de intestino delgado, uso de anti-inflamatórios não esteroidais,

síndrome do intestino curto, outras condições sobrepostas como diverticulite, colite segmentar associada a diverticulose, colite isquêmica, doença celíaca, má-absorção de carboidratos, transtornos depressivos e câncer de cólon.²²

Contraindicações da terapia biológica

Primeiramente, uma história minuciosa deve ser coletada para avaliar a possibilidade de contraindicações à terapia biológica (tabela 3). Além disso, medicações anti-TNF- α devem ser usados com precaução em pacientes com insuficiência cardíaca leve, bem como naqueles com neoplasias malignas prévias.²⁴

Aconselhamento pré-terapia biológica

Após decidir por prescrever terapia biológica a um paciente, é importante discutir todas as circunstâncias relacionadas a esse tipo de tratamento com o paciente ponderando as perspectivas de

Tabela 3: Sumário das contraindicações aos biológicos[§]

Infecções graves ativas
Tuberculose latente não tratada
Insuficiência cardíaca com classe funcional III ou IV ou fração de ejeção do ventrículo esquerdo \leq 35%*
História de reação aguda grave à infusão ou injeção do agente biológico
Esclerose múltipla ou outra doença neurológica desmielinizante*
Neurite óptica*
Linfoma prévio*
Doença maligna atual
Doença hepática descompensada
Hepatite B crônica não tratada*
Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana em paciente com replicação viral descontrolada*
História de melanoma ou displasia cervical atual ⁺

*Contraindicações absolutas aos antagonistas do TNF- α ;

⁺Contraindicações relativas ao antagonista de TNF- α ; [§]Adaptado das referências 8, 23 e 24.

benefícios, custos e riscos. A educação do paciente deve incluir uma discussão presencial ou a recomendação de materiais educacionais com informações sobre a medicação.¹⁰ Quando indicados clinicamente, os benefícios dos biológicos usualmente sobrepõem aos riscos, mas isso pode ser avaliado e discutido individualmente com cada paciente.²⁵ Uma explicação detalhada dos riscos dessa terapia incluindo efeitos adversos incomuns e graves como infecções oportunistas e linfomas (particularmente quando em comboterapia com tiopurinas) deve ser exposta aos pacientes antes da terapia.⁸ Pacientes devem ser aconselhados que o tratamento a longo prazo com tiopurinas (principalmente acima de 2 anos) em monoterapia ou em comboterapia com medicações anti-TNF- α tem sido associada com um pequeno aumento do risco de linfoma, neoplasia de pele não-melanoma, neoplasia do trato urinário e, possivelmente, anormalidade do colo uterino.²⁶ Além disso, dados recentes sugerem que o risco de melanoma aumenta ligeiramente com a exposição a agentes anti-TNF- α . Por outro lado, novas terapias biológicas para DII (como vedolizumabe e ustekinumabe) não parecem ser associadas com aumento significativo do risco de câncer e infecção séria.²⁷ Pondera-se que esses riscos são baixos, particularmente se as medidas de rastreamento e profilaxias são usadas. Esses riscos devem ser ponderados também numa perspectiva de complicações e progressão das DII no caso do não uso desse tipo de tratamento.²⁸ Uma abordagem sugerida para reduzir o risco de linfoma e outras neoplasias malignas associados à terapia imunossupressora em pacientes com DII é apresentada na tabela 4.

Esses pacientes devem também ser instruídos que o uso de biológicos deve ser suspenso, seguido da procura por cuidado médico se algum dos seguintes sintomas surgirem: febre, sudorese excessiva, perda de peso, tosse persistente, urticária, sinais neurológicos ou articulares e outros sintomas inexplicados.¹⁰ Os pacientes devem ser desencorajados a fumar, devido aos efeitos negativos no curso, tratamento e complicações da DC.³⁰ É essencial a discussão sobre a manutenção do tratamento biológico, porque a terapia intermitente pode predispor à formação de anticorpos antidroga e aumentar a perda de resposta.⁸ Pacientes que também vão iniciar ou já estão em terapia biológica ou tem propósito de viajar para áreas endêmicas de doenças tropicais (onde há riscos de infecções como febre amarela ou malária) é necessário realizar aconselhamento pelo menos um mês antes da viagem, de preferência em uma clínica de medicina do viajante.³¹

Em particular, deve ser enfatizado o potencial dos biológicos para melhorar o controle da inflamação, induzir da remissão, prevenir recidiva, poupar esteroides, melhorar a qualidade de vida e reduzir hospitalizações, cirurgias, dano intestinal e sequelas.^{32,33} Por fim, uma educação apropriada é adequada e o entendimento

Tabela 4: Abordagem sugerida para reduzir o risco de linfomas e neoplasias relacionadas à imunossupressão em pacientes com doenças inflamatórias intestinais.⁵

Seguimento para neoplasias clinicamente silenciosas pré-existentes em pacientes com mais de 50 anos, incluindo rastreamento de câncer de mama em mulheres e de próstata em homens

Uso de protetor solar, com fator protetor de 30 ou mais, evitar atividades expostas ao sol entre 10 h e 16 h e evitar atividade de bronzeamento artificial

Avaliação dermatológica anual

Considerar não usar comboterapia com tiopurinas e anti-TNF- α em pacientes jovens do sexo masculino (idade < 35 anos) devido ao risco de linfoma de células T hepatoesplênico, a menos que seja considerada a melhor abordagem para aquele paciente específico (nesse caso, limitar a duração da comboterapia a 2 anos)

Evitar o uso de tiopurinas em pacientes idosos (idade > 65 anos pelo maior risco de linfoma) e em homens jovens que são soronegativos para vírus Epstein-Barr (maior risco de linfoma pós-mononucleose)

Mulheres em terapia imunossupressora devem realizar rastreamento de câncer de colo uterino anual bem como se vacinar contra papilomavirus humano nas idades entre 9 e 26 anos, preferencialmente antes de iniciar o uso de imunossupressores

⁵Adaptado das referências 26 e 78.

correto dos riscos e benefícios dos biológicos pelos pacientes dependem sobretudo do que e como a informação é transmitida pela equipe multiprofissional.²⁸

Rastreamento de infecções latentes

O uso de biológicos tem sido associado com um aumento do risco de reativação de várias infecções latentes.^{29,31} Em particular, nós vamos abordar o rastreamento da tuberculose latente (ILT), hepatites virais e do vírus da imunodeficiência humana (HIV). Pacientes migrantes ou viajantes de áreas tropicais endêmicas, incluindo América do Sul, África e Ásia, podem estar em alto risco de inúmeras infecções parasitárias e bacterianas como *Strongyloides stercoralis*, *Leishmania* spp, *Trypanosoma cruzi*, *Mycobacterium leprae*, entre outras. Então, os clínicos devem ser vigilantes sobre o risco de reativação das doenças infecciosas tropicais em pacientes migrantes ou viajantes que recebem tratamento imunossupressor ou biológico.³⁴

Tuberculose

O tratamento com agentes biológicos,

principalmente com os inibidores do TNF- α , aumenta o risco de reativação da tuberculose (TB) em 2 a 8 vezes quando comparado com a população em geral e piora os desfechos quando ocorre TB ativa.³⁵ O risco relativo é maior quando esses medicamentos são combinados com outros imunossupressores.^{35,36}

O rastreamento e o tratamento da infecção ativa ou latente pela TB (ILTB) são fundamentais e devem ser realizados em todos os pacientes, com indicação de terapia biológica,^{37,38} o que reduz em mais de 85% o risco de reativação da TB.³⁷ Apesar desses cuidados rigorosos, a TB ativa ainda ocorre em 1-2% desses pacientes,^{35,37} a qual ocorre principalmente nos 3 a 4 meses após início de terapia com anti TNF- α . Embora a triagem negativa não exclua a infecção por TB, todos os pacientes precisam ser monitorados de perto quanto a sua reativação.³⁵

O rastreio adequado para ILTB seguido de terapia profilática, reduz o risco de reativação da TB.^{39,40} Não há teste padrão ouro para o seu diagnóstico.³⁵ A triagem é realizada com dados epidemiológicos (contato com pacientes com TB, viagens para áreas endêmicas ou história de tratamento prévio); presença de sintomas de alta suspeição (tosse, febre, hemoptise, perda de peso) ou vacinação prévia para BCG; exame físico; radiografia de tórax (exclusão de TB ativa); teste tuberculínico (TT) e/ou, mais específico, teste de liberação de Interferon gama para Mycobacterium tuberculosis (IGRAs) (figura 1).^{35,39}

A radiografia de tórax é importante para excluir TB ativa e fornecer evidências adicionais de ILTB, pois 9% dos pacientes com triagem positiva foram diagnosticados exclusivamente devido a radiografia de tórax anormal.³⁷

Em pacientes que recebem imunossupressores, esses testes têm desempenho abaixo do ideal e podem estar associados a resultados falso-negativos; no entanto, os IGRAs são menos influenciados por esses medicamentos.^{35,41}

O TT é realizado de acordo com o método de Mantoux e uma endureção ≥ 5 mm ou uma conversão após um teste negativo inicial é considerada positiva. Em pacientes que tomam medicamentos imunossupressores por mais de 3 meses ou corticosteroides há mais de 1 mês ou, ainda, com desnutrição proteico-calórica significativa, esse teste pode mostrar resultados falso-negativos.^{37,40} Os IGRAs possuem sensibilidade e especificidade mais altas que o TT e não apresenta reação cruzada com a vacina BCG.³⁵

Em pacientes com DII que recebem terapia anti-TNF, a infecção por TB pode ser disseminada, severa e ocasionalmente fatal. Dessa forma, é necessário aumentar a sensibilidade para detectar ILTB. A sensibilidade desses testes depende de vários fatores, como incidência de TB no país, vacinação prévia e uso de drogas imunossupressoras.³⁹ As diretrizes americanas recomendam a substituição do TT pelo IGRA para melhorar a acurácia diagnóstica, no entanto, o teste IGRA ainda não está disponível em todos os países e o TT ainda é o mais frequentemente empregado por ser mais barato e mais acessível.^{39,41} Outros recomendam a realização primeiramente do TT, seguido de IGRAs em pacientes com alta probabilidade pré-teste de terem ILTB (histórico de contato com caso de TB ativa), vacinação prévia com BCG ou TT borderline ou suspeita de falso-negativo.^{35,36} Em pacientes em uso de drogas imunossupressoras, o TT e IGRAs podem

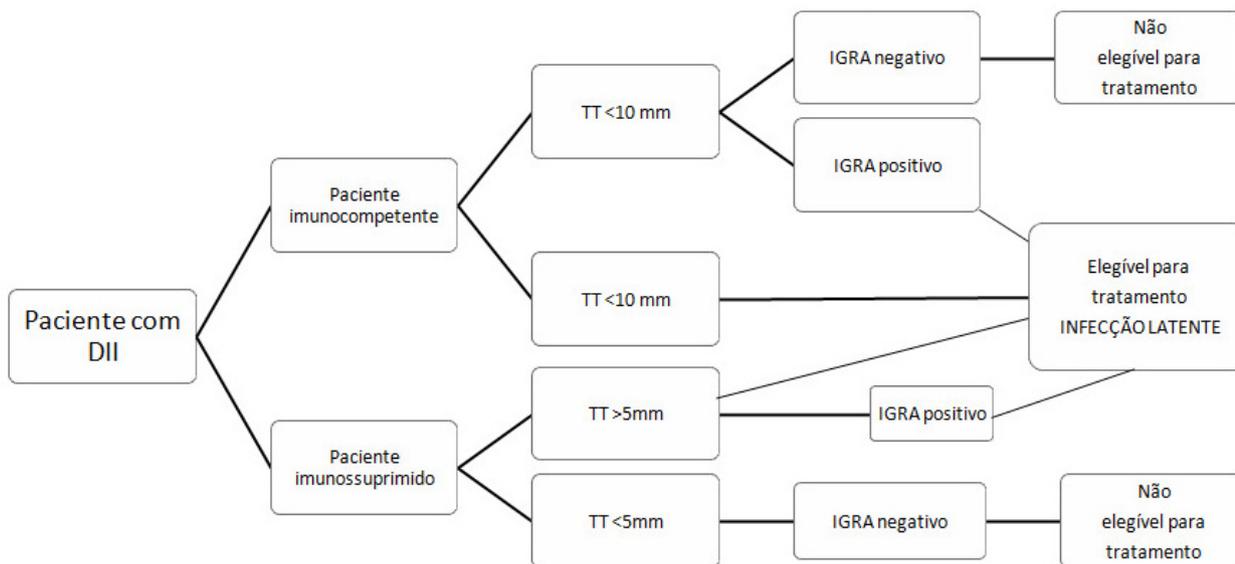


Figura 1: Fluxograma para tratamento da infecção latente por tuberculose na DII. Adaptado de referências 4 e 43. DII – Doença inflamatória intestinal; TT – teste tuberculínico; IGRA – ensaio de liberação de interferon-gama.

levar a resultados falso-negativos e alguns autores recomendam o uso de ambos os métodos para aumentar a sensibilidade.^{42,43} Qualquer teste positivo é um método válido para diagnosticar ILTB.³⁵

Se não tivermos condições de realizar o teste IGRA, podemos usar a história clínica e o exame físico, associados à radiografia de tórax e ao TT. TT \geq 5 mm em pacientes com HIV, transplantes de órgãos, usando corticoides ou outros imunossupressores, contato recente com TB ou radiografia de tórax compatível com TB anterior (opacidades lineares, espessamento pleural, calcificação > 5 mm ou fibronodularidades em lobo superior), sem tratamento anti-TB prévio, deve ser considerado como ILTB.^{44,45} As opções de tratamento para ILTB incluem isoniazida diária por 6 ou 9 meses, com taxas de proteção contra a infecção por TB entre 60% a 80% e 90%, respectivamente; ou rifampicina associada a isoniazida por 3 meses.³⁵ Não está definido quanto tempo é necessário para o tratamento com ILTB antes de iniciar a terapia anti-TNF- α . O tempo mínimo considerado é de 3 a 4 semanas. O benefício do tratamento anti-TNF- α precoce tem que ser ponderado pelo risco de reativação da TB.³⁶ O início simultâneo da terapia com ILTB e anti-TNF pode ser considerado em casos urgentes.³⁵

O screening para TB não pode prevenir completamente a ocorrência de TB doença.³⁷ Durante a terapia anti-TNF- α e pelo menos 6 meses após a interrupção do tratamento, todos os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas da doença.³⁶ Repetir anualmente a triagem para TB durante a terapia anti-TNF- α parece ser uma abordagem racional para minimizar esse problema.^{36,37} Esses pacientes devem ser testados com TT ou IGRA, se o teste for negativo anteriormente. Nos pacientes que tiveram esses testes positivos no início, esse resultado permanece positivo após o tratamento para ILTB e não é útil para avaliar o risco de nova infecção.

Hepatite B e C

Hepatite B: a reativação da replicação do HBV com aumento do DNA sérico e dos níveis de ALT foi relatada em 20% a 50% dos portadores da hepatite B submetidos a terapia imunossupressora ou quimioterapia contra câncer.⁴⁶⁻⁴⁹ Considerando que os pacientes com DII podem precisar de terapia imunossupressora em qualquer ponto do curso da doença, é necessário rastrear todos os pacientes quanto à infecção por HBV devido a possibilidade de reativação do HBV e descompensação hepática.^{50,51}

A avaliação sorológica para o HBV deve incluir HBsAg, anti-HBs e anti-HBc.⁵⁰ É imperativo vacinar pacientes que não possuem anti-HBs positivo (ou seja, \geq 10 U) antes da terapia biológica.^{46,50} Um curso completo de vacinação (0, 1 e 6 meses) para HBV é recomendado nestes casos e uma dose de reforço deve ser usada naqueles vacinados quando os níveis de anti-HBs estão

abaixo de 10 unidades. A resposta sorológica deve ser avaliada 1 a 2 meses após a conclusão da vacinação. Em pacientes não respondedores, um novo curso completo de vacinação deve ser recomendado com vacinação anti-HBV em esquema acelerado em dose dobrada (isto é, 0, 1 e 2 meses), preferencialmente antes de iniciar o tratamento imunossupressor.^{53,54}

Drogas análogos de nucleosídeo/nucleotídeo deve ser iniciada para todos os pacientes HBsAg positivos que precisarão de terapia imunossupressora. Essa estratégia deve ser adotada pelo menos 7 dias antes do início das tiopurinas e agentes biológicos e continuada por 6 meses a 1 ano após o término da terapia devido o risco de reativação do HBV mesmo após a retirada dos medicamentos.⁵⁵⁻⁶¹ O tenofovir/entecavir é preferido sobre a lamivudina como análogos de núcleos(t)ídeos devido ao seu melhor perfil de resistência.⁵⁹ A tabela 5 resume uma abordagem sugerida para o tratamento de pacientes com DII infectados pelo vírus da hepatite B ou C e que necessitam de imunossupressores ou terapia biológica.

Hepatite C: até o momento, não há informações conclusivas sobre a segurança dos medicamentos imunossupressores no HCV entre os pacientes com DII. Do ponto de vista clínico, o manejo desses pacientes é desafiador devido a várias razões: os medicamentos utilizados no tratamento da DII podem resultar em toxicidade hepática, levando a piora da doença hepática coexistente; esquemas imunossupressores usados para tratar a DII podem levar à reativação viral que pode progredir para insuficiência hepática em raros casos. Além disso, as interações medicamentosas entre terapias administradas para hepatite viral ou DII podem levar a taxas de resposta reduzidas ou eventos adversos inesperados.⁶³⁻⁶⁶

Vírus da imunodeficiência humana (HIV)

Um argumento interessante que favorece o uso de inibidores anti-TNF em pacientes infectados pelo HIV é a segurança de seu uso, uma vez que nenhum aumento na taxa de mortalidade foi registrado.^{67,68} Adicionalmente, foi relatado que os agentes anti-TNF são bem tolerados em pacientes com HIV, sem aumento da taxa de infecções oportunistas, a menos que eles tenham uma replicação não controlada contínua do HIV.^{69,70} A terapia anti-TNF pode ser usada para o tratamento da DII e de outras doenças auto-imunes em uma abordagem multidisciplinar durante a terapia, sem aumentar a viremia plasmática em pacientes cuja doença pelo HIV está sob controle pela terapia antirretroviral combinada.⁷¹ Atualmente, nenhum estudo ainda avaliou a segurança de novos produtos biológicos na população com DII.

Imunizações

O manejo de pacientes com DII deve começar

Tabela 5: Estratégias para o tratamento de pacientes com DII infectados pelo vírus da hepatite B ou C e que necessitam de imunossuppressores ou terapia biológica.[§]

Vírus da hepatite B (HBV)	
Antes do tratamento	<p>Triagem para hepatite B: HBsAg, anti-HBc e anti-HBs</p> <p>Pacientes HBsAg +: avaliar HBeAg, Anti-HBe e HBV-DNA</p> <p>Pacientes com HBV negativo: devem ser vacinados e verificados os níveis de anti-HBs 1-2 meses após a última dose da vacina.</p> <p>O título anti-HBs deve ser verificado novamente a cada dois anos após o início da terapia biológica</p>
Infecção ativa por HBV: (HBsAg +, HBeAg + ou Anti-HBe +, HBV-DNA +)	<p>Terapia antiviral com NA(s) de terceira geração com alta barreira à resistência ao HBV: ETV, TDF ou TAF</p> <p>O tempo da terapia será orientado pela resposta da doença hepática.</p>
Portador inativo do HBV: (HBsAg +, Anti-HBe +, ALT normal, HBV-DNA <2.000 UI/ml)	<p>Profilaxia antiviral empregando NA(s) com alta barreira à resistência ao HBV (ETV, TDF ou TAF)</p> <p>A terapia antiviral deve ser iniciada 1 a 3 semanas antes da terapia imunossupressora e continuar por 6 a 12 meses após a interrupção.</p>
Infecção oculta pelo HBV (HBsAg -, Anti-HBc +, anti-HBs ±)	<p>Monitorar HBsAg e HBV- DNA a cada 3-4 meses</p> <p>Em caso de soroconversão, deve ser iniciada terapia antiviral</p>
Vírus da hepatite C (HCV)	
Antes do tratamento	<p>Triagem para anti-HCV: se anti-HCV +, avaliar RNA do HCV</p> <p>O uso de imunomoduladores e biológicos será baseado na gravidade da doença hepática;</p>
Durante o tratamento	<p>A terapia anti-TNF-α é contraindicada na cirrose hepática descompensada (CHILD B e C).</p> <p>ALT, AST, albumina, bilirrubina e plaquetas devem ser monitorados a cada 3 meses</p>

NA(s) – análogos nucleósido/nucleotídeo; ETV – Entecavir; TDF – fumarato de tenofovir disoproxil; TAF – tenofovir alafenamida; IST – terapia imunossupressora. [§]Adaptado das referências 46, 57 e 58.

com estratégias de vacinação e imunização, sempre que possível no momento do diagnóstico.⁷²⁻⁷⁵ É esperada uma resposta adequada após a vacinação em pacientes com DII, mesmo na ausência de terapia imunomoduladora, uma vez que uma resposta exagerada a vários estímulos externos ocorre em pacientes com DII.⁷⁶ É necessário educar os pacientes e médicos sobre a importância da vacinação em pacientes com DII, a fim de aumentar sua taxa de vacinação, principalmente antes da terapia imunossupressora. Além disso, é

necessário avaliar ocupação, moradia e deslocamento para áreas endêmicas, riscos de exposição e cartão de vacinação atualizado, de acordo com as instruções gerais do cronograma de imunização recomendadas pelo Ministério da Saúde. Também deve ser enfatizado que a vacinação nesses pacientes não está associada à reativação da DII.^{73,78} No entanto, naqueles pacientes em uso de terapia imunossupressora, deve-se tomar muito cuidado antes da administração da vacina, uma vez que geralmente não é possível usar vacinas vivas, devido ao

risco de disseminação de agentes infecciosos.⁷⁶

Vacinas de microorganismos vivos

Um dos tópicos mais importantes na vacinação de pacientes com DII é considerar se o agente infeccioso está vivo/atenuado ou inativado. Consequentemente, sarampo, caxumba, rubéola, poliomielite (Sabin), febre amarela, varicela, BCG, febre tifóide oral não podem ser administrados a pacientes imunossuprimidos, incluindo aqueles em tratamento atual ou aqueles que recentemente (nos últimos 3 meses) receberam prednisona em doses ≥ 20 mg/dia ou equivalente por duas semanas ou mais, azatioprina, 6 mercaptopurina ou metotrexato, agentes biológicos ou pacientes com desnutrição grave.^{76,78} No caso de ser necessária vacinação com vírus vivo, deve-se aguardar, idealmente, pelo menos 4 semanas antes de se iniciar um imunossupressor.^{72,76}

É obrigatório avaliar o estado imunológico da varicela no momento do diagnóstico e antes de iniciar qualquer terapia imunossupressora em pacientes com DII. Aqueles que não têm histórico de varicela anterior, herpes zoster ou vacinação contra varicela, precisam ter avaliado seus títulos de anticorpos séricos IgG.^{54,72} A imunização com a vacina contra o vírus da varicela-zoster (VZV) deve ser realizada pelo menos 3 semanas antes do início de imunossupressores e, de preferência, no diagnóstico da DII, se o histórico médico de vacinação contra varicela, herpes zoster ou VZV for negativo.⁵⁰ Enquanto pacientes com mais de 50 anos em terapia com corticosteroides de curto prazo (≤ 2 semanas), em doses usuais de metotrexato, azatioprina ou 6-mercaptopurina podem receber a vacina para herpes zoster com segurança, a maioria dos especialistas recomenda cautela com outras vacinas vivas neste contexto.⁷⁹ Entretanto, a vacina para Zoster não deveria ser administrada a pacientes altamente imunocomprometidos (isto é, recebendo terapia diária de corticosteróide com uma dose ≥ 20 mg de prednisona ou equivalente por ≥ 14 dias; ou usando biológicos, como um bloqueador de TNF- α ou rituximabe).⁷⁷

Vacinas inativadas

As vacinas inativadas não contêm microorganismos vivos e, portanto, são bem toleradas por pacientes imunossuprimidos. No entanto, pode haver uma menor taxa de soroconversão satisfatória.⁷⁸ As vacinas que contêm agentes infecciosos mortos ou inativados incluem pneumococo, influenza, raiva, febre tifóide, hepatites A e B, HPV (vírus do papiloma humano), meningococo e tétano e difteria para adultos.^{54,73} Todos indivíduos com DII devem receber a vacina inativada contra influenza, anualmente, independentemente do status imunológico do paciente.⁵⁴ Além disso, pelo menos uma dose da vacina pneumocócica-23 deve ser administrada, com revacinação após 5 anos, a pacientes

com menos de 65 anos e/ou imunossuprimidos.^{75,77} Espera-se uma proteção mais ampla contra a doença pneumocócica através do uso de PCV13 e PPSV23 em série.⁸⁰

As vacinas contra tétano e difteria devem ser administradas a cada 10 anos e, pelo menos uma vez na vida, devem estar associadas à coqueluche. A vacina meningocócica pode ser administrada a pacientes com DII, principalmente aqueles com maior risco para essa infecção.^{75,81} Se houver urgência no início da terapia imunossupressora, é permitido encurtar o esquema vacinal para hepatite B, com doses em 0, 1 e 2 meses de intervalo, em vez do esquema convencional de 0, 1 e 6 meses.^{75-77,81} Nos casos de hepatite A, se não forem observados anticorpos séricos, a indicação é de 2 doses e um reforço após 10 anos.^{75,81}

A vacina contra o HPV é recomendada para ambos os sexos, entre 9 e 26 anos de idade, antes ou recém-iniciados em atividade sexual, bem como para pacientes com histórico de condiloma, infecção por HPV (teste de DNA positivo) ou com exame de Papanicolau anormal.^{54,75} Mulheres com DII com ou sem o uso de imunossupressor, independentemente da atividade sexual, também devem ser vacinadas porque são consideradas de alto risco. As estratégias gerais de vacinação estão listadas na tabela 6.

Vacinação de recém-nascidos

Mulheres com DII que usaram agentes biológicos durante a gravidez, especialmente durante o último trimestre da gravidez, devem ter seus recém-nascidos orientados quanto a vacinação. Desde que a presença de biológico circulante em recém-nascidos até seis meses após o parto é relatado, vacinas vivas como rotavírus e BCG não devem ser administradas neste período.^{82,83} Todas as vacinas com vírus mortos ou inativados podem ser administradas com segurança.^{83,84} Portanto, foi proposto que a terapia anti-TNF seja retirada durante o segundo trimestre em pacientes com DII estável.⁸⁶ Por outro lado, o certolizumab pegol é um fragmento Fab de anticorpo humanizado peguado contra o TNF e, como tal, não possui um receptor Fc e, portanto, pode não ser necessário interrompê-lo durante a gravidez.⁸⁶

Embora os biológicos tenham sido detectados no leite materno em pequenas quantidades, estudos recentes apoiam a segurança do uso de imunomoduladores e agentes anti-TNF durante a amamentação.^{82,87}

CONCLUSÃO

A seleção da droga, o aconselhamento e a educação adequada do paciente são questões importantes para o uso bem-sucedido de biológicos em pacientes com DII. Uma pedra angular no tratamento adequado com biológicos é confirmar que DII ativa está presente. Além disso, é fundamental que outras

Tabela 6: Estratégias e *check list* para a vacinação de pacientes com DII.*

Tópicos a serem verificados no diagnóstico da DII ou na primeira visita clínica	<p>1- Cartão de vacinação</p> <hr/> <p>2- Níveis de anticorpos sorológicos:</p> <p>Sarampo, Rubéola e Caxumba: quando a história de infecção documentada ou de vacinação pregressa é desconhecida.</p> <p>Varicela: se a infecção anterior e a vacinação pregressa são desconhecidas.</p> <p>Hepatite A: a menos que haja anticorpos protetores anti-HAV IgG nos 5 anos após a vacinação.</p> <p>Hepatite B: a menos que haja títulos de proteção anti-HBs nos 5 anos após a vacinação.</p>
Vacinas inativadas que devem ser oferecidas para pacientes com DII independentemente do grau de imunossupressão	<p>Gripe (somente injetável): anualmente.</p> <p>Pneumococo: Vacina Pneumococica Conjugada 13-Valente (VPC13) seguida por Vacina Polissacaridica Pneumococica 23-Valente (VPP23).**</p> <p>Tétano e difteria: a cada 10 anos; uma dose do esquema deve ser substituída, uma vez para a vacina adsorvida para difteria, tétano e coqueluche acelular</p> <p>Vírus do papiloma humano: vacina recombinante quadrivalente contra o HPV (tipos 6, 11, 16 e 18): pelo menos duas doses com separação de 6 meses entre elas para pacientes de ambos os sexos, de 9 a 26 anos.</p> <p>Hepatite A: pacientes não imunes devem receber duas doses da vacina, com intervalo de 6 a 12 meses, da primeira para a segunda dose.</p> <p>Hepatite B: pacientes não imunes devem receber três doses, em 0, 1 e 6 meses.***</p> <p>Meningococo: vacina conjugada quadrivalente meningocócica - duas doses para adolescentes com intervalo de 5 anos e apenas uma dose para adultos , dirigida a grupos específicos (recrutas, pessoas que vivem ou viajam para áreas endêmicas, bem como aquelas que vivem em aglomerações, com deficiência de complemento ou asplenia).</p>
Vacinas atenuadas para uso em DII se ainda não estiver planejado iniciar terapia imunossupressora dentro de 1 mês	<p>Vacina tríplice viral: duas doses com 30 dias de intervalo entre elas</p> <p>Varicela: duas doses em adultos, com 4 a 8 semanas entre elas, se os pacientes não forem imunes.</p> <p>Herpes zoster: uma dose em pacientes \geq 50 anos.</p> <p>Febre Amarela: uma dose se o paciente não tiver sido vacinado anteriormente.</p>

Idealmente, deve começar com a aplicação de VPC13 seguida de uma dose de VPP23 após 8 semanas em pacientes imunossuprimidos ou em 6 a 12 meses em imunocompetentes. Uma segunda dose de VPP23 deve ser administrada após 5 anos desde a primeira dose. *Se o uso de imunomodulador ou de terapia biológica for urgente, é possível diminuir o intervalo entre as doses para 0, 1 e 2 meses e avaliar o status anti-HBs após 1 a 2 meses da última dose para definir a imunoproteção; níveis séricos abaixo de 10 mUI/mL são considerados insuficientes e os pacientes precisam de outro esquema com dose dupla em cada aplicação. Alternativamente, nesta última circunstância, pode ser utilizada a vacina anti-HAV e anti-HBV associada. *Adaptado das referências 72, 75, 78 e 80.

condições com apresentações clínicas sobrepostas sejam excluídas, incluindo infecção bacteriana ou viral subjacente, entre outras doenças. Uma história detalhada deve ser coletada para avaliar contra-indicações à terapia biológica. Antes de iniciar o tratamento biológico, os pacientes precisam ser rastreados para ILTB, vírus da hepatite B e C e infecção pelo HIV. Além disso, os médicos devem permanecer vigilantes quanto ao risco de reativação de doenças tropicais infecciosas durante a terapia biológica em pacientes que migram ou viajam para áreas endêmicas tropicais. Preferencialmente, o status da vacinação deve ser verificado e atualizado após o diagnóstico de DII antes do uso de imunossuppressores. As diretrizes atuais recomendam que os adultos com DII sigam o mesmo esquema de imunização de rotina que o saudável, evitando vacinas vivas durante a terapia imunossupressora. Da mesma forma, pacientes que recebem vacinas vivas devem esperar pelo menos um mês para receber terapia biológica. Até o momento, os agentes biológicos demonstraram um perfil de segurança favorável em pacientes com DII, com benefícios geralmente superiores aos riscos, mas na prática clínica, esse problema deve ser avaliado e discutido caso a caso com cada paciente.

REFERÊNCIAS

- Park SH, Aniwan S, Loftus EV Jr. Advances in the use of biologics and other novel drugs for managing inflammatory bowel disease. *Curr Opin Pharmacol*. 2017; 37:65-71. doi: 10.1016/j.coph.2017.09.007
- Souza GS, Vidigal FM, Chebli LA, Ribeiro TCR, Furtado MC, Pace FHL et al. Effect of azathioprine or mesalazine therapy on incidence of re-hospitalization in sub-occlusive ileocecal Crohn's disease patients. *Med Sci Monit*. 2013; 19:716-22. doi: 10.12659/MSM.889196
- Peyrin-Biroulet L, Panés J, Sandborn WJ, Vermeire S, Danese S, Feagan BG et al. Defining disease severity in inflammatory bowel diseases: current and future directions. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016; 14(e17):348-54. doi: 10.1016/j.cgh.2015.06.001
- Santos JCD, Malaguti C, Lucca FA, Cabalzar AL, Ribeiro TCR, Gaburri PD et al. Impact of biological therapy on body composition of patients with Chron's disease. *Rev Assoc Med Bras*. 2017; 63:407-13. doi: 10.1590/1806-9282.63.05.407
- Peyrin-Biroulet L, Fiorino G, Buisson A, Danese S. Firstline therapy in adult Crohn's disease: who should receive antiTNF agents? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013; 10:345-51. doi: 10.1038/nrgastro.2013.31
- Pouillon L, Bossuyt P, Peyrin-Biroulet L. Considerations, challenges and future of anti-TNF therapy in treating inflammatory bowel disease. *Expert Opin Biol Ther*. 2016; 16:1277-90. doi: 10.1080/14712598.2016.1203897
- Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: part 1: diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis*. 2017; 11:3-25. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw168
- Chebli JM, Gaburri PD, Chebli LA, Ribeiro TCR, Pinto AL, Ambrogini Júnior O, Damião AO. A guide to prepare patients with inflammatory bowel diseases for anti-TNF- α therapy. *Med Sci Monit*. 2014; 20:487-98. doi: 10.12659/MSM.890331
- Lahiff C, Safaie P, Awais A, Akbari M, Gashin L, Sheth S et al. The Crohn's disease activity index (CDAI) is similarly elevated in patients with Crohn's disease and in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 37:786-94. doi: 10.1111/apt.12262
- Kane SV. Preparing for biologic or immunosuppressant therapy. *Gastroenterol Hepatol* 2011; 7:544-46.
- Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Safroneeva E, Romero Y, Armstrong D et al. Fecal calprotectin more accurately reflects endoscopic activity of ulcerative colitis than the Lichtiger Index, C-reactive protein, platelets, hemoglobin, and blood leukocytes. *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19:332-41. doi: 10.1097/MIB.0b013e3182810066
- Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummler M, Vavricka SR, Bruegger LE et al. Fecal calprotectin correlates more closely with the simple endoscopic score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105:162-69. doi: 10.1038/ajg.2009.545
- Mosli MH, Zou G, Garg SK, Feagan SG, MacDonald JK, Chande N et al. C-Reactive protein, fecal calprotectin, and stool lactoferrin for detection of endoscopic activity in symptomatic inflammatory bowel disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2015; 110:802-19. doi: 10.1038/ajg.2015.120
- Quigley EM. Overlapping irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease: less than meets the eye? *Therap Adv Gastroenterol*. 2016; 9(2):199-212. doi: 10.1177/1756283X15621230
- Halpin SJ, Ford AC. Prevalence of symptoms meeting criteria for irritable bowel syndrome in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107:1474-82. doi: 10.1038/ajg.2012.260
- Camilleri M. Managing symptoms of irritable bowel syndrome in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 2011; 60: 425-8. doi: 10.1136/gut.2010.234583
- Meng J, Agrawal A, Whorwell PJ. Refractory inflammatory bowel disease-could it be an irritable bowel? *Nat Rev Gastroen-*

- terol Hepatol. 2013; 10:58-61. doi: 10.1038/nrgastro.2012.173
18. Chebli JM, Abreu NC, Chebli LA, Reboredo MM, Pinheiro HS. Intestinal spirochetosis: an unusual cause of IBD flare-up during anti-TNF therapy. *Int J Colorectal Dis.* 2016; 31:745-46. doi: 10.1007/s00384-015-2240-8
19. Rao K, Higgins PD. Epidemiology, diagnosis, and management of clostridium difficile infection in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2016; 22:1744-54. doi: 10.1097/MIB.0000000000000793
20. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis: Part 1: definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohns Colitis.* 2017; 11:649-70. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx008
21. Sager K, Alam S, Bond A, Chinnappan L, Probert CS. Review article: cytomegalovirus and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 41:725-33. doi: 10.1111/apt.13124
22. Ricci Júnior JE, Chebli LA, Ribeiro TCR, Castro AC, Gaburri PD, Pace FHL et al. Small intestinal bacterial overgrowth is associated with concurrent intestinal inflammation but not with systemic inflammation in Crohn's disease patients. *J Clin Gastroenterol.* 2018; 52(6):530-36. doi: 10.1097/MCG.0000000000000803
23. Di Sario A, Bendia E, Schiada L, Sassaroli P, Benedetti A. Biologic drugs in Crohn's disease and ulcerative colitis: safety profile. *Curr Drug Saf.* 2016; 11:55-61. doi: 10.2174/157488631101160212171757
24. Cohn HM, Dave M, Loftus EV Jr. Understanding the cautions and contraindications of immunomodulator and biologic therapies for use in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2017; 23:1301-15. doi: 10.1097/MIB.0000000000001199
25. Siegel CA. Shared decision making in inflammatory bowel disease: helping patients understand the tradeoffs between treatment options. *Gut.* 2012; 61:459-65. doi: 10.1136/gut-jnl-2011-300988
26. Annese V, Beaugerie L, Egan L, Biancone L, Bolling C, Brandts C et al. European evidence-based consensus: inflammatory bowel disease and malignancies. *J Crohns Colitis.* 2015; 9:945-65. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv141
27. Cosnes J. What should be done in inflammatory bowel disease patients with prior malignancy? *Dig Dis.* 2017; 35:50-5. doi: 10.1159/000449083
28. Siegel CA. Review article: explaining risks of inflammatory bowel disease therapy to patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 33:23-32. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04489.x
- Ardura SST, Monica I, Siegel JD, Lu Ying, Bousvaros A, Crandall W. NASPGHAN clinical report: surveillance, diagnosis, and prevention of infectious diseases in pediatric patients with inflammatory bowel disease receiving tumor necrosis factor-alfa inhibitors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 63:130-55. doi: 10.1097/MPG.0000000000001188
29. Cosnes J. Smoking and diet: impact on disease course? *Dig Dis.* 2016; 34(1-2):72-7. doi: 10.1159/000442930
30. Abreu C, Sarmiento A, Magro F. Screening, prophylaxis and counselling before the start of biological therapies: a practical approach focused on IBD patients. *Dig Liver Dis.* 2017; 49(12):1289-97. doi: 10.1016/j.dld.2017.09.002
31. Park SH, Aniwan S, Loftus EV Jr. Advances in the use of biologics and other novel drugs for managing inflammatory bowel disease. *Curr Opin Pharmacol.* 2017; 37:65-71. doi: 10.1016/j.coph.2017.09.007
32. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: part 1: diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis.* 2017; 11:3-25. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw168
33. Bartalesi F, Scirè C, Requena-Méndez A, Abad MA, Buonfrate D, Caporali R et al. Recommendations for infectious disease screening in migrants to Western Europe with inflammatory arthropathies before starting biologic agents: results from a multidisciplinary task force of four European societies (SIR, SER, SIMET, SEMTSI) facing the largest impact of the flow of migrants today. *Clin Exp Rheumatol.* 2017; 35:752-65.
34. Park DI, Hisamatsu T, Chen M, Ng SC, Ooi CJ, Wei SC et al. Asian Organization for Crohn's and Colitis and Asia Pacific Association of Gastroenterology consensus on tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel disease receiving anti-tumor necrosis factor treatment: part 1: risk assessment. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018; 33(1):20-9. doi: 10.1111/jgh.14019
35. Dobler CC. Biologic Agents and Tuberculosis. *Microbiol Spectrum.* 2016; 4(6):1-10. doi: 10.1128/microbiolspec.
36. Abreu C, Afonso J, Camila Dias C, Ruas R, Sarmiento A, Magro F. Serial tuberculosis screening in inflammatory bowel disease patients receiving anti-TNFa therapy. *J Crohns Colitis.* 2017; 11(10):1223-9. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx080
37. Wallis RS. Infectious complications of tumor necrosis factor blockade. *Curr Opin Infect Dis.* 2009; 22:403-9. doi: 10.1097/QCO.0b013e32832dda55
38. Abreu C, Almeida F, Ferraz R, Dias CC, Sarmiento A, Magro F. The tuberculin skin test still matters for the screening of latent Tuberculosis infections among inflammatory bowel disease

- es patients. *Dig Liver Dis.* 2016; 48:1438-43. doi: 10.1016/j.dld.2016.08.107
39. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gómez E, Mola EM et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum.* 2005; 52:1766-72. doi: 10.1002/art.21043
40. Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A. Evidence-based comparison of commercial interferon-gamma release assays for detecting active TB: a metaanalysis. *Chest.* 2010; 137:952-68. doi: 10.1378/chest.09-2350
41. Cotter J, Rosa B. The importance of IGRA in patients candidates for biological therapy. *J Crohns Colitis.* 2013; 7:928-9. doi: 10.1016/j.crohns.2013.02.013
42. Duarte R, Campainha S, Cotter J, Rosa B, Varela P, Correia A et al. Position paper on tuberculosis screening in patients with immune mediated inflammatory diseases candidates for biological therapy. *Acta Reumatol Port.* 2012; 37:253-9.
43. Theis VS, Rhodes JM. Review article: minimizing tuberculosis during anti-tumour necrosis factor-alpha treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 27:19-30. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03553.x
44. Geiter LJ, Gordin FM, Hershfield E, Horsburgh CR, Jereb JA, Jordan TJ et al. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161(3):S221-47. doi: 10.1164/ajrccm.161.supplement_3.ats600
45. Degasperi E, Caprioli F, El Sherif O, Back D, Colombo M, Aghemo A. Challenges in treating patients with inflammatory bowel disease and concurrent viral hepatitis infection. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016; 10:1373-83. doi: 10.1080/17474124.2016.1246181
46. Dusheiko G. Treatment of HBeAg positive chronic hepatitis B: interferon or nucleoside analogues. *Liver Int.* 2013; 33:137-50. doi: 10.1111/liv.12078
47. Loras C, Saro C, Gonzalez-Huix F, Mínguez M, Merino O, Gisbert JP et al. Prevalence and factors related to hepatitis B and C in inflammatory bowel disease patients in Spain: a nationwide, multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104:57-63. doi: 10.1038/ajg.2008.4
48. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2007; 45:507-39. doi: 10.1002/hep.21513
49. Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2014; 8(6):443-68. doi: 10.1016/j.crohns.2013.12.013
50. Loras C, Gisbert JP, Mínguez M, Merino O, Bujanda L, Saro C et al. Liver dysfunction related to hepatitis B and C in patients with inflammatory bowel disease treated with immunosuppressive therapy. *Gut.* 2010; 59(10):1340-6. doi: 10.1136/gut.2010.208413
51. Loras C, Gisbert JP, Saro MC, Piqueras M, Sánchez-Montes C, Barrio J et al. Impact of surveillance of hepatitis b and hepatitis c in patients with inflammatory bowel disease under anti-TNF therapies: multicenter prospective observational study (REPERTINA 3). *J Crohns Colitis.* 2014; 8(11):1529-38. doi: 10.1016/j.crohns.2014.06.009
52. Belle A, Baumann C, Bigard MA, Zallot C, Gizard E, Guéant JL et al. Impact of immunosuppressive therapy on hepatitis B vaccination in inflammatory bowel diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015; 27(8):877-81. doi: 10.1097/MEG.0000000000000370
53. Farraye FA. Vaccination of Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2017; 3:431-4.
54. Rojas-Feria M, Castro M, Suárez E, Ampuero J, Romero-Gómez M. Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: the gut, the drugs and the liver. *World J Gastroenterol.* 2013; 19(42):7327-40. doi: 10.3748/wjg.v19.i42.7327
55. Seto WK, Wong DK, Chan TS, Hwang YY, Fung J, Liu KS et al. Association of hepatitis B core-related antigen with hepatitis B virus reactivation in occult viral carriers undergoing high-risk immunosuppressive therapy. *Am J Gastroenterol.* 2016; 111(12):1788-95. doi: 10.1038/ajg.2016.436
56. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017; 67(2):370-98. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021
57. López-Serrano P, Pérez-Calle JL, Sánchez-Tembleque MD. Hepatitis B and inflammatory bowel disease: role of antiviral prophylaxis. *World J Gastroenterol.* 2013; 19:1342-8. doi: 10.3748/wjg.v19.i9.1342
58. Gisbert JP, Chaparro M, Esteve M. Review article: prevention and management of hepatitis B and C infection in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 33:619-33.
59. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, Buendia MA, Chen DS, Colombo M et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2008; 49(4):652-7. doi: 10.1016/j.jhep.2008.07.014
60. Shouval D, Shibolet O. Immunosuppression and HBV reactivation. *Semin Liver Dis.* 2013; 33:167-77. doi: 10.1055/s-0033-1345722

61. Allen AM, Kim WR, Larson J, Loftus EV Jr. Efficacy and safety of treatment of hepatitis C in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11:1655-60. doi: 10.1016/j.cgh.2013.07.014
62. Sansone S, Guarino M, Castiglione F, Rispo A, Auriemma F, Loperto I et al. Hepatitis B and C virus reactivation in immunosuppressed patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(13):3516-24. doi: 10.3748/wjg.v20.i13.3516
63. Campbell S, Ghosh S. Infliximab therapy for Crohn's disease in the presence of chronic hepatitis C infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001; 13:191-2.
64. European Association for Study of Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2016; 66:153-94. doi: 10.1016/j.jhep.2016.09.001
65. Peyrin-Biroulet L, Cadranet JF, Noursbaum JB, Oussalah A, Seddik M, Canva V et al. Interaction of ribavirin with azathioprine metabolism potentially induces myelosuppression. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 28(8):984-93. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03812.x
66. Pasquereau S, Kumar A, Herbein G. Targeting TNF and TNF receptor pathway in HIV-1 infection: from immune activation to viral reservoirs. *Viruses*. 2017; 9(4):pii: E64. doi: 10.3390/v9040064
67. Ting PT, Koo JY. Use of etanercept in human immunodeficiency virus (HIV) and acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) patients. *Int J Dermatol*. 2006; 45:689-92.
68. Gaylis, N. Infliximab in the treatment of an HIV positive patient with Reiter's syndrome. *J Rheumatol*. 2003; 30:407-11.
69. Gallitano SM, McDermott L, Brar K, Lowenstein E. Use of tumor necrosis factor (TNF) inhibitors in patients with HIV/AIDS. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 74:974-80. doi: 10.1016/j.jaad.2015.11.043
70. Wangsiricharoen S, Ligon C, Gedmintas L, Dehrab A, Tung-siripat M, Bingham C et al. The rates of serious infections in HIV-infected patients who received tumor necrosis factor (TNF)- α inhibitor therapy for concomitant autoimmune diseases. *Arthritis Care Res*. 2016; 69:449-52. doi: 10.1002/acr.22955
71. Long MD, Gulati A, Wohl D, Herfarth H. Immunizations in pediatric and adult patients with inflammatory bowel disease: a practical case-based approach. *Inflamm Bowel Dis*. 2015; 21(8):1993-2003. doi: 10.1097/MIB.0000000000000395
72. Gisbert JP, Chaparro M. Vaccination strategies in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013; 10:277-85. doi: 10.1038/nrgastro.2013.28
73. Kantsø B, Simonsen J, Hoffmann S, Valentiner-Branth P, Petersen AM, Jess T. Inflammatory bowel disease patients are at increased risk of invasive pneumococcal disease: a nationwide Danish cohort study 1977-2013. *Am J Gastroenterol*. 2015; 110:1582-7. doi: 10.1038/ajg.2015.284
74. Reich J, Wasan SK, and Farraye FA. Vaccination and health maintenance issues to consider in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2017; 13(12):717-24.
75. Melmed GY. Vaccination strategies for patients with inflammatory bowel disease on immunomodulators and biologics. *Inflamm Bowel Dis*. 2009; 15:1410-6. doi: 10.1002/ibd.20943
76. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M et al. IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014; 58(3):309-18. doi: 10.1093/cid/cit816
77. Farraye FA, Melmed GY, Lichtenstein GR, Kane SV. ACG clinical guideline: preventive care in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2017; 112:241-58. doi: 10.1038/ajg.2016.537
78. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC): prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2008; 57(RR-5):1-30.
79. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, Gierke R, Moore MR, Whitney CG et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥ 65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014; 63:822-5.
80. Dipasquale V, Romano C. Vaccination strategies in pediatric inflammatory bowel disease. *Vaccine*. 2017; 35(45):6070-5. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.09.031
81. Gisbert JP, Chaparro M. Safety of anti-TNF agents during pregnancy and breastfeeding in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108:1426-38. doi: 10.1038/ajg.2013.171
82. Lu Y, Bousvaros A. Immunizations in children with inflammatory bowel disease treated with immunosuppressive therapy. *Gastroenterol Hepatol*. 2014; 10:355-63.
83. Veereman-Wauters G, Ridder L, Veres G, Kolacek S, Fell J, Malmborg P et al. Risk of infection and prevention in pediatric patients with IBD: ESPGHAN IBD Porto Group commentary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 54(6):830-7. doi: 10.1097/MPG.0b013e31824d1438
84. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, Cortot A, Lee SD, Sie-

gel CA et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11(3):286-92. doi: 10.1016/j.cgh.2012.11.011

85. Mahadevan U, McConnell RA, Chambers CD. Drug safety and risk of adverse outcomes for pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2017; 152(2):451-62. doi: 10.1053/j.gastro.2016.10.013

86. Gaidos JK, Kane SV. Managing IBD therapies in pregnancy. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2017; 15(1):71-83. doi: 10.1007/s11938-017-0123-5



@hurevista



twitter.com/hurevista



revista.hurevista@ufjf.edu.br



hurevista.ufjf.emnuvens.com.br/hurevista



(32) 4009-5408

**Hospital Universitário da
Universidade Federal de Juiz de Fora**

Avenida Eungênio do Nascimento, s/n, Dom Bosco.

Segundo andar – Sala da Gerência de Ensino e Pesquisa (GEP)

Juiz de Fora – Minas Gerais

CEP: 36038-330