

AIM GF MAGAZINE

volume 11 . n° 1

março 2021 | trimestral
ISSN 2184-2493

editorial »

O sonho caminhado em equipa

artigo de opinião »

O sonho 10 anos depois

revisão baseada na evidência »

O papel do magnésio oral nas câibras da gravidez:
uma revisão baseada na evidência

Eficácia do uso dos relaxantes musculares no
tratamento da lombalgia aguda e crónica

Evidência da suplementação oral com
vitamina D na dermatite atópica

Eficácia da suplementação de probióticos na
obstipação funcional em adultos
- uma revisão baseada na evidência

Testosterona no tratamento do transtorno do
desejo sexual hipoativo em mulheres...
qual a evidência?

investigação »

Avaliação da efetividade dos agonistas
da GLP1 em doentes com diabetes *mellitus* tipo 2
- contexto real da consulta externa de
endocrinologia de um hospital
central em Portugal

relato de caso »

O gigante adormecido

Quando o diagnóstico
está na cara...

A síndrome da algália roxa:
a propósito de um caso clínico

Prurido aquagénico
- prurido policitémico:
a propósito de um caso clínico

Ficha Técnica

ISSN 2184-2493

CORPO EDITORIAL

EDITORES-CHEFE:

Dr. Jaime Oliveira
Dra. Rosana Pereira Dias

EDITORES-ADJUNTOS:

Dra. Ana Cecília Barbosa
Dra. Ana Filipa Miranda
Dra. Ana Rita Cerqueira
Dra. Joana Fernandes Ribeiro
Dra. Joana Peixoto
Dra. Joana Resse Lascasas
Dr. João Paulino
Dra. Vera Lúcia Teixeira

DESIGN E GRAFISMO:

LCD design
info@lccddesign.pt

PERIODICIDADE:

Trimestral

NORMAS DE PUBLICAÇÃO:

<https://www.aimgfzonanorte.pt/aimgf-magazine>

REVISTA INDEXADA:

Índex
Revistas Médicas Portuguesas

APOIO CIENTÍFICO:

CIMGF
NORTE

OPEN ACCESS:

Licença Creative Commons (CC BY-NC-ND 4.0)
A Revista AIMGF Magazine está licenciada com uma
Licença Creative Commons - Atribuição Não
Comercial Sem Derivações 4.0 Internacional



SEDE AIMGF ZONA NORTE:

Rua Prof. Álvaro Rodrigues, 49, 4100-040 Porto



Índice

5 CONSELHO CIENTÍFICO

6 EDITORIAL

O SONHO CAMINHADO EM EQUIPA
Jaime Oliveira e Rosana Pereira Dias

7 ARTIGO DE OPINIÃO

O SONHO 10 ANOS DEPOIS
Lúcia Santos

8 REVISÃO BASEADA NA EVIDÊNCIA

O PAPEL DO MAGNÉSIO ORAL NAS CÃIBRAS DA GRAVIDEZ: UMA REVISÃO BASEADA NA EVIDÊNCIA
Luciana Costa, Luísa Silva, Odília Godinho

13 REVISÃO BASEADA NA EVIDÊNCIA

EFICÁCIA DO USO DOS RELAXANTES MUSCULARES NO TRATAMENTO DA LOMBALGIA AGUDA E CRÔNICA
Isabel Arraiolos, Patrícia Norte, Samuel Gomes, Vanda Marques

23 REVISÃO BASEADA NA EVIDÊNCIA

EVIDÊNCIA DA SUPLEMENTAÇÃO ORAL COM VITAMINA D NA DERMATITE ATÓPICA
Elvira Teles Sampaio, Sara Carneiro Alves

28 REVISÃO BASEADA NA EVIDÊNCIA

EFICÁCIA DA SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICOS NA OBSTIPAÇÃO FUNCIONAL EM ADULTOS - UMA REVISÃO BASEADA NA EVIDÊNCIA
Sara Guimarães Fernandes, Miguel Gouveia, Marta Pinheiro

36 REVISÃO BASEADA NA EVIDÊNCIA

TESTOSTERONA NO TRATAMENTO DO TRANSTORNO DO DESEJO SEXUAL HIPOATIVO EM MULHERES... QUAL A EVIDÊNCIA?
Joana Fiúza, Catarina Ribeiro, Tânia Rebelo, Beatriz Soares, Álvaro Mendes

45 RELATO DE CASO

O GIGANTE ADORMECIDO
Mário José Gomes, Ana Rita Mendes

47 RELATO DE CASO

QUANDO O DIAGNÓSTICO ESTÁ NA CARA...
João Teixeira Reis, Fabiana Peixoto, Maria Manuel Marques

51 RELATO DE CASO

A SÍNDROME DA ALGÁLIA ROXA: A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO
Teresa Caridade, Cristina Marques, Mariana Reis Lopes

53 RELATO DE CASO

PRURIDO AQUAGÉNICO - PRURIDO POLICITÉMICO: A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO
José António Moreira, Ana Sara Silva, Ana Filipa Pimentel

59 INVESTIGAÇÃO

AValiação da Efetividade dos Agonistas da GLP1 em Doentes com Diabetes *MELLITUS* TIPO 2 - CONTEXTO REAL DA CONSULTA EXTERNA DE ENDOCRONOLOGIA DE UM HOSPITAL CENTRAL EM PORTUGAL
Joana Queiroz-Machado, Jorge Soares

Conselho Científico 2021

Medicina Geral e Familiar

Dra. Ana Garrido
Dra. Ana Margarida Carvalho
Dra. Ana Rita Luz
Dra. Camila Mota Neves
Dra. Carla Jorge
Dra. Catarina Nogueira
Dra. Célia Maia
Dra. Cíntia França
Dra. Cristina Mesquita Neves
Dra. Fabiana Ribeiro Peixoto
Dra. Filipa Matias
Dra. Inês Teles
Dra. Joana Rita Mendes
Dra. Lígia Silva
Dr. Luís Pinho Costa
Dra. Márcia Sá
Dra. Margarida Moreira
Dra. Maria Angélica Nunes
Dra. Maria João Sá
Dra. Maria João Serra
Dra. Maria Manuel Marques
Dr. Nuno Miguel Parente
Dr. Nuno Saraiva
Dr. Pedro Couto
Dr. Pedro Seabra
Dr. Raúl Marques Pereira
Dra. Sabrina Pedone
Dra. Telma Lopes

Cardiologia

Dr. Eduardo Vilela

Endocrinologia

Dr. João Sérgio Neves

Gastroenterologia

Dr. Rui Gaspar

Ginecologia/Obstetrícia

Dr. Pedro Viana Pinto

Medicina Física e de Reabilitação

Dr. Bruno Mendes

Medicina Interna

Dr. Gilberto Pires da Rosa
Dra. Rafaela Veríssimo
Dr. Ricardo Fernandes

Otorrinolaringologia

Dr. José Pedro Matos

Pediatria

Dr. Hugo Ribeiro
Dra. Mariana Amorim Branco

Pneumologia

Dr. João Bento

Psiquiatria

Dr. Gustavo França

Saúde Pública

Dra. Rosa Branca Mansilha

O SONHO CAMINHADO EM EQUIPA

Jaime Oliveira^{1,2}, Rosana Pereira Dias^{1,3}

¹ Editor(a)-Chefe da AIMGF Magazine, no Biénio 2020-2021.

² Médico Interno de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF Odisseia, ACeS Grande Porto III - Maia/Valongo.

³ Médica Interna de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF ao Encontro da Saúde, ACeS Grande Porto I - Santo Tirso/Trofa.

A AIMGF Magazine é a revista científica oficial da Associação de Internos de Medicina Geral e Familiar (AIMGF) da Zona Norte. A sua primeira edição foi publicada em 2011, augurando uma trajetória crescente de ambição, profissionalismo e sucesso, tendo como um dos seus marcos a indexação no Índice de Revistas Médicas Portuguesas.

Ao longo deste percurso, com o contributo de todos os editores, autores e revisores, a AIMGF Magazine foi-se afirmando como “a revista” de referência para a divulgação do trabalho científico que é feito (e bem feito) pelos Internos de Medicina Geral e Familiar da Zona Norte.

Foi com este repto que, em janeiro de 2020, “nos foi passado o testemunho”. Fomos convidados a constituir e liderar a nossa própria equipa editorial. Chegou a vez de ser a nossa equipa editorial “a correr nesta prova de estafetas” para dignificar o nome da revista, que tem vindo a ser uma das bandeiras do trabalho da AIMGF Zona Norte.

A nossa primeira experiência como editores-chefe de uma revista científica tem sido uma aventura desafiante, gratificante e revigorante: a) desafiante, face ao legado excecional deixado pelas equipas editoriais anteriores e na perspetiva de continuarmos nos mesmos eixos; b) gratificante, pela qualidade científica apresentada nas edições publicadas até ao momento, tendo como base o trabalho e a colaboração imensuráveis da nossa equipa e a vontade de superação dos autores, com submissões cada vez mais pertinentes para a prática clínica dos cuidados de saúde primários (CSP); c) revigorante, face aos anseios que enfrenta a Medicina Geral e Familiar e o seu Internato, neste período de sobrecarga dos CSP sem precedentes.

Ao longo deste caminho temos tido a sorte e o privilégio de contar com uma equipa exemplar, que partilha e trabalha connosco este sonho, dia após dia. Falamo-vos de todos os elementos da AIMGF e, particularmente, dos editores da AIMGF Magazine, bem como do nosso Conselho Científico. Os colegas especialistas e internos de várias especialidades que compõem o Conselho Científico vêem neste sonho, tal como nós, a oportunidade de gerar conhecimento científico favorecedor da melhoria da qualidade dos cuidados centrados no utente.

Neste ano assinala-se o décimo aniversário da nossa revista. Embora não possamos comemorá-lo da forma que gostaríamos, queremos aproveitar esta data para partilhar convosco a reflexão que fizemos nos últimos parágrafos e refletir sobre o horizonte que vislumbramos: as expectativas são muitas e a fasquia é alta, contudo, a cada direção que passa, a AIMGF Zona Norte e a AIMGF Magazine crescem cada vez mais, como espaço de ciência, de trabalho e de entreajuda.

Finalizamos este editorial renovando o desafio que abraçamos no início de 2020. Juntem-se a nós, fortalecendo a associação e a revista, para que em janeiro de 2022 possamos, também nós, passar este testemunho, esta vontade de saber mais e fazer melhor, dia após dia.

Abracem a vocação, agarrem o trabalho e mantenham o crescimento exponencial deste sonho realizado que é a AIMGF Magazine.



O SONHO 10 ANOS DEPOIS

Lúcia Santos^{1,2}

¹Ex-editora-Chefe da AIMGF Magazine.

² Assistente em Medicina Geral e Familiar, USF Santa Maria, ACeS Grande Porto II - Gondomar.

Dez anos passaram e o prazer em escrever, mais uma vez, nesta revista que ajudei a nascer, exponencia-se!

Em 2011 criamos a AIMGF Magazine como revista oficial da Associação de Internos de Medicina Geral e Familiar da Zona Norte (AIMGF Zona Norte) com o objetivo primordial de constituir uma voz para a associação e um espaço de partilha de informação e conhecimentos de e para (sobretudo) os futuros médicos de família da zona norte. Uma revista de enaltecimento da especialidade e para quem dela fazia parte um projeto de incontestável enriquecimento pessoal e formativo. A sua primeira edição foi um objetivo orgulhosamente alcançado por equipa editorial totalmente inexperiente, mas que sempre contou com a colaboração e o empenho incondicional de toda a associação.

Os passos seguintes? Nessa altura, bem modestos, passavam pela progressiva melhoria da estrutura da revista, a maior frequência e regularidade da sua publicação e a melhoria dos seus conteúdos através da sua divulgação crescente e do apelo incessante à participação de autores. Mas sem dúvida, e hoje confesso sem qualquer pudor, que por mais que imaginado e sonhado o percurso desta revista, o que tem vindo a ser traçado superou sobejamente toda e qualquer expectativa e ambição inicialmente criadas.

A nossa revista é hoje uma revista de referência na especialidade, de ciência e da sua partilha, com um contínuo de crescimento pautado por profissionalismo, sucessos e devido reconhecimento. A AIMGF Magazine é uma revista científica indexada às Revistas Médicas Portuguesas e este ano passará a ter 3 edições anuais!

Dizia eu há uma década “Sou Médica de Família. E estou apaixonada por aquilo que sou!” Esta é uma frase que me caracteriza, que fiz questão de destacar em cada um dos meus relatórios do internato e, é com um orgulho que me faz sentir maior, que afirmo, mais de uma década depois, que este é um sentimento que em nada mudou!

Continuo, como quando escrevi pela primeira vez para esta revista, a adorar comunicar e todos os dias, a comprometer-me com pessoas e não com um

conjunto de conhecimentos, grupo de doenças ou procedimentos diferenciados. Continuo a fazer, em cada consulta, o compromisso comigo própria de dar sempre o meu melhor e de ser sempre melhor médica. E a fazer depois um compromisso com o utente. Um compromisso que passa assim a ser “nosso”. Um compromisso que não é limitado pelo tipo de problema de saúde e que se consuma na mais singela beleza do exercício da Medicina Geral e Familiar.

E acho que foi por honra a este compromisso que me propus a integrar esta associação e o corpo editorial desta revista há 10 anos atrás, na escalada da minha entrega e dedicação, neste feito não só com os meus utentes e com a minha especialidade, mas também, e em especial, com os meus pares.

Um caminho, que à semelhança do caminho da própria revista, não tinha um prazo definido ou um percurso no qual me obrigasse a fazer o que quer que fosse, a não ser o de vaidosamente dar a conhecer a primazia da nossa conduta e comprovar o quão bem aprendemos a dá-la sempre à pessoa, seja ela o nosso utente, colega, amigo ou familiar. Enquanto Médica de Família, e em particular, enquanto redatora foi este sempre o meu principal objetivo. E como 10 anos depois se mantém como principal missão desta revista a defesa de uma formação de excelência nesta especialidade, eu sou a redatora mais inexperiente, mas a mais envaidecida e realizada de sempre!

P.S. Juntem-se a nós!



O PAPEL DO MAGNÉSIO ORAL NAS CÃIBRAS DA GRAVIDEZ: UMA REVISÃO BASEADA NA EVIDÊNCIA

THE ROLE OF ORAL MAGNESIUM IN PREGNANCY CRAMPS: AN EVIDENCE-BASED REVIEW

Autores:

Luciana Costa¹, Luísa Silva¹, Odília Godinho²

RESUMO

Introdução: Cãibras definem-se como contraturas musculares súbitas, dolorosas e involuntárias, com duração de segundos a minutos. Constituem um problema comum nos cuidados de saúde primários, sobretudo no terceiro trimestre de gravidez. A sua etiologia permanece desconhecida e não existe um tratamento universalmente aceite, mas têm sido comercializados diversos suplementos de magnésio por se equacionar o seu papel na diminuição da excitabilidade neuronal e, conseqüentemente, na abordagem da cãibra. Com este trabalho pretende-se rever a evidência sobre a eficácia do magnésio oral no tratamento ou prevenção de cãibras em grávidas.

Métodos: Pesquisa de metanálises, revisões sistemáticas (RS), ensaios clínicos aleatorizados controlados (ECAC) e normas de orientação clínica nas fontes: *National Guideline Clearinghouse*, *National Institute for Health and Clinical Excellence*, *Canadian Medical Association Practice Guidelines*, *Cochrane*, *DARE*, *Bandolier* e *Pubmed*. A pesquisa foi realizada a 4 de julho de 2019 com os termos MeSH “pregnancy”, “magnesium” e “muscle cramp”, para artigos publicados nos últimos 10 anos, sem restrições quanto à língua. Utilizou-se a escala *Strength of Recommendation Taxonomy* (SORT) para atribuir níveis de evidência (NE) e força de recomendação (FR).

Resultados: Obtiveram-se 134 artigos, tendo-se selecionado três RS e um ECAC. *Garrison*, 2012: apenas um dos três ECAC incluídos mostraram benefício significativo a favor do magnésio (NE 2). *Paul Sebo*, 2013: incluiu três ECAC, dois com vantagens significativas (NE 2). *Zhou*, 2015: incluiu quatro ECAC, igualmente sem resultados consistentes (NE 2). *Zarean*, 2017: intervenção em três grupos de grávidas, com número significativamente inferior de cãibras no grupo que recebeu magnésio (NE 2).

Discussão/Conclusão: A eficácia da suplementação oral com magnésio na abordagem das cãibras associadas à gravidez não é clara (FR B). São necessários novos ECAC de elevada qualidade e com metodologias homogêneas (critérios de inclusão, dose e tipo de formulação, duração do tratamento, *follow-up*) para se obter uma conclusão mais robusta.

Palavras-chave: gravidez; magnésio; cãibras

Keywords: *pregnancy; magnesium; muscle cramp*

INTRODUÇÃO

As cãibras durante a gravidez são um problema comum, caracterizado por contrações musculares súbitas, intensas, dolorosas e involuntárias, sobretudo dos membros inferiores, e com uma duração de segundos a minutos.^{1,2} Quando intensas e frequentes interferem no sono e nas atividades de vida diária, limitam a realização de atividade física, diminuindo assim a qualidade de vida da grávida.¹

Os estudos epidemiológicos indicam que 30% a 50% das mulheres grávidas sofrem de cãibras nos membros inferiores, especialmente no terceiro trimestre, apresentando-se, portanto, como um problema frequente nos cuidados de saúde primários.³ Cerca de 2/3 apresenta episódios duas vezes por semana, e estes podem ocorrer em qualquer altura do

dia, embora sejam mais frequentes durante o período noturno.³

A etiologia das cãibras permanece desconhecida. Existem algumas associações com alterações metabólicas da gravidez, sedentarismo/exercício excessivo, desequilíbrios hidroeletrólíticos ou défices vitamínicos.^{2,4} Fisiologicamente, coloca-se como hipótese a sua origem na hiperatividade de neurónios motores, associando-se a descargas espontâneas, involuntárias e de elevada frequência.^{1,5}

O tratamento apropriado ainda não está esclarecido. Uma das intervenções mais usadas é a suplementação com magnésio (Mg) oral, atualmente de venda livre.² A fisiologia da gravidez por vezes é compatível com uma diminuição sérica dos níveis de Mg,⁶ e uma vez que o défice de Mg aumenta a excitabilidade neuronal e a transmissão neuromuscular, levando à libertação de acetilcolina pelo neurónio motor e, conseqüentemente, à cãibra,⁷ equaciona-se que a suplementação poderá suprimir a ocorrência de cãibras.⁸ Com este trabalho pretende-se rever a evidência sobre a eficácia do Mg oral no tratamento ou prevenção de cãibras em mulheres grávidas.

1. Médica Interna de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF Torrão, ACeS Tâmega III – Vale do Sousa Norte

2. Médica Interna de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF Anta, ACeS Grande Porto VIII – Espinho/Gaia

MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica a 4 de julho de 2019, de meta-análises (MA), revisões sistemáticas (RS), ensaios clínicos aleatorizados controlados (ECAC) e normas de orientação clínica (NOC), publicados entre o dia 4 de julho de 2009 e a data da pesquisa (período de 10 anos), nas bases de dados *National Guideline Clearinghouse*, *National Institute for Health and Clinical Excellence*, *Canadian Medical Association Practice Guidelines*, *Cochrane*, *DARE*, *Bandolier* e *Pubmed*.

Utilizaram-se os termos *MeSH* “pregnancy”, “magnesium” e “muscle cramp” e não foram consideradas restrições relativamente à língua de redação dos artigos. Aplicaram-se os seguintes critérios de inclusão: a) População: mulheres grávidas; b) Intervenção: suplementação oral com Mg; c) Comparação: outras terapêuticas, placebo, nenhuma terapêutica; d) *Outcome*: frequência ou intensidade das câibras.

Na avaliação dos níveis de evidência (NE) dos estudos incluídos e atribuição da força de recomendação (FR), utilizou-se a escala *Strength of Recommendation Taxonomy (SORT)* da *American Family Physician*.⁹

RESULTADOS

Da pesquisa resultaram 134 estudos (Figura 1). Excluíram-se 127 após leitura do título e resumo (122), bem como os duplicados (5). Após a leitura completa dos restantes, excluíram-se dois ECAC (incluídos em RS) e uma RS (semelhante a outra RS que incluía os mesmos ECAC). No final, foram selecionados quatro estudos: três RS e um ECAC (Quadro I).

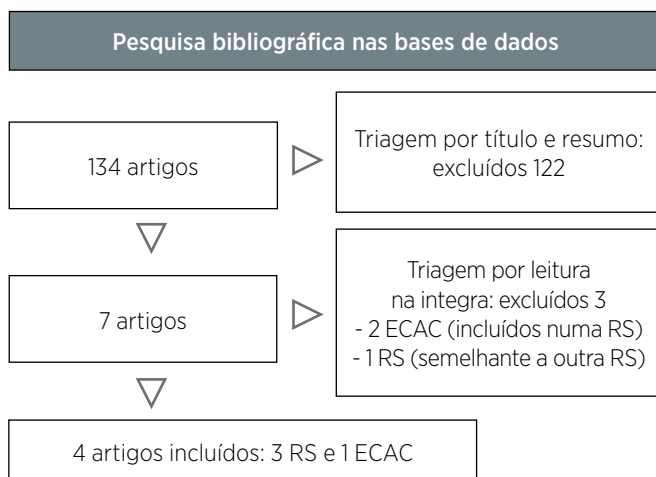


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos a incluir na revisão baseada na evidência.

Legenda: ECAC – ensaios clínicos aleatorizados controlados; RS – revisão sistemática.

Revisões Sistemáticas

A RS de *Garrison et al.* (2012)⁸ faz uma avaliação do efeito da suplementação com Mg em indivíduos com câibras. Para isso foram incluídos sete ECAC ($n = 524$),

quatro desses em indivíduos com câibras idiopáticas ($n = 322$) e três em grávidas com câibras dos membros inferiores ($n = 202$).

Os resultados encontrados são controversos, quer na frequência quer na intensidade das câibras. Particularizando os estudos que envolviam grávidas, dois ECAC comparavam Mg com placebo: um deles com benefício a favor do Mg, ao passo que outro sem diferenças encontradas. O ECAC que comparava Mg com ausência de tratamento também não mostrou benefício estatisticamente significativo do uso de Mg.

Os autores desta RS concluem que é improvável que o Mg contribua para a profilaxia das câibras idiopáticas mas, em relação ao seu papel nas grávidas, os resultados foram inconsistentes e por isso são necessários mais estudos. Apontam como limitações aos ECAC incluídos: as dimensões pequenas das populações estudadas, a doses diferentes de Mg, o tempo curto de *follow-up* e a variabilidade na medição dos *outcomes*, o que dificulta a comparação entre eles.

A RS de *Paul Sebo et al.* (2013)¹⁰ teve como objetivo rever a eficácia do Mg no tratamento das câibras noturnas dos membros inferiores e os seus efeitos adversos, comparativamente ao placebo. Esta RS inclui sete ECAC ($n = 361$), entre os quais três ECAC cujos participantes são mulheres grávidas ($n = 204$).

A análise dos estudos que incluíam grávidas mostrou que em dois ECAC existia uma redução estatisticamente significativa na frequência e intensidade das câibras no grupo da intervenção (suplementação oral com Mg), comparativamente ao grupo controlo (placebo). O terceiro ECAC não demonstrou diferenças nesses *outcomes*. Relativamente aos efeitos adversos do Mg constatou-se que os sintomas gastrointestinais foram mais frequentes comparativamente ao placebo (diarreia, náusea, flatulência, obstipação), ainda que sem diferenças estatisticamente significativas, tendo-se revelado segura a sua utilização.

A evidência desta revisão, segundo os autores, é fraca devido à baixa qualidade metodológica dos ECAC incluídos. Ainda assim, foi realizada uma meta-análise através de simulação que mostra que o tratamento com Mg nas grávidas é favorável, com uma redução de cerca de duas câibras por semana, embora persistam dúvidas acerca da relevância clínica deste resultado.

A RS de *Zhou et al.* (2015)¹¹ avalia a eficácia e segurança de diferentes intervenções para o tratamento de câibras dos membros inferiores durante a gravidez. Os autores selecionaram para o estudo seis ECAC ($n = 390$), entre os quais quatro ECAC ($n = 288$) cuja intervenção inclui Mg: três comparam Mg com placebo e um compara Mg com ausência de tratamento.

Uma das limitações referidas pelos autores desta RS é a heterogeneidade entre estudos no que diz respeito à definição e medição dos *outcomes*. Relativamente à frequência de câibras, o Mg não

reduziu de forma consistente a ocorrência de câibras. Verificaram-se diferenças a favor do Mg em dois ECAC, respetivamente, no número de grávidas com zero ou duas câibras/semana após tratamento, e na redução do número de câibras em 50% após tratamento. Por outro lado, outros *outcomes* avaliados em dois ECAC não revelaram diferenças: número total de câibras durante duas semanas de tratamento; número de grávidas após tratamento com “câibras diárias”, “câibras em dias alternados”, ou “uma câibra por semana”. Relativamente à intensidade das câibras que foi alvo de avaliação pelas grávidas, dois ECAC mostraram redução ligeira da intensidade e um ECAC não encontrou diferenças. Os dois ECAC que avaliaram os efeitos adversos do Mg não detetaram diferenças comparativamente ao placebo.

Os autores desta RS concluem que a evidência acerca dos benefícios do tratamento com Mg não é clara, sobretudo pelas limitações encontradas nos desenhos dos estudos e pelas diferenças na descrição dos *outcomes* que impedem a sua comparação e a análise global dos resultados. Os níveis de evidência atribuídos aos estudos foram baixo ou muito baixo.

Ensaio Clínico Aleatorizado Controlado

O ECAC de *Zarean et al. (2017)*¹² pretendia avaliar o efeito da suplementação com Mg na prevenção de

várias complicações que podem ocorrer durante a gravidez, entre as quais se incluíam as câibras. Para isso participaram 180 mulheres grávidas, às quais foi realizada uma determinação da concentração sérica de Mg entre as 12 e 14 semanas de gestação. As grávidas com Mg sérico > 1,9 mg/dL ($n = 60$) foram incluídas no grupo controlo A e as grávidas com Mg sérico < 1,9 mg/dL foram incluídas nos grupos B ($n = 60$) e C ($n = 60$). Todos os grupos receberam suplementação com um comprimido multimineral diário até ao final da gravidez, e as grávidas do grupo C receberam, adicionalmente, 200 mg de Mg sob a forma de um comprimido diário durante um mês.

Neste ECAC foi feita uma comparação entre a frequência de pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, câibras dos membros inferiores, restrição de crescimento intra-uterino, parto pré-termo, rotura prematura de membranas, baixo peso à nascença, pontuação no *Apgar* e morte fetal. O grupo que recebeu a suplementação adicional de Mg (grupo C) mostrou resultados favoráveis e diferenças estatisticamente significativas para todos os *outcomes* avaliados, nomeadamente com menor frequência de câibras ($p < 0,001$), o que levou os autores a concluir que a suplementação de Mg durante a gravidez parece diminuir a probabilidade de ocorrência de diversas complicações.

Quadro I. Resumo dos estudos selecionados.

| Referência | População | Intervenção | Resultados | NE |
|---|---|---|--|----|
| RS <i>Garrison et al.</i> ⁸ 2012 | Incluídos 7 ECAC no estudo: - 3 ECAC: grávidas com câibras ($n = 202$); - 4 ECAC: indivíduos com câibras idiopáticas ($n = 322$) - fora do âmbito desta análise, não descritos. <i>Outcome</i> primário: redução do nº de câibras/semana, após intervenção. | • 366 mg/dia Mg oral elementar (citrato/lactato) vs placebo, 3 sem ($n = 73$); • 366 mg/dia Mg oral elementar (citrato/lactato) vs placebo, 2 sem ($n = 45$); • 364 mg/dia Mg oral elementar (aspartato) vs 500 mg cálcio vs 100/40 mg de vit B1/B6 vs nenhum tratamento, 2 sem ($n = 84$). | • Frequência câibras em escala ordinal de 5 pontos. Houve redução significativa no grupo que recebeu Mg ($p < 0,05$); • Nº de dias ou noites com câibras. Benefício não significativo no grupo que recebeu Mg ($p = 0,27$); • Frequência câibras em escala ordinal de 3 pontos. Sem diferença significativa entre o grupo com Mg e grupo sem tratamento. RS sem metanálise (diferentes medições de <i>outcome</i> , dados não agrupáveis). | 2 |
| RS <i>Sebo P et al.</i> ¹⁰ 2013 | Incluídos 7 ECAC no estudo: - 3 ECAC: grávidas com câibras ($n = 204$); - 4 ECAC: indivíduos com câibras idiopáticas ($n = 204$) - fora do âmbito desta análise, não descritos. <i>Outcome</i> primário: redução do nº de câibras noturnas/semana, após intervenção. | • 360 mg/dia Mg oral elementar (citrato/lactato) vs placebo, 3 sem ($n = 73$); • 300 mg Mg oral elementar (bisglicerato) vs placebo, 4 sem ($n = 86$); • 360 mg/dia Mg oral elementar (citrato/lactato) vs placebo, 2 sem ($n = 45$). | • Nº de dias com câibras em escala ordinal de 5 pontos. Houve redução significativa no grupo que recebeu Mg ($p < 0,05$); • Percentagem de grávidas com redução de 50% no nº de câibras. Nº de grávidas com redução de 50% significativamente maior no grupo Mg ($p < 0,007$); • Nº de dias ou noites com câibras. Benefício não significativo no grupo que recebeu Mg ($p = 0,27$); Nos três ensaios que envolviam grávidas, a diferença no nº médio de câibras por semana entre o grupo placebo e o que recebeu Mg foi de 0,807 (<i>quantil</i> 2,5%: -0,386; <i>quantil</i> 97,5%: 0,875). | 2 |

| | | | | |
|--|--|--|--|---|
| <p>RS <i>Zhou et al.</i>¹¹ 2015</p> | <p>Incluídos 6 ECAC no estudo, todos realizados em grávidas com câibras: - 4 ECAC: intervenção com Mg ($n = 288$); - 2 ECAC: outras intervenções, sem Mg ($n = 102$) - fora do âmbito desta análise, não descritos.</p> <p><i>Outcome</i> primário: frequência de câibras, após intervenção.</p> | <ul style="list-style-type: none"> • 360 mg/dia Mg oral elementar (citrato/lactato) vs placebo, 3 sem ($n = 73$); • 360 mg/dia Mg oral elementar (citrato/lactato) vs placebo, 2 sem ($n = 45$); • 364 mg/dia Mg oral elementar (aspartato) vs 500 mg cálcio vs 100/40 mg de vit B1/B6 vs nenhum tratamento, 2 sem ($n = 84$); • 300 mg Mg oral elementar (bisglicerato) vs placebo, 4 sem ($n = 86$). | <p>Houve diferenças estatisticamente significativas a favor do Mg nos <i>outcomes</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nº de grávidas após tratamento com: • “0 câibras/semana” (RR 5,66; IC 95%: 1,35 a 23,68) • “2 câibras/semana” (RR 0,29; IC 95%: 0,11 a 0,80) - Redução no nº câibras em 50% (RR 1,42; IC 95%: 1,09 a 1,86). <p>Não houve diferenças relativamente aos <i>outcomes</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nº total de câibras durante 2 semanas de tratamento; - Nº grávidas após tratamento com câibras: “diárias”, “dia sim dia não”, “1/sem”. | 2 |
| <p>ECAC <i>Zarean et al.</i>¹² 2017</p> | <p>180 grávidas assintomáticas, distribuídas por 3 grupos, de acordo com Mg sérico: Grupo A: Mg normal ($> 1,9$ mg/dL) Grupo B: Mg baixo ($< 1,9$ mg/dL) Grupo C: Mg baixo ($< 1,9$ mg/dL)</p> <p>Avaliação dos efeitos do Mg na gravidez.</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Grupo A e B: cp multivitamínico (até fim gravidez); • Grupo C: cp multivitamínico (até fim gravidez) + cp com 200 mg Mg 1 mês. | <ul style="list-style-type: none"> • Frequência de <i>outcomes</i> na gravidez, incluindo câibras, entre os diferentes grupos. <p>Todos os <i>outcomes</i> foram significativamente melhores no grupo C, incluindo menor nº de grávidas com desenvolvimento de câibras ($p < 0,001$).</p> | 2 |

Legenda: cp – comprimido; ECAC – ensaios clínicos aleatorizados controlados; IC – intervalo de confiança; Mg – magnésio; mg – miligramas; nº – número; NE – nível de evidência; RR – risco relativo; RS – revisão sistemática; sem – semanas; vit – vitamina; vs – versus.

DISCUSSÃO

A evidência disponível não é consistente acerca do benefício do Mg no tratamento ou prevenção de câibras durante a gravidez. Apesar da atual comercialização de suplementos de Mg de venda livre, realça-se à partida a escassez de estudos sobre este tema, sendo que os artigos incluídos nesta revisão baseada na evidência possuem também algumas limitações.

Relativamente às RS salienta-se que os principais aspetos que enfraquecem a evidência das conclusões são identificados pelos respetivos autores, o que as valoriza. Em primeiro lugar considera-se que o número de grávidas que participaram nos ECAC é reduzido. Além disso, as características como idade, tempo de gestação e antecedentes patológicos não são uniformes nos diferentes estudos, ou então são desconhecidos. Relativamente à intervenção propriamente dita, são variáveis a dose e o tipo de Mg oral utilizado (lactato, aspartato, citrato ou bisglicerato), bem como a duração do tratamento e o tempo de *follow-up*, fatores que poderão influenciar os *outcomes*. Acresce que um dos ECAC incluído em duas das RS é diferente dos restantes porque ao invés de comparar um grupo de intervenção (suplementação oral com Mg) e um grupo controlo (placebo), é desenhado em quatro braços: Mg, cálcio, vitamina B e ausência de tratamento, colocando-se aqui a questão de estarmos perante um viés de observador.

Outra limitação referida em todas as RS é a variabilidade na medição da frequência das câibras, o que impossibilita uma comparação direta entre diferentes ECAC. Alguns estudos medem a frequência das

câibras durante o tratamento enquanto outros medem no final do tratamento; alguns utilizam o número médio de câibras por semana, outros uma escala (“todos os dias”, “dias alternados”, “uma vez por semana”), ou uma redução global de 50%. Em relação à intensidade das câibras, os estudos que incluíam este *outcome* apenas referiam que era uma avaliação subjetiva da grávida.

A RS de *Paul Sebo et al.*¹⁰ é a única que contabiliza uma redução de cerca de duas câibras por semana no grupo do Mg, mas com a salvaguarda de que a metanálise foi realizada através de simulação, dada a heterogeneidade dos resultados, e que se desconhece a verdadeira relevância clínica deste resultado.

O único ECAC incluído nesta revisão baseada na evidência (*Zarean et al.*¹²) difere dos ECAC mencionados nas três RS uma vez que se trata da utilização de Mg em grávidas assintomáticas, isto é, sem registo de câibras, no âmbito da prevenção. Trata-se de um estudo randomizado, sem desistências nos participantes, mas sem descrição da ocultação, presumindo-se que poderá ter existido um viés de observador, uma vez que o número de comprimidos variava entre os três grupos. Salienta-se também que não está descrita a forma como foi feita a alocação de grávidas nos três grupos, desconhece-se a composição do comprimido multivitamínico e são denominadas no texto as marcas comerciais dos suplementos, apesar de não existir referência a qualquer conflito de interesse. Da mesma forma, não existe qualquer descrição acerca da maneira como foi feita a medição e registo da frequência das câibras.

CONCLUSÃO

Conclui-se que a eficácia da suplementação oral com Mg na abordagem das câibras associadas à gravidez não é clara (FR B). Assim sendo, parece adequado rever a prática clínica do médico de família, no âmbito dos cuidados de saúde primários. A prescrição “rotineira” de suplementos de Mg para tratar as câibras na mulher grávida cai em desuso, sendo essencial a explicação da controvérsia relativamente à sua eficácia, promovendo a autonomia da utente na tomada de decisão. São necessários novos ECAC de elevada qualidade e com metodologias homogêneas para se obter uma conclusão mais robusta quanto ao papel do Mg na abordagem das câibras na gravidez.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1- Allen RE, Kirby KA. Nocturnal leg cramps. *Am Fam Physician*. 2012; 86(4):350-5.
- 2- Milller TM, Layzer RB. Muscle cramps. *Muscle Nerve*. 2005; 32(4):431-42.
- 3- Sohrabvand F, Karimi, M. Frequency and predisposing factors of leg cramps in pregnancy: a prospective clinical trial. *Tehran University Medical Journal*. 2009; 67(9):661-4.
- 4- Young G. Leg cramps. *BMJ Clin Evid*. 2009;03(1113):1-19.
- 5- Minetto MA, Holobar A, Botter A, Farina D. Origin and development of muscle cramps. *Exerc Sport Sci Rev*. 2013;41(1):3-10.
- 6- Olatunbosun DA, Adeniyi FA, Adadevoh BK. Serum calcium, phosphorus and magnesium levels in pregnant and non-pregnant Nigerians. *Br J Obstet Gynaecol*. 1975; 82:568-71.
- 7- Wacker WE, Parisi AF. Magnesium metabolism. *N Engl J Med*. 1968; 278(13):712-7.
- 8- Garrison SR, Allan GM, Sekhon RK, Musini VM, Khan KM. Magnesium for skeletal muscle cramps. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 9: CD009402.
- 9- Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B, et al. Strength of Recommendation Taxonomy (SORT): A Patient-Centered Approach to Grading Evidence in the Medical Literature. *Am Fam Physician*. 2004; 69 (3): 548-56.
- 10- Sebo P, Cerutti B, Haller DM. Effect of magnesium therapy on nocturnal leg cramps: a systematic review of randomized controlled trials with meta-analysis using simulations. *Fam Pract*. 2014; 31 (1): 7-19.
- 11- Zhou K, West HM, Zhang J, Xu L, Li W. Interventions for leg cramps in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;11(8):CD010655.
- 12- Zarean E, Tarjan Amal. Effect of magnesium supplement on pregnancy outcomes: a randomized control trial. *Adv Biomed Res*. 2017, 6: 109.

CONFLITOS DE INTERESSE:

As autoras não têm conflitos de interesse a declarar.

CORRESPONDÊNCIA:

Luciana Raquel Moreira Costa
lucianarmcosta@gmail.com

RECEBIDO: 21 de outubro de 2019 | ACEITE: 26 de janeiro de 2020

EFICÁCIA DO USO DOS RELAXANTES MUSCULARES NO TRATAMENTO DA LOMBALGIA AGUDA E CRÓNICA

EFFICIENCY OF SKELETAL MUSCLE RELAXANTS FOR ACUTE AND CHRONIC LOW BACK PAIN

Autores:

Isabel Arraiolos¹, Patrícia Norte², Samuel Gomes², Vanda Marques¹

RESUMO

Introdução: A lombalgia constitui um dos motivos de consulta mais comuns nos cuidados de saúde primários. Este estudo teve como objetivo principal rever a evidência científica disponível sobre a eficácia dos relaxantes musculares (RMs) no tratamento sintomático da lombalgia aguda e crónica.

Métodos: Foi realizada uma revisão da literatura médica usando a *Medline/Pubmed*, *The Cochrane Database* e referências bibliográficas dos artigos selecionados, entre o ano 2000 e 2019. Estabeleceram-se os seguintes critérios PICO: P (*Population*): doentes com lombalgia aguda e/ou crónica; I (*Intervention*): terapêutica com relaxantes musculares; C (*Comparison*): placebo e outros fármacos utilizados no tratamento da lombalgia; O (*Outcome*): melhoria da dor ou o aumento da funcionalidade.

Resultados: Dos 175 artigos potenciais, selecionaram-se para análise duas revisões sistemáticas e uma meta-análise. Existe evidência de moderada qualidade de que os RMs não benzodiazepínicos (não-BZDs) são benéficos no alívio da dor no tratamento da lombalgia aguda. A sua evidência é ainda insuficiente na lombalgia crónica. Quanto às benzodiazepinas (BZDs), a evidência é insuficiente na lombalgia aguda e tem evidência baixa na lombalgia crónica.

Discussão: Estes achados motivaram, em 2017, a atualização das *guidelines* da *American Pain Society/American College of Physicians* (APS/ACP) em que os RMs não-BZD passaram a figurar como terapêutica farmacológica inicial na lombalgia aguda e subaguda, equiparados aos anti-inflamatório não esteroides (AINEs). Entretanto são necessários mais estudos para definir com precisão o papel dos RMs no tratamento da lombalgia, através de estudos comparativos diretos entre as várias classes farmacológicas.

Conclusão: A evidência disponível demonstrou que os RMs não-BZDs são eficazes no alívio da lombalgia aguda, quando necessário um tratamento de curta duração (força de recomendação B).

Palavras-chave: lombalgia; relaxantes musculares

Keywords: *low back pain; skeletal muscle relaxants*

INTRODUÇÃO

A lombalgia constitui um dos motivos de consulta mais comuns nos cuidados de saúde primários, estimando-se que entre 49% a 90% da população nos países desenvolvidos experiencie pelo menos um episódio de dor lombar. Tal condição está bastante associada ao absentismo, diminuição da produtividade laboral e da qualidade de vida, com consequentes encargos económicos e sociais.¹⁻³

O espectro da doença é amplo. A maioria dos episódios são benignos e autolimitados, resolvendo espontaneamente sem terapêutica específica; para outros (2 a 7% dos casos), é recorrente e crónica, causando dor e incapacidade significativas.^{4,5}

Os fármacos relaxantes musculares (RMs) são frequentemente utilizados no tratamento da dor lombar, sobretudo não específica, estimando-se que os mesmos sejam prescritos em cerca de 35% dos utentes

que recorrem aos cuidados de saúde primários com queixas de lombalgia; 18,5% recebe esta terapêutica numa fase inicial.⁶⁻⁸ São objetivos do tratamento com estes fármacos o controlo da dor e a melhoria da capacidade funcional do doente.⁷

Os relaxantes musculares podem ser classificados em duas categorias: anti-espasmódicos (visam diminuir os espasmos musculares) e antiespásticos (doentes com paralisia cerebral, esclerose múltipla...), que por sua vez podem ser benzodiazepinas (BZDs) ou relaxantes não benzodiazepínicos (não-BZDs).^{6,7}

Porém, o seu uso no tratamento da lombalgia é alvo de controvérsia sobretudo devido aos seus efeitos secundários sob o sistema nervoso central (SNC), potencial abuso e dependência.^{6,8}

Alguns constam da “*Beers list*” (*Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults*). Esta trata-se de uma coleção de recomendações que identificam os fármacos com potencial risco de efeitos adversos que possa sobrepor-se aos benefícios.⁸

A tais aspetos acresce o facto de alguns autores questionarem o papel dos espasmos musculares na patofisiologia da lombalgia, bem como o papel protetor do espasmo muscular face a uma lesão.⁶

1. Médica Interna de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF Locomotiva, ACeS Médio Tejo

2. Médico(a) Interno(a) de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF Amato Lusitano, ACeS Amadora

Em 2017 as *guidelines* americanas foram atualizadas^{9,10} e atribuem aos RM não-BZDs um papel de maior destaque no tratamento farmacológico da lombalgia aguda. É importante que os clínicos conheçam as propriedades (benefícios e os riscos) desta classe farmacológica para decidir de forma informada na sua prática clínica. O objetivo deste trabalho foi reconhecer a evidência científica disponível sobre a eficácia dos relaxantes musculares no tratamento sintomático da lombalgia aguda e crônica.

MÉTODOS

Em setembro de 2019 foi realizada uma pesquisa bibliográfica utilizando a combinação de termos *MeSH*: “skeletal muscle relaxants” e “low back pain”, nas bases de dados *Medline/Pubmed* e *The Cochrane Database*.

Foram pesquisadas meta-análises (MA), revisões sistemáticas (RS), ensaios clínicos aleatorizados controlados (RCTs) e *guidelines*, publicados entre 1 de janeiro de 2000 e 1 de setembro de 2019, nas línguas portuguesa e inglesa.

Estabeleceram-se os seguintes critérios PICO: P (*Population*): doentes com lombalgia aguda e/ou crônica; I (*Intervention*): terapêutica com relaxantes musculares; C (*Comparison*): placebo e outros fármacos utilizados no tratamento da lombalgia; O (*Outcome*): melhoria da dor ou aumento da funcionalidade.

Definiram-se como critérios de exclusão estudos em indivíduos com idade inferior a 18 anos, sobre lombalgia associada a trauma *major*, cancro, infeção, síndrome cauda equina, fibromialgia, osteoporose, ou artigos com *outcome* exclusivamente orientado para a melhoria da espasticidade.

Foi utilizada a escala *Strenght of Recommendation Taxonomy* (SORT) da *American Family Physician* para a atribuição dos níveis de evidência (NE) e força de recomendação.

RESULTADOS

Foram encontrados 175 artigos potenciais, dos quais quatro foram selecionados para análise, duas revisões sistemáticas e uma meta-análise. Os restantes foram excluídos por não cumprirem os critérios de inclusão, cumprirem critérios de exclusão, serem artigos repetidos ou se encontrarem incluídos nas revisões sistemáticas ou meta-análises já selecionadas. O organigrama de seleção dos artigos está representado na Figura 1.

Em 2017 foi publicada uma revisão sistemática por *Chou et al.*⁹ (NE 1) que fundamentou as *guidelines* americanas da *American Pain Society/American College of Physicians* (APS/ACP) de 2017. Essa revisão sistemática consistiu na pesquisa de ensaios randomizados na *Medline* e *Cochrane Library* de janeiro

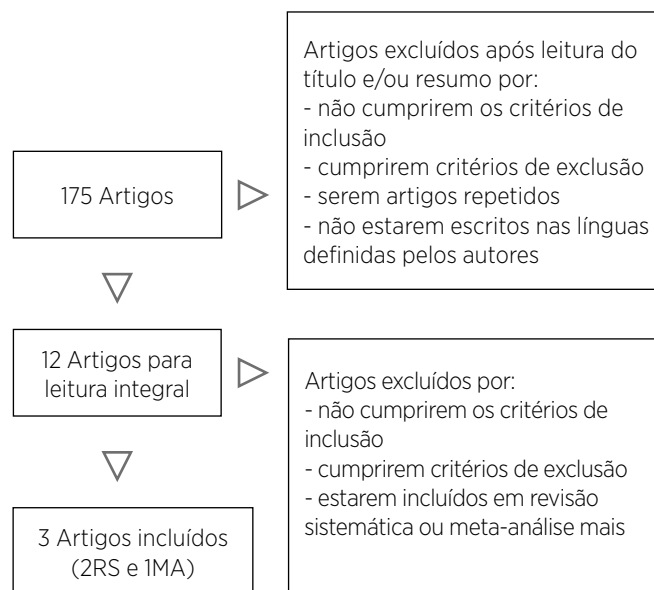


Figura 1. Organigrama de seleção de artigos.

Legenda: MA – meta-análises; RS – revisões sistemáticas.

2008 a novembro 2016 sobre o uso de relaxantes musculares na lombalgia com avaliação da dor e funcionalidade vs placebo ou outra intervenção.

Para os RMs não-BZDs foram incluídos 1 RS (*Van Tulder, 2009*) de 22 ensaios clínicos aleatorizados controlados (RCTs) (17 de elevada qualidade) e 3 outros RCTs de razoável qualidade: *Friedman 2015*, *Pareek A 2009* e *Ralph L 2008* ($n = 20-562$). Para as BZDs encontrou-se 1 RS (*Van Tulder 2009*) de 8 RCTs (5 de elevada qualidade) e 1 RCT de boa qualidade - *Brotz 2010* ($n = 30-152$).

Os resultados mais relevantes e a qualidade dos estudos incluídos na RS encontram-se sumarizados no Quadro I.

Para os RMs não-BZDs, foi demonstrado, na lombalgia aguda, efeito moderado no alívio da dor [SOE Moderado - 1 RS (*Van Tulder 2009*) (4 RCTs) + 1 RCT (*Ralph 2008*)] e, evidência insuficiente quanto à funcionalidade uma vez que este *outcome* não foi reportado na maioria dos ensaios. Dos 22 estudos incluídos na RS, apenas 11 RCTs compararam RM ($n = 527$) com placebo ($n = 421$). Esta RS concluiu que os RMs são mais eficazes na redução da dor relativamente ao placebo, com risco relativo (RR) calculado de 1,25 [intervalo de confiança (IC) 95% 1,12-1,41] ao 2-4º dia (4 RCTs) e $RR = 1,72$ (IC 95% 1,32-2,22) ao 5-7º dia (3 RCTs). O RCT de *Ralph 2008* encontrou resultados semelhantes. Este consistiu num ensaio duplamente cego, $n = 562$, em que os participantes foram randomizados para tratamento com carisoprodol 250 mg *tid* ($n = 277$) (1) e placebo *tid* ($n = 285$) (2) num *follow-up* de 7 dias. A dor basal distribuiu-se da seguinte forma em ambos os grupos (1) vs (2): ligeira 0,4% vs 0,4%; moderada 74% vs 74%; severa 25% vs 26%. No grupo com dor basal severa, ao 3º e 7º dias

verificou-se um alívio da dor em relação ao valor basal (dia 3: 1,8 vs 1,1; $p < 0,0001$; dia 7: $p < 0,0001$, numa escala de 0-4 em que um score superior corresponde um maior alívio). Os autores classificam a RS como sendo de boa qualidade e o RCT de razoável qualidade.

Na lombalgia crónica, o efeito no alívio da dor é incapaz de se estimar (SOE Insuficiente - 3 RCTs) (*Casale R 1988, Basmajian JV 1978, Pratzel 1996*).

Quanto à comparação RMs não-BZDs em associação a anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) vs AINEs em monoterapia, os resultados são inconsistentes em quatro ensaios. Embora três privilegiem a terapêutica combinada, o 4º ensaio não demonstrou efeito na dor ou funcionalidade. Quando se comparam os vários RMs, não se objetivam diferenças entre eles (3 RCTs).

Para as BZDs conclui-se que, na lombalgia aguda, o efeito no alívio da dor e na funcionalidade é incapaz de se estimar (SOE Insuficiente - 2 RCTs) (*Hingorani 1966, Moll W 1973*). O ensaio de maior qualidade (*Hingorani 1966, n = 50*) não encontrou diferença no alívio da dor entre diazepam e placebo ao 5º dia [76% vs 72% $RR = 1,06$ ($IC\ 95\% 0,76-1,47$)].

Na lombalgia crónica (tetracepam vs placebo) verificou-se melhoria da dor ao 5-7º dia ($RR = 0,82$ $IC\ 95\% 0,72-0,94$) e 10-14º dia ($RR = 0,71$ $IC\ 95\% 0,54-0,93$) quando comparado com o placebo (SOE baixa - 1 RS com 2 RCT de boa qualidade, $n = 50$ e 152).

Quando se compara BZDs vs RMs não-BZDs, a evidência é inconsistente em dois ensaios.

Esta revisão sistemática é muito abrangente e avalia múltiplas intervenções farmacológicas na lombalgia (para além dos relaxantes musculares), pelo

que não fornece ao leitor vários detalhes dos estudos incluídos. Estes seriam importantes para se proceder uma avaliação mais rigorosa da respetiva qualidade. Apesar disso, a RS caracteriza cada ensaio quanto às limitações metodológicas, consistência, precisão, identificação de viés (descritos no Quadro I), e atribui aos estudos níveis de razoável e boa qualidade, pelo que atribuímos um nível de evidência 2 a esta RS.

Em 2017, *Shaheed CA*¹⁰ publicou uma meta-análise (NE 2) que incluiu 15 ensaios ($n = 3362$) sobre RMs não-BZDs, 12 para lombalgia aguda e 3 para lombalgia crónica. Os resultados mais relevantes de cada artigo encontram-se no Quadro II.

Segundo este estudo, na lombalgia aguda, os RM não-BZDs provocam alívio significativo da dor, mas com efeito de curto prazo, MD (diferença média) -21,3 [-29,0, -13,5]; $p < 0,001$. Considera-se existir benefício quando a diferença média é > 10 pontos numa escala de 0-100, sendo clinicamente significativo quando > 20 pontos. Este resultado teve por base 5 estudos ($n = 496$) (*Ketenci et al. 2005, Berry e Hutchinson 1988, Chandanwale et al. 2011, Hindle 1972, Tuzun et al. 2003*). As intervenções avaliadas foram: *Ketenci et al. 2005* ($n = 97$) - tiocolquicosido 8 mg *bid* vs placebo *bid*, tizanidina 6 mg vs placebo *bid* e tizanidina 6 mg vs tiocolquicosido 8 mg *bid* (*follow-up 7 dias*); *Berry e Hutchinson 1988a* ($n = 105$) - tizanidina 4 mg *tid* + ibuprofeno 400 mg *tid* vs placebo + ibuprofeno 400 mg *tid* (*follow-up 7 dias*); *Berry e Hutchinson 1988b* ($n = 112$) - tizanidina 4 mg *tid* vs placebo (*follow-up 7 dias*); *Chandanwale et al. 2011* ($n = 225$) - eperisona 50 mg *tid* vs placebo (*follow-up 14 dias*); *Hindle, 1972* ($n = 48$) - carisoprodol 350 mg 4x/dia vs placebo (*follow-up 4 dias*); *Tuzun et al. 2003* ($n = 143$) - tiocolquicosido

Quadro I. Resultados do artigo *Systemic Pharmacologic Therapies for Low Back Pain: A Systematic Review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline* (Chou R, et al. *Ann Intern Med.* 2017)⁹

| | Dor | Evidência (nº ensaios) | Efeito | Qualidade dos ensaios segundo os autores da RS | | SOE | NE |
|-----|-------------------|---|---|--|---|--------------|----|
| RM | Lombalgia aguda | 1 RS (4 RCTs) - Van Tulder 2009 | Alívio da dor (efeito ligeiro) | Boa | Estudos com moderadas limitações, consistente e preciso, sem viés identificado | Moderado | 2 |
| | | 1 RCT - Ralph 2008 | | Razoável | | | |
| | Lombalgia crónica | 3 RCTs - Casale 1988 - Basmajian 1978 - Pratzel 1996 | Incapaz de se estimar (resultados inconsistentes) | Razoável | Estudo com moderadas limitações, inconsistente e impreciso, sem viés identificado | Insuficiente | |
| BZD | Lombalgia aguda | 2 RCTs - Hingorani 1966 - Moll 1973 | Incapaz de se estimar (resultados inconsistentes) | Razoável | Estudo com moderadas limitações, inconsistente e impreciso, sem viés identificado | Insuficiente | |
| | Lombalgia crónica | 1RS (2 RCTs) - Van Tulder 2009 | Sem melhoria da dor (tetracepam) | Boa | Estudo com moderadas limitações, consistente e impreciso, sem viés identificado | Baixo | |

| | Estudo | Efeito | Conclusão |
|--|---|---|---|
| RM | <p>Van Tulder 2009</p> <ul style="list-style-type: none"> - RS - Inclui 11 RCTs RM (<i>n</i> = 527) vs Placebo (<i>n</i> = 421) | <ul style="list-style-type: none"> - Alívio da dor • <i>RR</i> = 0,80 (<i>IC</i> 95% 0,71-0,89) após 2-4 dias • <i>RR</i> = 0,67 (<i>IC</i> 95% 0,13-3,44) após 5-7 dias - Melhoria global • <i>RR</i> = 0,49 (<i>IC</i> 95% 0,25-0,95) após 2-4 dias • <i>RR</i> = 0,68 (<i>IC</i> 95% 0,41-1,13) após 5-7 dias | <p>Lombalgia aguda</p> <p>1 RS (4 RCTs) + 1 RCT</p> <p>Alívio da Dor SOE Moderado</p> |
| | <p>Ralph L 2008</p> <ul style="list-style-type: none"> - RCT duplamente cego - <i>n</i> = 562 - Randomização tratamento: (1) carisoprodol 250 mg <i>tid</i> 7 dias (<i>n</i> = 277); (2) placebo <i>tid</i> 7 dias (<i>n</i> = 285); - Dor basal no grupo (1) vs (2): ligeira 0,4% vs 0,4%; moderada 74% vs 74%; severa 25% vs 26% - <i>Follow-up</i> 7 dias - Qualidade razoável | <p>(grupo 1 vs 2)</p> <p>RM são superiores ao placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alívio da dor, em relação ao valor basal: • Dia 3: 1,8 vs 1,1; <i>p</i> < 0,0001 no grupo com dor basal severa, numa escala de 0-4 (score superior = maior alívio) • Dia 7: <i>p</i> < 0,0001 - Melhoria global, em relação ao valor basal: • Dia 3: 2,3 vs 1,7; <i>p</i> < 0,0001 no grupo com dor basal severa, numa escala de 0-4 (score superior = maior alívio) • Dia 7: <i>p</i> < 0,0001 | |
| | <p>Friedman 2015</p> <ul style="list-style-type: none"> - RCT duplamente cego - <i>n</i> = 323 - Randomização tratamento: naproxeno 500 mg <i>bid</i> 10 dias + 1-2 comp 8/8h de: (1) oxicodona 5 mg / paracetamol 325 mg (<i>n</i> = 108) (2) ciclobenzaprina 5 mg (<i>n</i> = 108) (3) placebo (<i>n</i> = 107) - Média RDQ (<i>Roland Morris Disability Questionnaire</i>; escala 0-24) à alta do serviço urgência: 18,9 (1) vs 18,4 (2) vs 18,7 (3) - Objetivo: Avaliação da dor e funcionalidade ao 7º dia e ao fim de 3 meses. - Qualidade razoável | <ul style="list-style-type: none"> - A adição de ciclobenzaprina ou oxicodona/paracetamol ao naproxeno não mostrou melhoria da lombalgia aguda • RDQ (<i>Roland Morris Disability Questionnaire</i>) ao fim de 1 semana 18,9 > 11,1 (1) vs 18,4 > 10,1 (2) vs 18,7 > 9,8 (3) <p><i>p</i> = 0,28 para oxicodona 5 mg/paracetamol 325 mg vs placebo, <i>p</i> = 0,77 para ciclobenzaprina vs placebo, <i>p</i> = 0,45 para oxicodona 5 mg/paracetamol 325 mg vs ciclobenzaprina</p> | |
| | <p>Pareek A 2009</p> <ul style="list-style-type: none"> - RCT duplamente cego - <i>n</i> = 197 - Randomização tratamento: (1) tizanidina 2 mg + aceclofenac 100 mg <i>bid</i> 7 dias (<i>n</i> = 101) (2) aceclofenac 100 mg <i>bid</i> 7 dias (<i>n</i> = 96) - Dor basal e funcionalidade não reportadas - Objetivo: Avaliação da dor (em repouso ou com o movimento) e sensação de melhoria global ao fim 7 dias - Qualidade razoável | <p>(grupo 1 vs 2)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Variação média da dor em repouso em relação ao valor basal ao: • Dia 3: -3,01 vs -1,90; <i>p</i> = 0,0001 • Dia 7: -5,88 vs -4,35; <i>p</i> = 0,0001 - Variação média da dor com o movimento em relação ao valor basal ao: • Dia 3: -2,94 vs -1,81; <i>p</i> = 0,0001 • Dia 7: -6,09 vs -3,98; <i>p</i> = 0,0001 - Sensação de melhoria global, proporção que reporta resposta boa ou excelente: 75% (71/94) vs 34% (31/94); <i>RR</i> = 1,28 (<i>IC</i> 95% 1,07-1,52) | |
| <p>3 RCTs</p> <ul style="list-style-type: none"> - Casale R 1988 - Basmajian JV 1978 - Pratzel 1996 | Resultados inconsistente | <p>Lombalgia crônica</p> <p>3 RCTs</p> <p>Efeito incapaz de se estimar</p> <p>SOE Insuficiente</p> | |
| BZD | <p>2 RCTs</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hingorani 1966 (<i>n</i> = 50) - Moll W 1973 | <p>Resultados inconsistentes</p> <p>O ensaio de maior qualidade (<i>Hingorani</i> 1966) não encontrou diferença no alívio da dor entre diazepam e placebo ao 5º dia [76% vs 72% <i>RR</i> = 1,06 (<i>IC</i> 95% 0,76-1,47)]</p> | <p>Lombalgia aguda</p> <p>2 RCTs</p> <p>Efeito incapaz de se estimar</p> <p>SOE Insuficiente</p> |
| | <p>Brotz 2010:</p> <ul style="list-style-type: none"> - RCT duplamente cego - <i>n</i> = 60 (lombalgia de duração não especificada) - Randomização tratamento: (1) diazepam 5 mg <i>po bid</i> 5 dias (<i>n</i> = 30) seguido de outro regime terapêutico (não especificado); (2) placebo (<i>n</i> = 30) - Dor basal: 8 na escala visual analógica (0-10) e 14 no RDQ (0-24) para ambos os grupos (1) e (2) - <i>Follow-up</i> 1 ano - Qualidade boa | <p>(diazepam vs placebo)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Menor probabilidade de alívio da dor (≥ 50%) com diazepam (41%) vs placebo (79%) ao fim de 1 semana, <i>RR</i> = 0,5 (<i>IC</i> 95% 0,3-0,8) - Melhoria RDQ (0-24): 2 vs 1 ao fim de 1 ano - Duração da incapacidade laboral: 26 vs 15 dias (<i>p</i> = 0,73) | |
| | <p>1 RS (2 RCTs)</p> <p><i>n</i> = 50 e 152</p> <p>Qualidade Elevada</p> | <p>(tetrazepam vs placebo): melhoria da dor ao 5-7º dia (<i>RR</i> = 0,82 <i>IC</i> 95% 0,72-0,94) e 10-14º dia (<i>RR</i> = 0,71 <i>IC</i> 95% 0,54-0,93)</p> | |

Legenda: *bid* – duas vezes por dia; BZDs – benzodiazepinas; *IC* – intervalo de confiança; NE – nível de evidência; *po* – *per os*; RCT – ensaio randomizado controlado; RMs – relaxantes musculares; RMs não-BZDs – relaxantes musculares não-benzodiazepínicos; *RR* – risco relativo; RS – revisão sistemática; *tid* – três vezes por dia.

4 mg intramuscular (IM) *bid* vs placebo (*follow-up* 5 dias). A conclusão apresenta evidência de boa qualidade tendo em conta o bom desenho dos ensaios, a consistência de resultados, a precisão e baixo risco de viés dos estudos.

Na lombalgia crónica, existe muito baixa evidência com apenas 1 ensaio caso-controlo sobre flupirtina (Uberall et al. 2012) a não mostrar efeito significativo no alívio da dor MD -4,0 [-8,6, 0,6]; $p = 0,09$. Em termos de qualidade, este estudo foi descalado tendo em conta a existência de imprecisão, inconsistência e possível viés de publicação.

Em relação ao outcome incapacidade, 3 ensaios foram incluídos (Aksoy et al. 2002, Ralph et al. 2008 e Serfer et al. 2010). Apenas o ensaio de Aksoy et al. 2002, que comparou as intervenções AINE vs AINE + tiocolquicosido 8 mg 5-7 dias, durante um *follow-up* de 31 dias, demonstrou redução da funcionalidade

(efeito de curto-prazo), com MD -18,8 $p < 0,001$, embora este efeito esteja abaixo do que se considera ser clinicamente significativo e a evidência seja de muito baixa qualidade [estudo descalado pela inconsistência, não ser estudo cego (para doente e médico), sem *follow-up* adequado ($< 85\%$) e possível viés de publicação]. Os resultados combinados de 2 ensaios controlados por placebo (Ralph et al. 2008 e Serfer et al. 2010) que avaliaram carisoprodol, demonstraram não existir benefício clínico significativo ao nível da funcionalidade MD -6,5 [-10,9, -2,1] $p = 0,004$, sendo a evidência de moderada qualidade (estudos descalados por possível viés de publicação).

Pelas razões mencionadas, atribuímos um NE 1 a esta meta-análise. Apresenta ainda como limitação a existência de possível viés de publicação, uma vez que apenas incluiu estudos publicados em *peer review journals*.

Quadro II. Resultado do artigo *Efficacy and tolerability of muscle relaxants for low back pain: Systematic review and meta-analysis* (Shaheed CA, et al. *Eur J Pain*. 2017)¹⁰

| Estudo | Outcome | Condição | MD [IC 95%] | Qualidade | NE |
|---|----------------|-------------------|---|-----------------------|----|
| Ketenci et al. 2005 Berry e Hutchinson 1988 Chandanwale et al. 2011 Hindle 1972 Tuzun et al. 2003 | Dor | Lombalgia aguda | Alívio MD -21,3 [-29,0, -13,5]; $p < 0,001$ | Boa qualidade | 1 |
| Uberall et al. 2012 | Dor | Lombalgia crónica | MD -4,0 [-8,6, 0,6]; $p = 0,09$ | Muito baixa qualidade | |
| Aksoy et al. 2002 | Funcionalidade | Lombalgia aguda | MD -18,8 $p < 0,001$ | Muito baixa qualidade | |
| Ralph et al. 2008 e Serfer et al. 2010 | Funcionalidade | Lombalgia aguda | MD -6,5 [-10,9, -2,1] $p = 0,004$ | Moderada qualidade | |

| Descrição | RMs não-BZDs |
|---|--|
| <p>15 ensaios ($n = 3362$)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Intervenção: RMs (não se avaliou efeito de BZDs) - 12 ensaios para lombalgia aguda e 3 para lombalgia crónica <p>Aksoy et al. 2002 (Dor + Funcionalidade) $n = 329$ com lombalgia aguda/subaguda; Intervenção: AINE vs AINE + tiocolquicosido 8 mg 5-7 dias; <i>Follow-up</i> 31 dias; Qualidade: Alto risco de viés.</p> <p>Berry e Hutchinson 1988a (Dor) $n = 105$ com lombalgia aguda; Intervenção: tizanidina 4 mg <i>tid</i> + ibuprofeno 400 mg <i>tid</i> vs placebo + ibuprofeno 400 mg <i>tid</i> 7 dias; <i>Follow-up</i> 7 dias; Qualidade: Baixo risco de viés.</p> <p>Berry e Hutchinson 1988b (Dor) $n = 112$ com lombalgia aguda; Intervenção: tizanidina 4 mg <i>tid</i> vs placebo 7 dias; <i>Follow-up</i> 7 dias; Qualidade: Baixo risco de viés.</p> <p>Cabitz e Randelli, 2008 (Dor) $n = 160$ com lombalgia aguda; Intervenção: tiocolquicosido 8 mg <i>bid</i> vs eperisona 100 mg <i>tid</i> 12 dias; <i>Follow-up</i> 7 dias; Qualidade: Baixo risco de viés.</p> <p>Chandanwale et al. 2011 (Dor) $n = 225$ com lombalgia aguda; Intervenção: eperisona 50 mg <i>tid</i> 14 dias vs placebo; <i>Follow-up</i> 14 dias; Qualidade: Baixo risco de viés.</p> <p>Hindle, 1972 (Dor) $n = 48$ com lombalgia aguda; Intervenção: carisoprodol 350 mg 4x/dia 4 dias vs placebo; <i>Follow-up</i> 4 dias; Qualidade: Alto risco de viés.</p> <p>Ketenci et al. 2005 (Dor) $n = 97$ com lombalgia aguda; Intervenção: tiocolquicosido 8 mg <i>bid</i> vs placebo <i>bid</i> 5-7 dias e tizanidina 6 mg vs placebo <i>bid</i> 5-7 dias e tizanidina 6 mg vs tiocolquicosido 8 mg <i>bid</i> 5-7 dias; <i>Follow-up</i> 7 dias; Qualidade: Baixo risco de viés.</p> | <p>RMs vs PLACEBO</p> <p><u>Lombalgia Aguda - Dor</u> Tizanidina Ketenci et al. 2005: MD -25,1 [-41,3, -8,9] Berry e Hutchinson 1988: MD -4 [-18,8, 10,8] Subtotal MD -14,3 [-34,9, 6,4]</p> <p>Eperisona Chandanwale et al. 2011: MD -24,2 [-29,3, -19,1]</p> <p>Carisoprodol Hindle 1972: MD -14 [-29,3, 1,3]</p> <p>Tiocolquicosido Ketenci et al. 2005: MD -37,4 [-52,5, -22,3] Tuzun et al. 2003: MD -22,3 [-29, -15,6] Subtotal MD -28,3 [-42,8, -13,8]</p> <p>Total (IC 95%) MD -21,3 [-29,0, -13,5]</p> <p><u>Lombalgia Aguda - Funcionalidade</u> Carisoprodol 250 mg/dia Ralph et al. 2008: MD -8,7 [-12,2, -5,3] Serfer et al. 2010: MD -4,2 [-7,9, -0,5] Total (IC 95%) MD -6,5 [-10,9, -2,1]</p> <p>Carisoprodol 350 mg/dia Serfer et al. 2010: MD -5,5 [-9,1, -1,9]</p> |

| Descrição | RMs não-BZDs |
|---|---|
| <p>Pareek et al. 2009 (Dor) <i>n</i> = 197 com lombalgia aguda; Intervenção: aceclofenac 100 mg + tizanidina 2 mg <i>bid</i> vs aceclofenac 100 mg <i>bid</i> 7 dias; <i>Follow-up</i> 7 dias; Qualidade: Baixo risco de viés.</p> <p>Pipino et al. 1991 (Dor) <i>n</i> = 120 com lombalgia crônica; Intervenção: pridinol mesilato 4 mg IM <i>bid</i> 3 dias seguido de pridinol 2 mg <i>bid</i> 4 dias vs tiocolquicosido 4 mg IM <i>bid</i> 3 dias seguido de 8 mg oral <i>bid</i> 4 dias; <i>Follow-up</i> 7 dias; Qualidade: Alto risco de viés.</p> <p>Ralph et al. 2008 (Funcionalidade) <i>n</i> = 547 com lombalgia aguda; Intervenção: carisoprodol 250 mg 1x/dia vs placebo; <i>Follow-up</i> 7 dias; Qualidade: Baixo risco de viés.</p> <p>Rollings, 1983 (Dor) <i>n</i> = 58 com lombalgia aguda; Intervenção: carisoprodol 350 mg 4x/dia vs ciclobenzaprina 10 mg 4x/dia 7 dias; <i>Follow-up</i> 7 dias; Qualidade: Baixo risco de viés.</p> <p>Rossi et al. 2012 (Dor) <i>n</i> = 60 com lombalgia crônica; Intervenção: tramadol LP 100 mg/dia + eperisona 100 mg <i>tid</i> 10 dias seguido de eperisona 100 mg <i>id</i> 20 dias vs tramadol LP 100 mg/dia + tizanidina 2 mg <i>tid</i> 10 dias seguido de tizanidina 2 mg <i>id</i> 20 dias; <i>Follow-up</i> 30 dias; Qualidade: Baixo risco de viés.</p> <p>Serfer et al. 2010 (Funcionalidade) <i>n</i> = 806 com lombalgia aguda; Intervenção: carisoprodol 250 mg/350 mg 4x/dia vs placebo 4x/dia 7 dias; <i>Follow-up</i> 1 semana; Qualidade: Baixo risco de viés.</p> <p>Tuzun et al. 2003 (Dor) <i>n</i> = 143 com lombalgia aguda; Intervenção: tiocolquicosido 4 mg IM <i>bid</i> 5 dias vs placebo; <i>Follow-up</i> 5 dias; Qualidade: Baixo risco de viés.</p> <p>Uberall et al. 2012 (Dor) <i>n</i> = 355 com lombalgia crônica; Intervenção: flupirtina LP 400 mg <i>id</i> vs placebo 6 semanas; <i>Follow-up</i> 4 semanas; Qualidade: descalado pela imprecisão, inconsistência e existência de viés.</p> | <p><u>Lombalgia Crônica - Dor</u> Uberall et al. 2012: MD -4 [-8,6, 0,6]; <i>p</i> = 0,09 (SOE muito baixo)</p> <p>RMs vs RMs Aceclofenac/TZD vs aceclofenac Pareek et al. 2009: MD -15,3 [-21,4 -9,3] TZD 6 mg vs TCC 8 mg Ketenci et al. 2005: MD 12,3 [5,5, 19,2] TCC 8 mg vs Eperisona 100 mg Cabitza e Randelli, 2008: MD 3 [-1,2, 7,2] Carisoprodol 350 mg vs ciclobenzaprina 10 mg Rollings, 1983: MD -5 [-13,3, 10,9]</p> |

Legenda: AINEs – anti-inflamatórios não-esteroides; *bid* – duas vezes por dia; BZDs – benzodiazepinas; *IC* – intervalo de confiança; *id* – uma vez por dia; IM – intramuscular; LP – liberação prolongada; MD – diferença média; NE – nível de evidência; RCT – ensaio randomizado controlado; RMs – relaxantes musculares; RMs não-BZDs – relaxantes musculares não-benzodiazepínicos; RR – risco relativo; RS – revisão sistemática; TCC – tiocolquicosido; *tid* – três vezes por dia; TZD – tizanidina.

Em 2004 foi publicada outra revisão sistemática¹² (NE 2) que incluiu 1 MA (Nibbelink 1978), 1 RS (Browning 2001), 32 RCTs comparativos da eficácia entre RMs vs Placebo e 11 RCTs comparativos da eficácia entre vários RMs entre si.

Os resultados mais relevantes de cada artigo encontram-se no Quadro III.

Verificou-se que na lombalgia aguda a ciclobenzaprina tem eficácia superior ao placebo em 13 ensaios de razoável qualidade para vários *outcomes* – alívio da dor, espasmos musculares, funcionalidade. Isto foi corroborado numa RS de 14 RCTs de boa qualidade (*n* = 3315) (Browning 2001) que verificou melhoria global com ciclobenzaprina ao 14º dia, *odds ratio* 4,7 (*IC* 95% 2,7-8,1).

Uma MA de 20 RCTs de razoável qualidade (Nibbelink 1978), que comparou ciclobenzaprina (*n* = 434), diazepam (*n* = 280) e placebo (*n* = 439), num *follow-up* de 2 semanas mostrou resposta global equivalente para ciclobenzaprina e diazepam, sendo significativamente melhor do que a obtida com placebo (melhoria 66% vs 40%).

A evidência de superioridade (vs placebo) existe, mas não é tão robusta para outros RM, tais como o carisoprodol (4 ensaios), orfenadrina (2 ensaios) e tizanidina (3 ensaios). A evidência é fraca para outros RMs.

Quanto à eficácia comparativa entre os vários RMs nas patologias músculo-esqueléticas, não existe evidência clara de que um RM seja superior ao outro, de

acordo com a MA (Nibbelink 1978) e 11 RCTs (*n* = 724). Estes últimos ensaios foram desenhados para avaliar sintomatologia aguda, exceto um que incidiu sobre condição crônica, com tempos de *follow-up* 7-18 dias. Nenhum ensaio foi considerado de boa qualidade, sendo 1 de fraca qualidade e os restantes de qualidade razoável, mas com ≥ 2 falhas metodológicas. Além disso, foram todos publicados antes de 1985. De acordo com a meta-análise (Nibbelink 1978) e 2 dos ensaios comparativos (Basmajian 1978, Brown 1978), ambos de razoável qualidade, parece que a ciclobenzaprina e o diazepam são equivalentes em várias medidas de eficácia, incluindo alívio da dor, espasmos e resposta global. Isso não foi corroborado em 3 outros RCTs de qualidade razoável onde se constatou que a ciclobenzaprina foi superior ao diazepam na maioria [2 RCTs, Aiken 1978, Scheiner (2) 1978] ou em algum [1 RCT, Scheiner (1) 1978] dos *outcomes* clínicos, mas os autores recomendam cautela na interpretação destes últimos resultados por algumas limitações dos estudos. O carisoprodol demonstrou ser superior ao diazepam em várias medidas de eficácia (rigidez, tensão muscular e melhoria global, *p* < 0,05) mas sem diferença significativa ao nível da dor ou limitação de atividades, num estudo de razoável qualidade (Boyles 1983) mas em que as escalas utilizadas não eram estandardizadas, pelo que a evidência é mais fraca. No único ensaio sobre lombalgia crônica, também não se objetivaram diferenças significativas entre as intervenções.

Quadro III. Resultado do artigo *Comparative Efficacy and Safety of Skeletal Muscle Relaxants for Spasticity and Musculoskeletal Conditions: A Systematic Review* (Chou R, et al. *J Pain Symptom Manage.* 2004).¹²

| Intervenção | Ensaio | Efeito | Qualidade | NE |
|---|--|---|---|----|
| Ciclobenzaprina | - 1 MA de 20 RCTs (<i>Nibbelink</i> 1978) - 1 Rs de 14 RCTs (<i>Browning</i> 2001) - 13 RCTs | Superior ao placebo - Melhoria clínica ao 14º dia (<i>odds ratio</i> 4,7; IC 95% 2,7-8,1) - Resposta global 66% vs 40% | | 2 |
| Carisoprodol Orfenadrina Tizanidina | - Carisoprodol (4 RCTs) - Orfenadrina (2 RCTs) - Tizanidina (3 RCTs) | Superior ao placebo | Evidência não é tão robusta | |
| RM vs RM | - 1 MA de 20 RCTs (<i>Nibbelink</i> 1978) - 11 RCTs (<i>n</i> = 724) | Efeito equivalente | MA – razoável qualidade RCTs – nenhum de boa qualidade | |

| Descrição | RMs |
|---|---|
| 43 RCTs • 32 RCTs RM vs Placebo (9 excluídos da análise por abordarem fibromialgia, cefaleias ou cãibras musculares); Intervenção: carisoprodol (4 RCTs), ciclobenzaprina (13 RCTs), orfenadrina (3 RCTs), metaxalona (4 RCTs), tizanidina (3 RCTs), baclofeno (1 RCT), metocarbamol (2 RCTs) e dantoleno (2 RCTs); Nenhum ensaio de boa qualidade. • 11 RCTs RM vs RM <i>n</i> = 724; Sintomatologia aguda exceto 1 que avaliou condição crônica; <i>Follow-up</i> 7-18 dias; Nenhum ensaio de boa qualidade, sendo apenas de qualidade razoável, mas com ≥ 2 falhas metodológicas. 1 de fraca qualidade; Antigos, publicados antes de 1985. | <ul style="list-style-type: none"> • 32 RCTs RM vs Placebo A maioria dos ensaios mostrou benefício no uso de RMs quando comparado com placebo. A evidência é clara para ciclobenzaprina. Para carisoprodol, orfenadrina e tizanidina, a evidência de superioridade existe, mas não é tão robusta. A evidência é fraca para outros RMs. • 11 RCTs RM vs RM Não existe evidência clara de que um RM seja superior ao outro. |
| 1 RS • <i>Browning</i> 2001 14 ensaios (boa qualidade), <i>n</i> = 3315, ciclobenzaprina vs placebo. | Ciclobenzaprina moderadamente eficaz na melhoria clínica ao 14º dia (<i>odds ratio</i> 4,7; IC 95% 2,7-8,1) |
| 1 meta-análise: • <i>Nibbelink</i> 1978 - 20 RCT (razoável qualidade); - <i>n</i> = 434 sob ciclobenzaprina, 280 sob diazepam, 439 sob placebo; - Intervenção: ciclobenzaprina vs diazepam vs placebo; - <i>Follow-up</i> 2 semanas. | Resposta global equivalente para ciclobenzaprina e diazepam e significativamente melhor do que a obtida com placebo (melhoria 66% vs 40%) |

Legenda: IC – intervalo de confiança; MA – meta-análise; NE – nível de evidência; RCT – ensaio randomizado controlado; RMs – relaxantes musculares; RS – revisão sistemática.

Tentando revisitar algumas *guidelines* sobre a temática em causa, foram selecionadas 5 *guidelines* internacionais: *American College of Physicians* (ACP) e *American Pain Society* (APS) – versões 2017¹³ e a sua antecessora de 2007¹⁴ (esta última, para se estabelecer a comparação e inferir das alterações propostas), *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) (2016)¹⁵, *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (2013)¹⁶ e as normas europeias *European Guidelines COST B13* de 2006^{4,17} (Quadro IV).

A *guideline* da *American College of Physicians* (ACP) e *American Pain Society* (APS) de 2017 avaliou múltiplas intervenções farmacológicas e não farmacológicas no tratamento da lombalgia e baseou-se na pesquisa de publicações em plataformas de medicina baseada na evidência no período de 2008 a 2015, tendo sido feito um *update* da pesquisa em novembro de 2016. Os estudos publicados antes de 2008 foram identificados usando a revisão da ACP/APS de 2007. A revisão sistemática publicada por *Chou R et al.* em

2017 (acima descrita) fundamentou as principais recomendações para o uso de RMs e BZDs.

A *guideline* antecessora da ACP/APS de 2007 teve por base outra revisão sistemática publicada por *Chou R et al.* em 2007. Esta consistiu na pesquisa na *Medline* e *Cochrane Library* de 1966 a novembro de 2006, tendo sido selecionados 4 RS - *Browning et al.* 2001, *Schnitzer* 2004, *Van Tulder et al.* Revisão *Cochrane* 2003, *Vroomen et al.* 2000. Para os RMs não-BZDs, foram incluídos 31 ensaios (21 de elevada qualidade) sobre lombalgia aguda e 6 ensaios (2 de elevada qualidade) sobre lombalgia crónica ou subaguda. Para as BZDs, foram incluídos 5 ensaios (3 de elevada qualidade) na lombalgia aguda e 3 ensaios (2 de elevada qualidade) na lombalgia crónica ou subaguda. Para os RMs não-BZDs, foi demonstrado, na lombalgia aguda, que os RM são mais eficazes que o placebo (19 ensaios), tendo efeito moderado (boa evidência, < 25% dos ensaios com resultados discordantes). Todavia, na lombalgia crónica a eficácia foi pouco

clara (5 ensaios) (evidência fraca). Para as BZDs, na lombalgia aguda, a eficácia foi incapaz de se determinar (2 ensaios com resultados inconsistentes, razoável evidência) enquanto na lombalgia crônica ou subaguda os resultados foram mistos quando a eficácia é comparada com placebo (razoável evidência).

Em relação às *guidelines* europeias, para a lombalgia aguda foram incluídas 3 RS de 24 RCTs ($n = 1662$) que mostraram alívio da dor com RMs [RR combinado para RMs não-BZD foi de 0,80 (IC 95% 0,71-0,89) para alívio da dor e 0,49 (IC 95% 0,25-0,95) para eficácia global ao 2-4º dia]. O único ensaio de baixa qualidade que testou BZD na lombalgia aguda demonstrou, com evidência limitada ($n = 50$), que diazepam intramuscular seguido de toma oral durante 5 dias é mais eficaz que o placebo no alívio da dor e melhoria global.

Para a lombalgia crônica, encontrou-se 1 RS (Van Tulder *et al.* 2003) de 6 RCTs, 4 de elevada qualidade. Para os RMs não-BZDs, 1 ensaio de elevada qualidade (Worz *et al.* 1996, $n = 107$) mostrou que a flupirtina é mais eficaz que o placebo no alívio da dor e melhoria global. Outro ensaio de elevada qualidade (Pratzel *et al.* 1996, $n = 112$) mostrou que tolperisona é mais eficaz que o placebo na melhoria global, mas não na redução da dor. Os efeitos relatados foram encontrados a curto prazo (7 e 21 dias, respectivamente). Para as BZDs, 2 ensaios de elevada qualidade (Arbus *et al.* 1990, Salzmann *et al.* 1992, $n = 222$) mostraram que o tetrazepam é mais eficaz que o placebo no alívio da dor e melhoria global, com $RR = 0,82$ (IC 95% 0,72-0,94) após *follow-up* de 5-7 dias e 0,71 (IC 95% 0,54-0,93) após 10-14 dias.

Quadro IV. *Guidelines*.

| Referência | Tipo de Dor | RMs não-BZDs | BZDs | Força Recomendação |
|--|---|---|--|--------------------|
| <i>American College of Physicians (ACP) American Pain Society (APS) 2017</i> ¹³ | Lombalgia Aguda ou Subaguda | - Dor: alívio ligeiro (1ª linha no tratamento farmacológico, equiparados aos AINEs) - Capacidade funcional: sem efeito | - Benefício/risco não estabelecido | C |
| | Lombalgia Crônica | - Benefício/risco não estabelecido | - Tetrazepam (vs placebo) com maior probabilidade de alívio dor ao 5-7º dia e de melhoria global ao 10-14º dia | |
| <i>American College of Physicians (ACP) American Pain Society (APS) 2007</i> ¹⁴ | Lombalgia Aguda (< 4 semanas) | - Benefício moderado | - Benefício moderado | |
| | Lombalgia Crônica ou subaguda (> 4 semanas) | - Benefício incapaz de se estimar | - Benefício moderado | |
| <i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2016</i> ¹⁵ | “Dor lombar como um todo” | - Não referidos nas recomendações | - Não referidos nas recomendações | |
| <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2013</i> ¹⁶ | Lombalgia crônica | - Não referidos nas recomendações | - Não referidas nas recomendações | |
| <i>European Guidelines COST B13 2006</i> ^{4,17} | Lombalgia Aguda | - Apenas se houver falência da terapêutica inicial com paracetamol ou AINEs | - Efetivos no alívio da dor | |
| | Lombalgia Crônica | - Benefício/risco não estabelecido no alívio da dor | - Efetivos no alívio da dor | |

Legenda: AINEs – anti-inflamatórios não-esteroides; BZDs – benzodiazepinas; RR – risco relativo; RMs não-BZDs – relaxantes musculares não-benzodiazepínicos.

DISCUSSÃO

Os resultados mostraram que existe evidência de moderada qualidade de que os RMs não-BZDs são benéficos no alívio da dor (a curto prazo) no tratamento da lombalgia aguda (força de recomendação B). A evidência é ainda insuficiente para se recomendar a prescrição de RM não-BZDs na lombalgia crônica e de BZDs na lombalgia aguda. Na lombalgia crônica, o benefício das BZDs tem ainda evidência baixa. Estes resultados fundamentaram a atualização das normas propostas pela APS/ACP em 2017.

Na lombalgia aguda, a associação de RMs a AINEs, mostra ainda resultados inconsistentes. Os ensaios comparativos entre os vários RMs levam a não preferir um RM em detrimento de outro. E a comparação entre RMs não-BZDs e as BZDs tem também evidência insuficiente em alguns ensaios. Assim, continua-se a carecer de estudos comparativos entre RMs e outras classes farmacológicas.

Em relação aos efeitos adversos, os RMs estão associados a 50% de risco acrescido de eventos adversos por qualquer causa [$RR = 1,50$ ($IC\ 95\% 1,14-1,98$), moderada qualidade] e ao nível do SNC a associação é ainda mais óbvia [$RR = 2,04$ ($IC\ 95\% 1,23-3,37$), moderada qualidade]. Os efeitos adversos relatados incluíram sonolência, sedação, cefaleias, tonturas, visão turva e dependência.⁹

Devido aos efeitos adversos decorrentes do uso dos RMs (sobretudo sob o SNC) e ao risco de dependência, os RMs deverão ser utilizados com precaução e a decisão deve ser individualizada a cada doente ponderando o risco-benefício.

As *guidelines* americanas da *American Pain Society/American College of Physicians* (APS/ACP) de 2007 preconizavam o paracetamol e os AINEs como terapêutica farmacológica de 1ª linha na lombalgia aguda. Em 2017 estas *guidelines* foram atualizadas e os RMs não-BZDs passaram a figurar como terapêutica farmacológica inicial na lombalgia aguda e subaguda, estando equiparados aos AINEs (evidência de moderada qualidade; grau de recomendação forte), apesar do benefício no alívio da dor parecer ser ligeiro e não terem efeito na capacidade funcional. Estas alterações nas recomendações do tratamento da lombalgia aguda surgem também após evidência de que o paracetamol possa ser ineficaz (*Lancet*, 2014), mas os ensaios são ainda de baixa qualidade.

Em relação ao uso dos RM não-BZDs na lombalgia crônica, as recomendações americanas permanecem sobreponíveis, ou seja, a evidência permanece insuficiente para se conseguir estimar o seu efeito.

Quanto à utilização de BZDs, as *guidelines* da APS/ACP 2017 são mais cautelosas. Na lombalgia aguda e crônica, as BZDs, que eram classificadas como tendo benefício moderado (com evidência razoável; grau de

recomendação B) passaram a ter, na lombalgia aguda, benefício não estabelecido por evidência insuficiente; na lombalgia crônica, a evidência do benefício é baixa (2 RCTs) e apenas estimada para o tetrazepam.⁹

Na lombalgia aguda, as *guidelines* americanas de 2017 contrastam com as *guidelines* europeias (*COST B13 Working Group*), mais antigas, publicadas em 2006,^{4,17} que apenas recomendam a utilização de RMs (isoladamente ou associados aos AINEs), se houver falência da terapêutica inicial com paracetamol ou AINEs. Na lombalgia crônica, o benefício/risco dos RM não-BZDs no alívio da dor não está estabelecido (evidência insuficiente; grau recomendação C), enquanto as BZDs parecem efetivas no alívio da dor (evidência forte; grau recomendação A).

No documento elaborado pela *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*¹⁶ em 2013, tendo como foco a avaliação e gestão de dor crônica não maligna em adultos, verifica-se também que não é feita qualquer referência à utilização das classes farmacológicas em estudo no presente trabalho.

Já o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE)¹⁵, nas suas recomendações de 2016 (*Low back pain and sciatica in over 16s: assessment and management*), apesar de também se abster da recomendação ou não de RMs (não-BZDs ou BZDs), deixa uma nota enfatizando a necessidade de avaliar melhor a custo-efetividade da terapêutica com diazepam.

Face ao disposto verifica-se existir alguma heterogeneidade nas *guidelines* internacionais, sobretudo nas recomendações do tratamento da lombalgia aguda. Entretanto são necessários mais estudos para definir com precisão o papel dos RMs no tratamento da lombalgia, através de estudos comparativos diretos entre as várias classes farmacológicas.

CONCLUSÃO

A prescrição de RMs foi sempre alvo de alguma controvérsia. Face aos resultados apresentados, os estudos sugerem que os RMs não-BZDs são eficazes no alívio da lombalgia aguda, quando necessário um tratamento de curta duração. No entanto, a evidência diminui quando analisados os dados relativos aos RMs não-BZDs na lombalgia crônica e às BZD quer na lombalgia aguda quer na crônica.

Estudos recentes vieram questionar a eficácia do paracetamol no tratamento da lombalgia aguda, pelo que as *guidelines* americanas foram recentemente reformuladas nesse sentido e equiparando os RMs aos AINEs. Todavia, as restantes sociedades internacionais ainda não se pronunciaram e recomendam como tratamento de 1ª linha o paracetamol e os AINEs, reservando para os RMs um papel adjuvante ou mesmo abstendo-se de comentários em relação a esta classe farmacológica.

Atualmente, são escassos os estudos que comparam diretamente os RMs, os AINEs, o paracetamol e outros analgésicos, pelo que são necessários mais estudos.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1- Dagenais S, Tricco AC, Haldeman S. Synthesis of recommendations for the assessment and management of low back pain from recent clinical practice guidelines. *Spine J.* 2010;10:514-29.
- 2- Joaquim AF. Initial approach to patients with acute lower back pain. *Rev Assoc Med Bras.* 2016; 62(2):188-91.
- 3- Scott NA, Moga C, Harstall C. Managing low back pain in the primary care setting: The know-do gap. *Pain Res Manage.* 2010; 15(6):392-400.
- 4- Tulder V, Becker A, Bekkering T, Breen A, Gil del Real MT, Hutchinson A, et al. Chapter 3 European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J.* 2006; 15:169-91.
- 5- Mehling WE, Ebell MH, Avins AL, Hecht FM. Clinical decision rule for primary care patient with acute low back pain at risk of developing chronic pain. *Spine J.* 2015; 15:1577-86.
- 6- See S, Ginzburg R. Choosing a Skeletal Muscle Relaxant. *American Family Physician.* 2008; 78(3):365-70.
- 7- Tulder V, Touray T, Furlan AD, Solway S, Bouter LM. Muscle relaxants for non-specific low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; 2. Art. No.: CD004252.
- 8- Witenko C, Li-Moorman R, Motycka C, Duane K, Hincapie-Castillo J, Leonard P, et al. Considerations for the appropriate use of skeletal muscle relaxants for the management of acute low back pain. *P T.* 2014; 39(6):427-35.
- 9- Chou R, Deyo R, Friedly J, Skelly A, Weimer M, Fu R, et al. Systemic pharmacologic therapies for low back pain: A systematic review for an American College of Physicians clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2017; 166:480-92.
- 10- Shaheed CA, Maher CG, Williams KA, McLachlan AJ. Efficacy and tolerability of muscle relaxants for low back: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain.* 2017; 21:228-37.
- 11- Chou R, Huffman LH. Medications for acute and chronic low back pain: A review of the evidence for an American Pain Society/American College of Physicians clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2007; 147:505-14.
- 12- Chou R, Peterson K, Heldand M. Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: a systematic review. *J Pain Symptom Manage.* 2004; 28:140-75.
- 13- Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forciea MA. Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017; 166:514-30.
- 14- Chou R, Qaseem A, Snow V, Casey D, Cross Jr JT, Shekelle P, et al. Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med.* 2007; 147:478-91.
- 15- Low back pain and sciatica in over 16s: assessment and management. NICE guideline 2016 [consultado em julho 2019] Disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/ng59>
- 16- Management of chronic pain - A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2013 [consultado em julho 2019] Disponível em <https://www.sign.ac.uk/assets/sign136.pdf>
- 17- Airaksinen O, Brox JI, Cedraschi C, Hildebrandt J, Klüber-Moffett J, Kovacs F, et al. Chapter 4 European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J.* 2006; 15 (Suppl.2):S192-300.

CONFLITOS DE INTERESSE:

Os autores declaram não pertencer a nenhuma associação nem ter interesses financeiros na publicação deste artigo. Declaram não ter conflitos de interesse.

CORRESPONDÊNCIA:

Ana Isabel Ferreira Arraiolos
 anaisabelarraiolos@gmail.com

RECEBIDO: 18 de dezembro de 2019 | ACEITE: 08 de junho de 2020

EVIDÊNCIA DA SUPLEMENTAÇÃO ORAL COM VITAMINA D NA DERMATITE ATÓPICA

EVIDENCE OF VITAMIN D ORAL SUPPLEMENTATION IN ATOPIC DERMATITIS

Autores:

Elvira Teles Sampaio^{1,2}, Sara Carneiro Alves³

RESUMO

Introdução: A dermatite atópica é uma doença inflamatória crônica caracterizada pela interação entre uma barreira cutânea disfuncional, a presença de agentes ambientais e infecciosos e a desregulação do sistema imunitário. São conhecidas as funções da vitamina D na diferenciação da epiderme e na modulação imune, podendo assumir um papel relevante no tratamento da dermatite atópica. Este artigo tem como objetivo rever a evidência do uso da suplementação oral com vitamina D, em comparação com o placebo ou o tratamento *standard*, no tratamento da dermatite atópica.

Métodos: Foi elaborada uma revisão baseada na evidência de acordo com o objetivo definido tendo em conta a *Strength of Recommendation Taxonomy* (SORT). Foram pesquisadas *guidelines*, revisões sistemáticas e meta-análises sem limite temporal, bem como ensaios clínicos publicados entre 2016 e 2019. Foram usados os termos MeSH “atopic dermatitis”, “vitamin D” e “cholecalciferol”, bem como “atopic eczema”.

Resultados: Foram identificados 226 artigos. As autoras, de forma independente, avaliaram inicialmente os títulos e resumos e, sempre que considerado adequado, o texto integral. Para esta revisão, foram selecionados seis artigos que se reportavam ao uso da suplementação oral com vitamina D, em comparação com o placebo ou o tratamento *standard*, no tratamento da dermatite atópica: uma *guideline*, duas revisões sistemáticas, duas meta-análises e um ensaio clínico aleatorizado.

Discussão: A evidência mostra-nos que o uso da suplementação oral com vitamina D na dermatite atópica é eficaz na melhoria clínica do doente [Força de Recomendação (FR) B]. No entanto, não é possível a sua recomendação por rotina, dadas as diferenças nos estudos analisados no que diz respeito às substâncias usadas, à dosagem, à duração do tratamento e às escalas escolhidas para avaliação.

Conclusão: São necessários mais estudos com metodologias adequadas, a fim de avaliar a indicação e posologia de suplementação.

Palavras-chave: dermatite atópica; vitamina D/colecalciferol

ABSTRACT

Introduction: Atopic dermatitis is a chronic inflammatory disease characterized by an interaction between a skin barrier dysfunction, environmental and infectious agents and an immune system deregulation. Vitamin D has a known role in epidermal differentiation and in immune system modulation. Therefore, it may have a relevant role in the treatment of this disease. Our objective is to review the evidence of use of oral supplementation with vitamin D comparing to placebo or standard treatment in atopic dermatitis.

Methods: We designed an evidence based review according to the defined aim taking into account the Strength of Recommendation Taxonomy (SORT). We searched for guidelines, systematic reviews, meta-analysis without time limits and also randomized controlled trials published between 2016 and 2019. We used the MeSH terms: “atopic dermatitis”, “vitamin D” and “cholecalciferol”, as well as “atopic eczema”.

Results: We identified 226 articles. The authors independently evaluated the titles, abstracts and whenever appropriate the full texts. For this review, we selected six articles about oral supplementation with vitamin D comparing to placebo or standard treatment in atopic dermatitis: one guideline, two systematic reviews, two meta-analysis and one randomized controlled trial.

Discussion: The evidence shows that the use of oral supplementation with vitamin D in atopic dermatitis is effective in the patient’s clinical improvement [Strength of Recommendation (SOR) B]. However, we aren’t able to recommend its use routinely, as there are important differences in studies analyzed regarding substance used, supplementation dosage, duration of treatment and the chosen scales to assess the results.

Conclusion: More studies are needed with appropriate methodologies, to evaluate the supplementation indication and dosage.

Keywords: atopic dermatitis; vitamin D/cholecalciferol

1. Médica Interna de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF Serpa Pinto, ACeS Grande Porto V – Porto Ocidental

2. Estudante do Programa Doutoral em Investigação Clínica e em Serviços de Saúde (PDICSS)

3. Médica Interna de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF Corino de Andrade, ACeS Grande Porto IV – Póvoa do Varzim / Vila do Conde

INTRODUÇÃO

A dermatite atópica (DA) trata-se de uma doença inflamatória crônica que se caracteriza pela interação entre uma barreira cutânea disfuncional, a presença de agentes ambientais e infecciosos e a desregulação do sistema imunitário. A sua prevalência tem vindo a aumentar em todo o mundo, especialmente nos países desenvolvidos.^{1,2} A DA afeta até 20% das crianças e 3% dos adultos, traduzindo-se num problema frequente nos cuidados de saúde primários.^{1,2} Neste sentido, o médico de família assume um papel essencial no reconhecimento dos sintomas, no diagnóstico e na orientação da maioria dos casos de DA, para além da referenciação das situações mais graves.

O diagnóstico de DA baseia-se num quadro clínico, com a presença de lesões de eczema e de história pessoal e familiar de atopia, destacando-se o prurido intenso, que muitas vezes resulta em trauma cutâneo e em perturbação do sono, com consequente impacto na qualidade de vida.¹ A DA manifesta-se geralmente em idades precoces do desenvolvimento infantil, sendo que até 60% dos casos são diagnosticados no primeiro ano de vida.¹ O tratamento *standard* consiste na educação sobre a doença e sobre os cuidados com a pele, baseado no uso regular de emolientes e, nas agudizações, no uso de corticosteróides e inibidores da calcineurina tópicos.¹ Na maioria dos casos, o prognóstico é favorável, sendo que 70% dos doentes não apresentam sintomas depois da adolescência. No entanto, nos casos mais graves, pode ser necessário tratamento com imunossuppressores sistémicos.¹

Alguns estudos publicados mostram uma correlação inversa entre os níveis séricos de vitamina D e a pontuação nos *scores* de gravidade da doença.^{3,4} Além disso, existe uma maior prevalência de DA nas regiões do planeta com menor exposição à radiação ultravioleta B.^{3,4} Mais ainda, as crianças com níveis inferiores de vitamina D mostraram ter maior risco de vir a desenvolver DA.^{3,4} Neste sentido, surge a hipótese de que a vitamina D possa ter um papel protetor nesta doença, mediado pelas suas funções na diferenciação da epiderme e na sua capacidade de induzir tolerância imunológica.^{2,3} Assim, este artigo tem como objetivo rever a evidência disponível acerca do uso da suplementação oral com vitamina D no tratamento da DA em crianças e adultos, em comparação com o placebo ou o tratamento *standard*.

MÉTODOS

Foi elaborada uma revisão baseada na evidência de acordo com a escala *Strength of Recommendation Taxonomy* (SORT).⁵ Estruturando a pergunta PICO (*population, intervention, comparison, outcome*), foi definida como população doentes com DA, como

intervenção a suplementação oral com vitamina D, como comparação o tratamento *standard* para DA ou placebo e como *outcome* a melhoria clínica do doente (avaliada por diferentes *scores* clínicos). A pesquisa foi realizada em outubro de 2019, tendo em conta *guidelines*, revisões sistemáticas e meta-análises sem limite temporal, bem como ensaios clínicos aleatorizados publicados entre 2016 e 2019. Foram incluídos estudos conduzidos em humanos e escritos em português e inglês. Foram usados os termos *MeSH* “atopic dermatitis”, “vitamin D” e “cholecalciferol”, bem como “atopic eczema”, de forma a obter um maior número de resultados, tendo sido construída a seguinte *query*: «(atopic dermatitis OR atopic eczema) AND [(vitamin D) OR cholecalciferol]». A pesquisa foi realizada nas bases de dados que se seguem: NICE, CPG *infobase*, *Cochrane*, DARE, *Bandolier*, BMJ e *MEDLINE*, assim como nos sites das principais sociedades europeias - Fórum Europeu de Dermatologia e da Academia Europeia de Dermatologia e Venereologia. Foram excluídos os estudos ainda não concluídos, os estudos que avaliaram, no grupo de intervenção, outras substâncias em simultâneo com a vitamina D e os trabalhos cujos resultados não avaliaram a gravidade da DA.

RESULTADOS

Foram identificados 226 estudos, que foram alvo de revisão. As situações discordantes foram discutidas entre as duas autoras, até à obtenção de consenso para a inclusão ou exclusão do estudo em questão. Assim sendo, decidiu-se excluir 125 resultados após a leitura do título e 16 artigos após a leitura do resumo. Foram, também, excluídos 25 resultados duplicados, três ensaios clínicos ainda em curso, nove ensaios clínicos por terem sido publicados antes de 2016 e 39 artigos que não correspondiam às tipologias de estudos considerados nos critérios de inclusão. Os nove artigos restantes foram avaliados na íntegra segundo os critérios de elegibilidade. Optou-se, ainda, por excluir os estudos de síntese nos quais todos os estudos primários incluídos se encontravam em estudos de síntese mais recentes, bem como os ensaios clínicos incluídos nas *guidelines*, revisões sistemáticas e meta-análises já selecionadas. Assim, foram incluídos seis estudos nesta revisão: uma *guideline*, quatro revisões sistemáticas, sendo que duas possuem meta-análise e um ensaio clínico aleatorizado, como representado na Figura 1.⁶ A caracterização e as principais conclusões dos estudos são apresentadas nos Quadros I, II e III.

No consenso europeu para o tratamento da DA,⁷ é referido que a suplementação com vitamina D mostrou melhoria significativa nos *scores* clínicos em adultos^{8,9} e crianças¹⁰ em alguns ensaios, embora outro ensaio¹¹ não tenha demonstrado efeitos

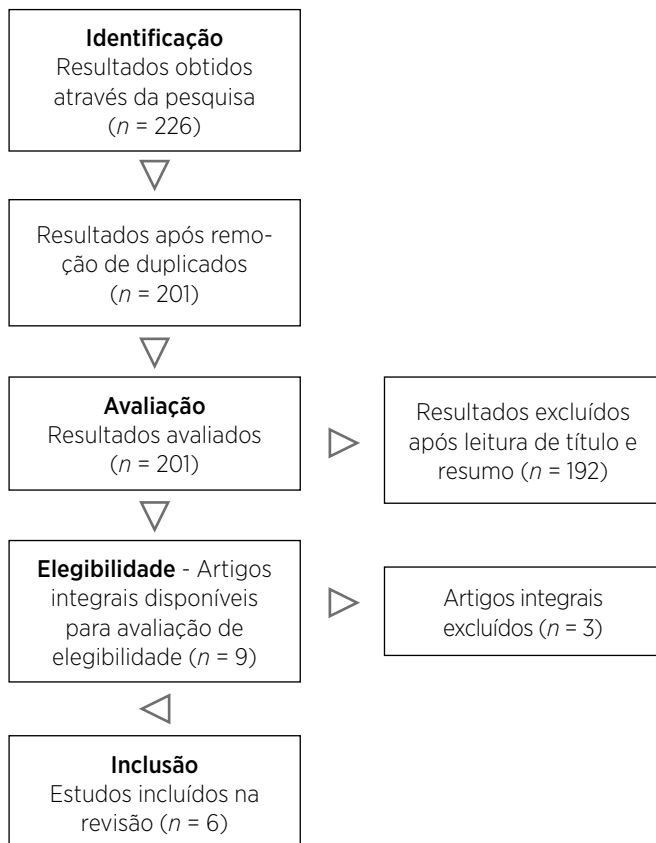


Figura 1. Fluxograma PRISMA⁶ dos estudos selecionados para a revisão.

significativos com a mesma suplementação. Assim, existe evidência preliminar de que a vitamina D pode ser útil no tratamento da DA (1b) (Quadro I).

Huang CM et al. concluíram que, em idade pediátrica, a maioria dos estudos apontou para uma associação inversa entre os níveis séricos de vitamina D e a gravidade da DA, mas a evidência relativa à melhoria da DA com a suplementação com vitamina D não foi consistente (Quadro II). Nos estudos incluídos nesta revisão sistemática, os doentes com DA moderada a grave foram aqueles que atingiram melhores resultados com a suplementação com vitamina D.¹²

Kim G e Bae JH desenvolveram uma meta-análise com o objetivo de avaliar a eficácia da vitamina D na melhoria dos sintomas da DA e apontaram que esta vitamina tinha um papel potencialmente significativo nesta doença, pelo que poderia ser considerada como um tratamento seguro e bem tolerado (Quadro II).²

Hattangdi-Haridas SR et al., mediante a realização de uma meta-análise, demonstraram resultados significativos na melhoria clínica de doentes com DA, transversais à idade pediátrica e adulta.¹³

De acordo com *Vaughn AR et al.*, os resultados da suplementação oral com vitamina D não foram consensuais, com estudos a apontar para diferenças significativas e outros a indicar a ausência de melhoria clínica (Quadro II).¹⁴

De forma a incluir a evidência mais recente, foram pesquisados, ainda, ensaios clínicos publicados entre

2016 e 2019 cujo objetivo foi avaliar a suplementação oral com vitamina D no tratamento da DA (Quadro III). Ao contrário dos estudos anteriores, *Lara-Corrales I et al.* não encontraram diferenças clínicas significativas após 12 semanas de suplementação oral, embora o aumento da gravidade da doença se tenha associado a níveis reduzidos de vitamina D.¹⁵

Quadro I. Resumo das recomendações apresentadas na *guideline* incluída nesta revisão.

| Referência | Recomendação | NE FR |
|---|---|---------|
| <i>Wollenberg et al., 2018</i> ⁷ | Não existe evidência suficiente para recomendar o uso rotineiro de suplementação com vitamina D nos doentes com DA. | 2b B |

Legenda: DA – dermatite atópica; FR – força de recomendação; NE – nível de evidência.

DISCUSSÃO

O papel da vitamina D na atopia é controverso e mantém-se em investigação a nível mundial. Os receptores para a vitamina D encontram-se largamente distribuídos pelo corpo humano e estão bem presentes no tecido cutâneo e no sistema imunitário, o que indicia a sua função na regulação destes tecidos. A DA é uma doença inflamatória crónica na qual a função de barreira cutânea se encontra deficiente.¹⁶ Existe um crescendo de evidência que associa a vitamina D à DA, embora as conclusões disponíveis não sejam unânimes.¹⁶ Na perspetiva destes resultados pouco conclusivos, foi decidida a realização de uma revisão baseada na evidência com o objetivo de clarificar o papel da suplementação oral com vitamina D no tratamento da DA.

Esta revisão sugere que a suplementação oral com vitamina D apresenta um potencial significativo na melhoria clínica da DA, mas não é suficiente para aconselhar o seu uso por rotina, sendo necessário considerar algumas limitações dos estudos incluídos. Assim, foi observada uma heterogeneidade substancial no tipo e dose da vitamina D usada na suplementação nos diferentes estudos. Além disso, as amostras possuíam tamanho reduzido e os indivíduos foram avaliados através de diferentes escalas, com seguimento por curtos períodos de tempo. Por outro lado, é conhecida a variabilidade dos níveis séricos da vitamina D que ocorre devida à variação da exposição solar e à dieta, que são fatores que não foram controlados nos estudos, o que pode explicar alguns resultados não concordantes.

Acrescenta-se ainda que permanecem algumas questões por responder: o benefício obtido através da suplementação com vitamina D é sustentado ao longo do tempo? Qual a dose ideal para a suplementação? E qual a duração recomendada?

Quadro II. Resumo da evidência apresentada nas revisões sistemáticas analisadas.

| Referência | Estudos incluídos | Intervenção/Outcome | Resultados | NE |
|--|--|--|--|----|
| Huang et al, 2018 ² | 4 ECA e 2 estudos de coorte ($n = 277$) em população pediátrica (0-18 anos) com DA Seguimento: 4-12, 86 semanas | Suplementação com vit. D (ergocalciferol ou colecalciferol ou não especificada) com doses entre 1000 e 2000 UI/dia vs placebo ou ausência de intervenção Outcome: gravidade da DA avaliada pela SCORAD ou EASI | Todos os estudos reportaram melhoria da gravidade da DA com a suplementação, com resultados significativos em quatro estudos. Sem efeitos adversos registados. | 2 |
| Kim & Bae, 2016 ² | 7 ECA e 2 estudos quasi-experimentais ($n = 576$) Seguimento: 3-12 semanas | Suplementação com vit. D (ergocalciferol ou colecalciferol ou não especificada) com doses entre 800 a 4000 UI vs placebo ou ausência de intervenção Outcome: gravidade da DA avaliada através de SCORAD, EASI ou IGA [†] | A intervenção com suplementação com vit. D mostrou uma diferença de médias na gravidade dos sintomas da DA superior ao controlo ($DM = -5,81$, IC 95%: -9,03, -2,59; $p = 0,0004$, $I^2 = 50\%$),* como descrito na meta-análise com 4 dos ECA incluídos ($n = 236$). Os efeitos adversos não foram reportados em alguns dos estudos e noutros foram apresentados como ligeiros. | 2 |
| Hattangdi-Haridas et al., 2019 ¹³ | 4 ECA e 4 estudos quasi-experimentais ($n = 263$), com população pediátrica e adulta Seguimento: 3-12 semanas | Suplementação com vit. D com 1000-10000 UI/dia vs placebo, ausência de intervenção, ou dosagens de vit. D inferiores ao grupo de intervenção Outcome: gravidade da DA avaliada com a escala SCORAD ou EASI | A meta-análise foi apresentada em subgrupos: - dois estudos observacionais ($n = 42$), que demonstraram redução significativa no SCORAD no grupo suplementado com vit. D ($DM = -21$, IC 95% -27, -15, $p < 0,00001$; $I^2 = 0\%$) - três ECA ($n = 48$), com redução significativa no SCORAD no grupo de intervenção ($DM = -11$, IC 95%: -13, -9, $p < 0,00001$; $I^2 = 32\%$) | 2 |
| Vaughn et al., 2019 ¹⁴ | 7 ECA e 1 estudo quasi-experimental ($n = 384$), incluindo adultos e crianças Seguimento: 3-12 semanas | Suplementação oral com vit. D com 500-5000 UI/dia Outcome: gravidade da DA avaliada com a escala SCORAD | A maioria dos estudos (cinco ECA e um estudo quasi-experimental) apontam que a suplementação com vit. D tem benefício na DA, diminuindo a sua gravidade. Num ECA, a diminuição do SCORAD associou-se ao aumento dos níveis séricos da vit. D, independentemente da suplementação. Outro ECA não mostrou efeito da suplementação com vit. D na gravidade da DA. | 2 |

Legenda: DA – dermatite atópica; DM – diferença de médias; EASI – *Eczema Area and Severity Index*; ECA – ensaio clínico aleatorizado; I^2 – heterogeneidade; IC – intervalo de confiança; IGA – *Investigator's Global Assessment*; NE – nível de evidência; SCORAD – *Severity Scoring of Atopic Dermatitis*; UI – Unidades Internacionais; vit. D – vitamina D; vs – versus.

Notas: *Num estudo, foi incluída suplementação com vitamina D através da exposição solar. † Num estudo, o outcome avaliado foi a produção de catelicidina.

Quadro III. Resumo das características e evidência do ensaio clínico aleatorizado duplamente cego incluído nesta revisão.

| Referência | População | Intervenção | Resultados | NE |
|--|--|--|---|----|
| Lara-Corrales et al., 2018 ¹⁵ | 45 doentes com DA (idade entre 0 e 18 anos) Critérios de exclusão: comorbilidades renais, hepáticas e dermatológicas, níveis normais de vit. D, início de fototerapia ou tratamento sistémico durante o estudo. | Suplementação com vit. D (não especificada), em dose de 2000 UI/dia ($n = 21$) Controlo: placebo ($n = 24$) Seguimento: 12 semanas (perda de seguimento de cinco participantes, 11%) | Suplementação não melhorou a gravidade da doença de forma significativa (diminuição do SCORAD de $15,35 \pm 9,71$ no grupo de intervenção vs $15,13 \pm 8,97$ no grupo placebo; $p = 0,7$). Sem efeitos adversos observados no decorrer do estudo. | 2 |

Legenda: DA – dermatite atópica; NE – nível de evidência; SCORAD – *Severity Scoring of Atopic Dermatitis*; UI – Unidades Internacionais; vit. D – vitamina D; vs – versus.

Esta revisão indica que a suplementação oral com vitamina D pode ter um lugar sobretudo nos doentes com DA moderada a grave.¹²

CONCLUSÃO

Conclui-se, assim, que a suplementação oral com vitamina D pode ter um papel significativo no tratamento da DA (FR B). No entanto, atualmente, a evidência existente não é suficiente para permitir a recomendação desta prática de forma rotineira. No futuro, de forma a corroborar os nossos resultados, será necessária a realização de estudos em maior escala, com períodos de seguimento mais alargados e com escalas standardizadas, a fim de quantificar a melhoria clínica e de avaliar a indicação e posologia de suplementação.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1- Kapur S, Watson W, Carr S. Atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018; 14 (Suppl 2):52.
- 2- Kim G, Bae JH. Vitamin D and atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition*. 2016; 32(9):913-20.
- 3- Borzutzky A, Camargo CA Jr. Role of vitamin D in the pathogenesis and treatment of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013; 9(8):751-60.
- 4- Peroni DG, Piacentini GL, Cametti E, Chinellato I, Boner AL. Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children. *Br J Dermatol*. 2011; 164(5):1078-82.
- 5- Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Jeffrey S, Ewingman B, et al. Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *Am Fam Physician*. 2004; 69(3):548-56.
- 6- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009; 6(7):e1000097.
- 7- Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018; 32(6):850-78.
- 8- Udompataikul M, Huajai S, Chalermchai T, Taweechotipatr M, Kamanamool N. The effects of oral vitamin D supplement on atopic dermatitis: a clinical trial with *Staphylococcus aureus* colonization determination. *J Med Assoc Thai*. 2015; 98 Suppl 9:S23-30.
- 9 - Amestejani M, Salehi BS, Vasigh M, Sobhkhiz A, Karami M, Alinia H et al. Vitamin D supplementation in the treatment of atopic dermatitis: a clinical trial study. *J Drugs Dermatol*. 2012; 11(3):327-30.
- 10- Camargo CA Jr, Ganmaa D, Sidbury R, Erdenedelger K, Radnaakhand N, Khandsuren B. Randomized trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Oct; 134(4):831-5.
- 11- Hata TR, Audish D, Kotol P, Coda A, Kabigting F, Miller J, et al. A randomized controlled double blind investigation of the effects of vitamin D dietary supplementation in subjects with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Jun; 28(6):781-9.
- 12- Huang CM, Lara-Corrales I, Pope E. Effects of Vitamin D levels and supplementation on atopic dermatitis: A systematic review. *Pediatr Dermatol*. 2018; 35(6):754-60.
- 13- Hattangdi-Haridas SR, Lanham-New SA, Wong WHS, Ho MHK, Darling AL. Vitamin D Deficiency and Effects of Vitamin D Supplementation on Disease Severity in Patients with Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis in Adults and Children. *Nutrients*. 2019 9;11(8). pii:E1854.
- 14- Vaughn AR, Foolad N, Maarouf M, Tran KA, Shi VY. Micronutrients in Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *J Altern Complement Med*. 2019; 25(6):567-77.
- 15- Lara-Corrales I, Huang CM, Parkin PC, Rubio-Gomez GA, Posso-De Los Rios CJ, Maguire J, et al. Vitamin D Level and Supplementation in Pediatric Atopic Dermatitis: A Randomized Controlled Trial. *J Cutan Med Surg*. 2019; 23(1):44-9.
- 16- Pacheco-Gonzalez RM, Garcia-Marcos PW, Garcia-Marcos L. Vitamin D and Atopic Dermatitis. *Mini Rev Med Chem*. 2015; 15(11):927-34.

CONFLITOS DE INTERESSE:

As autoras declaram que não têm conflitos de interesse.

CORRESPONDÊNCIA:

Elvira Manuela Costa Moreira Teles Sampaio
elviramsampaio@gmail.com

RECEBIDO: 31 de outubro de 2019 | ACEITE: 05 de agosto de 2020

EFICÁCIA DA SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICOS NA OBSTIPAÇÃO FUNCIONAL EM ADULTOS – UMA REVISÃO BASEADA NA EVIDÊNCIA

EFFICACY OF PROBIOTIC SUPPLEMENTATION ON FUNCTIONAL CONSTIPATION – AN EVIDENCE-BASED REVIEW

Autores

Sara Guimarães Fernandes¹, Miguel Gouveia¹, Marta Pinheiro¹

RESUMO

Introdução: A obstipação funcional é uma perturbação intestinal funcional, em que predominam sintomas de dificuldade na defecação, dejeções pouco frequentes ou sensação de evacuação incompleta. Tem um impacto negativo na qualidade de vida e associa-se a elevados custos em saúde. A administração de probióticos tem sido recomendada para o alívio da obstipação funcional, apesar do seu efeito não estar bem estabelecido. O objetivo deste trabalho é rever a evidência existente sobre a eficácia dos probióticos na melhoria dos sintomas de obstipação funcional, frequência de dejeções ou qualidade de vida, em indivíduos adultos.

Métodos: Foi realizada uma pesquisa bibliográfica com os termos *MeSH* “constipation” e “probiotics”. Foram incluídas revisões sistemáticas, meta-análises, ensaios clínicos aleatorizados e controlados (ECAC), estudos de *coorte* e caso-controlo e normas de orientação clínica, publicados entre janeiro de 2015 e janeiro de 2020, em português, inglês ou espanhol. Para a atribuição dos níveis de evidência (NE) e força de recomendação (FR) foi utilizada a *Strength of Recommendation Taxonomy*.

Resultados: Dos 158 artigos encontrados, cinco ECAC (NE 1-2) foram incluídos. Todos avaliaram os sintomas gastrointestinais, com três a sugerirem melhoria. A frequência de dejeções foi avaliada em quatro dos ECAC e três destes demonstraram benefício. Quatro ECAC avaliaram a qualidade de vida, tendo-se verificado melhoria em dois.

Discussão: Os estudos analisados não são consensuais nos efeitos da administração dos probióticos. Alguns dos resultados benéficos foram demonstrados apenas em análises *post hoc*. As metodologias utilizadas foram heterogéneas na população estudada, probiótico utilizado e sua formulação, tempo de administração e *outcomes* definidos. São necessários estudos de melhor qualidade, com metodologias homogéneas, para que se possa recomendar a sua prescrição na prática clínica.

Conclusão: A evidência encontrada não permite recomendar a favor ou contra a utilização de probióticos na obstipação funcional (FR B), apesar de algumas estirpes parecerem apresentar efeitos benéficos.

Palavras-chave: obstipação; probióticos

ABSTRACT

Introduction: Functional constipation is a functional intestinal disorder in which symptoms of difficult defecation, infrequent stools or incomplete evacuation predominate. It has a negative impact on quality of life and is associated with high healthcare costs. Probiotics have been recommended to improve functional constipation, although their action is not well established. Review the existing evidence of probiotic effectiveness in improving symptoms, stool frequency or quality of life in adults with functional constipation is the objective of this work.

Methods: Literature research was carried out with the *MeSH* terms constipation and probiotics. Systematic reviews, meta-analyses, randomized controlled trials (RCT), cohort and case-control studies and clinical guidelines, published between January 2015 and January 2020, in Portuguese, English or Spanish were included. The *Strength of Recommendation Taxonomy* was used to attribute evidence levels (EL) and strength of recommendation (SR).

Results: A total of 158 articles was found and five RCT (EL 1 - 2) were included. Gastrointestinal symptoms were assessed in all RCT, with three suggesting improvement. Stool frequency was evaluated in four, three of which demonstrated benefit. Four RCT evaluated quality of life, with improvement in two of them.

Discussion: The trials are not consensual on the effects of probiotics. Some beneficial results have only been demonstrated in *post hoc* analyzes. The methodologies were heterogeneous in the studied populations, probiotic strains and formulations, duration of treatment and measured outcomes. Higher quality trials with homogenous methodologies are needed to make a recommendation on the use of probiotics in clinical practice.

Conclusion: The evidence found does not support a recommendation for or against probiotic use in functional constipation (SR B), although some strains appear to have beneficial effects.

Keywords: constipation; probiotics

1. Médico(a) Interno(a) de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF Nova Via, ACeS Grande Porto VIII – Espinho/Gaia

INTRODUÇÃO

A obstipação funcional é uma perturbação intestinal funcional, em que predominam sintomas de dificuldade na defecação, dejeções pouco frequentes ou sensação de evacuação incompleta.¹ A sua etiologia parece ser multifatorial, sendo a disbiose, uma das possíveis causas.² Para uma definição padronizada do conceito de obstipação funcional foram desenvolvidos os critérios de Roma (Quadro I),³ no entanto estes são inconsistentemente utilizados na prática clínica.⁴

Nos adultos, estima-se que a obstipação funcional tenha uma prevalência média global de 14,0%, variando entre 1,9% a 40,1%, dependendo dos critérios utilizados.⁵ Tem um impacto negativo na qualidade de vida e associa-se a elevados custos em saúde.^{3,6,7}

A abordagem inicial desta patologia deve assentar na promoção de alterações do estilo de vida, nomeadamente dos hábitos alimentares.^{1,8} A terapêutica farmacológica inclui suplementos de fibras alimentares, como o *psyllium*, laxantes osmóticos, estimulantes, agentes secretores ou agonistas dos recetores serotoninérgicos 5-HT4.^{1,8} Contudo, cerca de metade dos doentes não se considera satisfeito com o tratamento, sobretudo pela sua eficácia limitada.⁸

Recentemente, a administração de probióticos tem sido proposta para o alívio da obstipação funcional. Vários mecanismos fisiológicos podem justificar a sua ação, nomeadamente a alteração da microflora gastrointestinal, a produção de metabolitos com interferência nas funções intestinais e a alteração do pH intestinal com melhoria do peristaltismo.^{9,10} No entanto, a eficácia da utilização de probióticos no tratamento desta patologia não está bem estabelecida.¹¹

O objetivo deste trabalho é rever a evidência

existente sobre a eficácia da administração de probióticos na melhoria dos sintomas de obstipação funcional, da frequência de dejeções ou da qualidade de vida, em adultos.

MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica no dia 15 de janeiro de 2020, nas bases de dados *Canadian Medical Association Practice Guidelines Infobase*, *Guidelines Finder*, *The Cochrane Library*, *DARE*, *Bandolier*, *Evidence Based Medicine Online* e *PubMed*, com os termos *MeSH* “constipation” e “probiotics”.

Foram incluídas revisões sistemáticas (RS), meta-análises (MA), ensaios clínicos aleatorizados e controlados (ECAC), estudos de *coorte* e caso-controlo e normas de orientação clínica (NOC), publicados entre janeiro de 2015 e janeiro de 2020, em português, inglês ou espanhol.

Os critérios utilizados para a seleção de artigos encontram-se discriminados no Quadro II.

Os artigos selecionados para leitura integral foram lidos pelos três autores e a atribuição dos níveis de evidência (NE) foi discutida e decidida unanimemente.

Para a classificação dos NE e atribuição da força de recomendação (FR) foi utilizada a *Strength of Recommendation Taxonomy* (SORT) da *American Academy of Family Physicians*.¹²

RESULTADOS

Da pesquisa bibliográfica efetuada foram obtidos 158 artigos, dos quais cinco ECAC cumpriam os critérios de inclusão. O fluxograma da seleção dos artigos está representado na Figura 1. A descrição dos artigos selecionados está resumida no Quadro III.

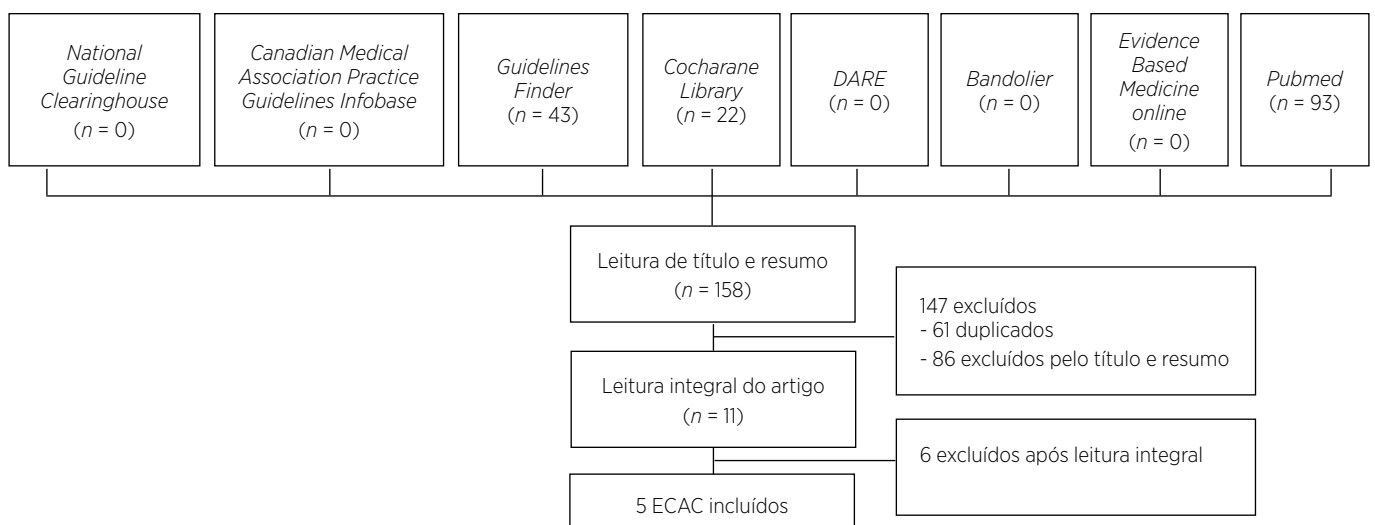


Figura 1. Fluxograma resumo do processo de seleção dos artigos encontrados.

Legenda: ECAC – ensaio clínico aleatorizado e controlado; MA – meta-análise, RS – revisão sistemática.

Quadro I. Critérios de Roma IV para obstipação funcional e síndrome do intestino irritável com componente predominante de obstipação.

| | |
|---|--|
| Obstipação Funcional | <p>Presença de dois ou mais dos seguintes sintomas, nos últimos três meses:</p> <ul style="list-style-type: none"> • esforço defecatório;* • fezes duras;* • sensação de evacuação incompleta;* • sensação de obstrução anorectal;* • necessidade de manobras manuais para facilitar a evacuação;* • menos de três defeções por semana. <p>*em mais de 25% das defeções.</p> <p>Estes doentes não podem preencher os critérios para síndrome do intestino irritável. Apesar da dor abdominal poder estar presente, não é um sintoma predominante, ocorrendo em menos de um dia por semana.</p> |
| Síndrome do Intestino Irritável com componente predominante de obstipação | <p>Dor abdominal pelo menos um dia por semana, associada a pelo menos dois dos seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alteração da frequência de defeções (menor número); • alteração da consistência das fezes (fezes mais duras); • dor relacionada com a defecação. <p>Adicionalmente, estes doentes quando obstipados:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 25% das defeções com fezes de consistência entre 1 e 2** • < 25% das defeções com fezes de consistência 6 e 7** <p>** pela escala de <i>Bristol</i></p> |

Quadro II. Critérios de seleção de artigos.

| | Critérios de inclusão | Critérios de exclusão |
|-------------|---|--|
| População | Indivíduos adultos com obstipação funcional. | Idade pediátrica, gravidez, síndrome do intestino irritável, obstipação secundária a doença gastrointestinal, doença sistémica ou fármacos |
| Intervenção | Suplementação oral de probióticos. | Alimentos enriquecidos com probióticos (exemplo: iogurtes, leite...), simbióticos. |
| Comparação | Placebo; não tratamento. | |
| Outcome | Melhoria dos sintomas gastrointestinais, frequência de defeções ou qualidade de vida. | |

O ECAC duplamente cego de *Eskesen et al.*¹³ publicado em 2015, teve como objetivo determinar se a suplementação com o probiótico *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12 era superior ao placebo na melhoria da frequência de defeções e da sensação de bem-estar gastrointestinal (GI). Foram incluídos indivíduos entre os 18 e os 70 anos de idade, com uma média de duas a quatro defeções por semana e com sintomas GI intensos (medidos através de um

score composto, criado pelos autores). Os principais critérios de exclusão foram: antecedentes de doença GI, síndrome do intestino irritável (SII), cirurgia GI complicada ou patologia depressiva. Foram ainda excluídos os indivíduos que tinham utilizado, nas quatro semanas prévias à avaliação inicial: antibióticos ou algum tratamento direcionado a sintomas GI. O estudo incluiu 1248 indivíduos que foram aleatorizados em três grupos para receberem, diariamente, durante quatro semanas, uma cápsula com (A) 1 x 10⁹ unidades formadoras de colónias (UFC) de probiótico, (B) 10 x 10⁹ UFC de probiótico ou (C) placebo. Relativamente aos *outcomes* primários de frequência de defeções (média semanal acima do basal, pelo menos durante duas das quatro semanas de tratamento) e bem-estar GI não existiram diferenças estatisticamente significativas entre os três grupos. No entanto, agrupando os indivíduos com suplementação com probiótico (grupos A e B) verificou-se uma média de defeções estatisticamente superior, durante as quatro semanas de tratamento ($p = 0,0065$) e uma melhoria da consistência das fezes na quarta semana de tratamento ($p = 0,046$), comparativamente ao grupo placebo. Os autores realizaram uma análise *post hoc*, em que redefiniram o *outcome* primário, relativo à frequência de defeções, como aumento da média de defeções em, pelo menos, uma defeção por semana. Verificaram um efeito estatisticamente significativo nos grupos A [*odds ratio* (OR) 1,61; intervalo de confiança (IC) 95%: 1,20-2,16; $p = 0,0014$] e B (OR 1,50; IC 95%: 1,15-1,96; $p = 0,0032$), comparativamente ao placebo, durante as quatro semanas de tratamento. Os autores concluíram que a suplementação com o probiótico *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12 demonstrou um efeito benéfico consistente e clinicamente relevante na obstipação funcional (NE 2).

O ECAC duplamente cego de *Dimidi et al.*¹⁴ publicado em 2018, teve como objetivo determinar se a suplementação com *Bifidobacterium lactis* NCC2818 era superior ao placebo, na alteração do tempo de trânsito intestinal, sintomas GI e qualidade de vida, em doentes com obstipação crónica. Foram incluídos indivíduos entre os 18 e os 65 anos de idade, com uma frequência de três ou menos defeções por semana, pontuação entre um e quatro na escala de *Bristol*, cumprimento dos critérios de Roma III para obstipação funcional, pontuação entre 8 e 15 pontos (obstipação leve) no *Cleveland Clinic Constipation Score* (CCCS), índice de massa corporal (IMC) entre 18,5-29,9 kg/m² e, no caso de serem do género feminino, utilizarem contraceção efetiva. Os critérios

de exclusão foram indivíduos com doença crônica, antecedentes cirúrgicos ou fármacos com interferência na motilidade GI, assim como problemas anoréctais. Foram também excluídos indivíduos com utilização de antibiótico nas quatro semanas anteriores ao estudo, ingestão de fibras superior a 18 gramas por dia, pontuação superior a 11 no *Hospital Anxiety Depression Scale* (HADS) ou com abuso de

álcool, drogas ou de medicação. O estudo incluiu 75 indivíduos, que foram aleatorizados em dois grupos, para receberem, diariamente, durante quatro semanas, uma cápsula com (A) $1,5 \times 10^{10}$ UFC de probiótico ou (B) placebo. Os autores verificaram que o *Bifidobacterium lactis* NCC2818 não foi superior ao placebo na alteração do tempo de trânsito intestinal às duas ou às quatro semanas.

Quadro III. Descrição dos artigos selecionados.

| Referência | População | Intervenção/Comparação | Resultados | NE |
|---|--|--|--|----|
| <i>Eskesen et al.</i> ¹³ 2015 | Adultos 18-70A sintomas GI intensos (<i>score</i> composto) e com frequência de dejeções baixa (2-4/semana). (<i>n</i> = 1248) | Probiótico: <i>Bifidobacterium animalis</i> <i>subsp. lactis</i> , BB-12 DSM15954. Intervenção/grupos: (A) 1×10^9 UFC (<i>n</i> = 343) (B) 10×10^9 UFC (<i>n</i> = 452) (C) placebo (<i>n</i> = 453) Frequência de administração: uma cápsula/dia. Duração: quatro semanas. | <u>Sintomas GI</u> - Sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos na alteração de: • Bem-estar GI (<i>score</i> composto)*; • Distensão e dor abdominal (escala de <i>Likert</i>); • Consistência das fezes (escala de <i>Bristol</i>): - Agrupando (A e B) existiu melhoria estatisticamente significativa, na quarta semana de tratamento ($p = 0,0046$) em relação ao placebo (análise <i>post hoc</i>). <u>Frequência de dejeções/tempo de trânsito intestinal</u> - Sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos na alteração da: • Frequência média de dejeções semanal acima do basal durante pelo menos 2/4 semanas ($p = 0,0712$)*; - Agrupando (A e B) existiu uma diferença estatisticamente significativa na média da frequência de dejeções, sendo superior ao placebo (análise <i>post hoc</i>). - Melhoria estatisticamente significativa no grupo (A) e (B), comparativamente ao grupo (C) na: - Frequência média de dejeções relativamente ao basal, em pelo menos um dia/semana durante pelo menos 2/4 semanas ($p = 0,0014$ e $0,0032$, respetivamente) (análise <i>post hoc</i>). <u>Qualidade de vida:</u> - Não avaliado. | 2 |
| <i>Dimidi et al.</i> ¹⁴ 2018 | Adultos 18-65A, com obstipação funcional ligeira (CCCS, escala de <i>Bristol</i> , critérios Roma III), frequência de dejeções baixa (≤ 3 /semana) e IMC entre 18,5-29,9 kg/m ² (<i>n</i> = 75) | Probiótico: <i>Bifidobacterium</i> <i>lactis</i> NCC2818. Intervenção/grupos: (A) $1,5 \times 10^{10}$ UFC (<i>n</i> = 37) (B) Placebo (<i>n</i> = 38) Frequência de administração: uma saqueta/dia. Duração: quatro semanas. | <u>Sintomas GI</u> - Sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos na alteração de: • PAC-SYM às 2 ($p = 0,474$) e às 4 semanas ($p = 0,780$); • CCCS às 2 ($p = 0,091$) e às 4 semanas ($p = 0,494$); • GCSS às 2 ($p = 0,768$) e às 4 semanas ($p = 0,952$); • Consistência das fezes (escala de <i>Bristol</i>) às 2 ($p = 0,848$) e às 4 semanas ($p = 0,936$). <u>Frequência de dejeções/ Tempo de trânsito intestinal</u> - Sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos na alteração de: • Tempo de trânsito intestinal às 2 ($p = 0,863$) e às 4 semanas ($p = 0,103$)*; • Frequência de dejeções às 2 ($p = 0,836$) e às 4 semanas ($p = 0,831$). <u>Qualidade de vida</u> - Sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos na alteração de: • PAC-QoL às 2 ($p = 0,836$) e 4 semanas ($p = 0,315$). | 2 |
| <i>Riezzo et al.</i> ² 2018 | Adultos 19-65A com obstipação funcional (critérios de Roma III) e tempo de trânsito intestinal normal. (<i>n</i> = 56) | Probiótico: <i>Lactobacillus</i> <i>reuteri</i> DSM 17938. Intervenção/grupos: (A) 4×10^8 de UFC duas semanas seguido de 2×10^8 UFC durante 13 semanas (<i>n</i> = 28) (B) Placebo (<i>n</i> = 28) Frequência de administração: uma cápsula/dia. Duração: 15 semanas. | <u>Sintomas GI</u> - Melhoria estatisticamente significativa no grupo (A), comparativamente ao grupo (B), no: • <i>Constipa score</i> ($p < 0,0001$)*; • CCCS ($p = 0,0085$); • Sintomas de desconforto, dor e distensão abdominal ($p = 0,0177$); • Sensação de evacuação incompleta ($p = 0,0004$); • Medidas auxiliares da defecação ($p = 0,0067$). - Sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos: • Consistência das fezes (escala de <i>Bristol</i>) ($p > 0,05$). <u>Frequência de dejeções/ Tempo de trânsito intestinal</u> - Melhoria estatisticamente significativa no grupo (A): • Item "frequência de dejeções" do CCCS ($p = 0,0353$). <u>Qualidade de vida</u> - Melhoria estatisticamente significativa no grupo (A), comparativamente ao grupo (B): • PAC-QoL ($p = 0,0001$); | 2 |

| | | | | |
|--|--|--|--|---|
| <p><i>Ibarra et al.</i>¹⁵ 2018</p> | <p>Adultos 18-70A com obstipação funcional (critérios de Roma III). (n = 228)</p> | <p>Probiótico: <i>Bifidobacterium animalis subsp lactis</i> HN019. Intervenção/grupos: (A) 1 x 10¹⁰ UFC (n = 76) (B) 1 x 10⁹ (n = 76) (C) Placebo (n = 76) Frequência de administração: uma cápsula/dia. Duração: quatro semanas.</p> | <p><u>Sintomas GI</u> - Sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos na alteração de: • BFI ($p > 0,05$) • PAC-SYM ($p > 0,05$) • Esforço defecatório • Sensação de evacuação incompleta • Dor abdominal • Distensão abdominal • Consistência das fezes (escala de <i>Bristol</i>) ($p > 0,05$). <u>Frequência de dejeções/ Tempo de trânsito intestinal</u> - Sem diferença estatisticamente significativa: • Tempo de trânsito intestinal ($p > 0,05$)*; • Frequência de dejeções ($p > 0,05$): - Analisando um subgrupo de indivíduos com frequência de dejeções ≤ 3/semana e suplementados com probiótico (grupo A e B), verificou-se uma melhoria significativa na frequência de dejeções comparativamente ao placebo ($p = 0,01$) (análise <i>post hoc</i>). <u>Qualidade de vida</u> - Sem diferença estatisticamente significativa no PAC-QoL ($p > 0,05$).</p> | 1 |
| <p><i>Kommers et al.</i>¹⁶ 2019</p> | <p>Mulheres 20-40A com obstipação funcional (critérios de Roma III). (n = 63)</p> | <p>Probióticos: <i>Bifidobacterium lactis</i>, <i>Bifidobacterium bifidum</i>; <i>Lactobacillus acidophilus</i>, <i>Lactobacillus casei</i>, <i>Lactococcus lactis</i>. Intervenção/grupos: (A) 10⁹ UFC de cada estirpe de probiótico (n = 32) (B) Placebo (n = 31) Frequência: uma saqueta/dia. Duração: 15 dias.</p> | <p><u>Sintomas GI</u> - Apenas avaliação integrada no PAC-QoL. <u>Frequência de dejeções/ Tempo de trânsito intestinal</u> - Não avaliados. <u>Qualidade de vida</u> - Melhoria estatisticamente significativa no grupo (A), comparativamente ao grupo (B), na qualidade de vida ($p < 0,01$) e satisfação ($p < 0,01$) de acordo com o PAQ-QoL*.</p> | 2 |

Legenda: A – anos; BFI – *Bowel Function Index*; CCCS – *Cleveland Constipation Clinic Score* (anteriormente designado *Constipation Scoring System* – CSS); *Constipation Score* – score que inclui resultado do CCCS e do PAC-QoL *Quality of Life*; ECAC – Ensaio clínico aleatorizado e controlado; GCSS – *Global Constipation Symptom Score*; NE – Nível de evidência; PAC-SYM – *Patient Assessment of Constipation Symptoms*; PAQ-QoL – *Patient Assessment of Constipation Quality of Life questionnaire*; UFC – unidades formadoras de colônias. **Outcome(s)* primário(s) de cada estudo.

Também não existiram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos nos sintomas GI, avaliados utilizando os questionários *Patient Assessment of Constipation Symptoms* (PAC-SYM), CCCS e *Global Constipation Symptom Score* (GCSS) e escala de *Bristol* para a consistência das fezes. Não se verificou melhoria da qualidade de vida, avaliada pelo *Patient Assessment of Constipation Quality of Life* (PAC-QoL). Os autores concluíram que a suplementação com o *Bifidobacterium lactis* NCC2818 não foi eficaz no tratamento da obstipação crônica ligeira (NE 2).

O ECAC duplamente cego de *Riezzo et al.*² publicado em 2018, teve como objetivo investigar os efeitos da administração prolongada de *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 (LR DSM 17938) nos sintomas GI e qualidade de vida de indivíduos com obstipação funcional. Foram incluídos indivíduos entre os 19 e 65 anos de idade, que preenchiam os critérios de Roma III para obstipação funcional, com tempo de trânsito intestinal normal. Os critérios de exclusão foram: gravidez, obstipação orgânica, cirurgia GI *major*, doenças GI metabólicas, hematológicas ou

tiroideias, distúrbios anorrectais e do pavimento pélvico ou história familiar de neoplasia ou de doença inflamatória intestinal. Foram também excluídos indivíduos com ingestão de probióticos ou prebióticos nas duas semanas prévias ao início do estudo ou com viagem recente para países com doença parasitária endêmica. O estudo incluiu 56 indivíduos que foram aleatorizados em dois grupos, para receberem, diariamente, durante 15 semanas, uma cápsula com (A) 4 x 10⁸ UFC de probiótico nas duas semanas iniciais, seguidos de 2 x 10⁸ UFC de probiótico nas 13 semanas seguintes ou (B) placebo. A frequência de dejeções foi avaliada através do item correspondente do CCCS, verificando-se, no grupo tratado com probiótico, uma melhoria estatisticamente significativa em relação ao início do estudo [mediana de 1,0 (0,0-3,0) para 0,0 (0,0-3,0); $p = 0,0353$], enquanto que no grupo placebo não houve diferença. Observou-se no grupo tratado com probiótico uma melhoria estatisticamente significativa comparativamente ao placebo, no final do tratamento, nos sintomas GI avaliados pelo CCCS [mediana 14,0 (4,0-29,0) no grupo A vs 20,0 (11,0-28,0) no grupo B; $p = 0,0085$] e pelo

Constipaq score [mediana 31,0 (6,0-86,0) no grupo A vs 59,0 (30,0-89,0) no grupo B; IC 95%: -25,89 a -8,60; $p < 0,0001$], um CCCS modificado que inclui a avaliação da qualidade de vida. Tendo em consideração cada item individual do CCCS, o efeito benéfico do probiótico, comparativamente ao placebo, foi evidente nos sintomas de desconforto, dor e distensão abdominal [mediana 2,0 (0,0-4,0) no grupo A vs 3,0 (0,0-4,0) no grupo B; $p = 0,0177$], sensação de evacuação incompleta [mediana 2,0 (0,0-4,0) no grupo A vs 3,0 (1,0-4,0) no grupo B; $p = 0,004$] e ajudas na defecação [mediana 0,0 (0,0-2,0) no grupo A vs 1,0 (0,0-3,0) no grupo B; $p = 0,0067$]. Não se observou uma alteração significativa na consistência das fezes, pela escala de *Bristol*, entre os dois grupos de tratamento. Relativamente à qualidade de vida verificou-se uma melhoria estatisticamente significativa no grupo probiótico, comparativamente ao placebo, avaliada pelo PAC-QoL [mediana 19,0 (2,0-63,0) no grupo A vs 38,0 (9,0-65,0) no grupo B; $p = 0,0001$]. Pontuações mais baixas no CCCS, no *Constipaq score* e no PAQ-QoL traduzem melhoria nos itens avaliados. Os autores concluíram que a suplementação com o LR DSM 17938 teve um efeito benéfico na qualidade de vida e em vários sintomas de obstipação, exceto na consistência das fezes (NE 2).

O ECAC duplamente cego de *Ibarra et al.*¹⁵ publicado em 2018, teve como objetivo avaliar o efeito da suplementação com *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* HN019 no tempo de trânsito intestinal, sintomas GI e qualidade de vida de indivíduos com obstipação funcional. Foram incluídos indivíduos entre os 18 e os 70 anos de idade, com diagnóstico de obstipação funcional pelos critérios de Roma III e com IMC entre 18,5 e 34,9 kg/m², inclusive. Os critérios de exclusão foram gravidez, amamentação, doença GI, sistêmica ou antecedentes de cirurgia abdominal com impacto na função intestinal, distúrbios alimentares, antecedentes de abuso de álcool, drogas ou medicação, alterações *major* na dieta, na prática de exercício físico ou contraindicações para consumo de laticínios. Foram também excluídos os indivíduos que utilizaram esteróides, fármacos ou suplementos dietéticos obstipantes, prebióticos, probióticos, leite fermentado ou iogurte, previamente ao início do estudo. O estudo incluiu 228 indivíduos, que foram aleatorizados em três grupos, para receberem, diariamente, durante 28 dias uma cápsula com (A) 1×10^{10} UFC de probiótico, (B) 1×10^9 UFC de probiótico ou (C) placebo. Os autores verificaram que o probiótico não foi superior ao placebo na alteração do tempo de trânsito intestinal ou nos sintomas GI.

Foi realizada uma análise *post hoc* a 65 participantes com uma frequência de dejeções igual ou inferior a três por semana. Esta demonstrou que, agrupando os indivíduos suplementados com probiótico (grupo A e B), houve uma melhoria significativa na frequência de dejeções comparativamente ao placebo (diferença entre médias: 0,224; IC 95%: 0,051-0,397; $p = 0,01$). No entanto, essa diferença não se verificou na análise de cada dose de probiótico individualmente. Por outro lado, observou-se uma diminuição do grau de esforço defecatório no grupo A em comparação com o placebo, na última semana de tratamento (diferença entre médias: 0,641; IC 95%: -1,200 a -0,082; $p = 0,02$). Relativamente à qualidade de vida não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, avaliada pelo PAC-QoL. Os autores concluíram que apesar de não se terem verificado diferenças entre os grupos após a intervenção na análise primária, o *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* HN019 foi bem tolerado e melhorou a frequência de dejeções nos indivíduos com baixa frequência (NE 1).

O ECAC duplamente cego de *Kommers et al.*¹⁶ publicado em 2019, teve como objetivo determinar se a suplementação com um probiótico composto por múltiplas estirpes [*Bifidobacterium lactis* (BL-04), *Bifidobacterium bifidum* (Bb-06), *Lactobacillus acidophilus* (La-14), *Lactobacillus casei* (Lc-11) e *Lactococcus Lactis* (LL-23)] conduzia a uma melhoria da qualidade de vida em mulheres com obstipação funcional, comparativamente ao placebo. Foram incluídas mulheres universitárias entre os 20 e os 40 anos de idade, que cumpriam os critérios de Roma III. Os critérios de exclusão foram gravidez, patologias como hipertensão, diabetes, doenças oncológicas ou utilização de laxantes ou antibióticos, imediatamente antes ou durante o estudo. O estudo incluiu 63 mulheres, que foram aleatorizadas em dois grupos, para receberem, diariamente, durante 15 dias uma saqueta com (A) 1×10^9 UFC de cada estirpe de probiótico ou (B) placebo. Foi observada uma melhoria estatisticamente significativa na qualidade de vida no grupo tratado com probiótico comparativamente ao grupo placebo, avaliada pela diminuição da pontuação do PAC-QoL ($-0,97 \pm 0,65$ vs $-0,27 \pm 0,48$; $p = 0,001$). Observou-se uma superioridade para o grupo suplementado com probiótico nas questões relacionadas com as preocupações ($-1,18 \pm 0,75$ vs $-0,02 \pm 0,53$; $p < 0,001$) e nas relacionadas com a satisfação com o tratamento ($-1,10 \pm 0,69$ vs $-0,53 \pm 0,66$; $p < 0,001$). Para a suplementação com probiótico o número necessário tratar para evitar um agravamento da qualidade de vida foi de sete e para

satisfação com o tratamento foi de um. Os autores concluíram que a suplementação com este probiótico teve um impacto positivo na qualidade de vida de mulheres universitárias com obstipação funcional (NE 2).

DISCUSSÃO

Quatro dos cinco ECAC (NE 1-2) incluídos nesta revisão sugerem um possível benefício da administração de probióticos na obstipação funcional, enquanto um dos ECAC (NE 2) não demonstrou qualquer benefício.

Relativamente aos sintomas GI, o ECAC de *Riezzo et al.*² demonstrou um benefício do probiótico através da melhoria do *Constipaq score*, que era o *outcome* primário, assim como do CCCS. No caso do *Constipaq score*, a diferença na mediana da pontuação entre probiótico e placebo foi considerável (28 pontos), sugerindo uma melhoria sintomática clinicamente relevante. Os ECAC de *Eskesen et al.*¹³ e de *Kommers et al.*¹⁶ também demonstraram um potencial benefício, embora no primeiro isso se tenha verificado apenas na comparação dos dois grupos de intervenção agrupados (A e B) com o placebo, e no segundo o benefício tenha sido extrapolado pela melhoria do PAC-QoL, que inclui questões sobre sintomas, o que diminui a força desses resultados. Os restantes ECAC não demonstraram benefício. Em relação à consistência das fezes, apenas o ECAC de *Eskesen et al.*¹³ observou um possível efeito positivo, mas somente na avaliação agrupada (A e B).

Quanto à frequência de dejeções o ECAC de *Riezzo et al.*² demonstrou um potencial benefício, observado pela melhoria de um item do CCCS (“C – frequência de dejeções”), em que o grupo probiótico passou de uma mediana de 1 (apenas 2 dejeções por semana) para uma mediana de 0 (mais de 2 dejeções por semana), alteração que pode traduzir um impacto clínico importante. Os ECAC de *Eskesen et al.*¹³ e *Ibarra et al.*¹⁵ também sugeriram um potencial benefício na frequência de dejeções, mas apenas em análises *post hoc*, em que foi alterado o *outcome* primário (*Eskesen et al.*¹³) ou avaliado um subgrupo de indivíduos (*Ibarra et al.*¹⁵), o que limita a interpretação dos resultados, uma vez que derivaram de análises não previstas no protocolo inicial dos estudos. O ECAC de *Dimidi et al.*¹⁴ não encontrou diferenças estatisticamente significativas.

Por fim, a qualidade de vida foi avaliada em todos os ECAC pelo PAC-QoL, exceto no ECAC de *Eskesen et al.*¹³ em que não foi item de avaliação. Os ECAC

de *Riezzo et al.*² e de *Kommers et al.*¹⁶ demonstraram benefício da suplementação com probiótico, enquanto que os de *Dimidi et al.*¹⁴ e *Ibarra et al.*¹⁵ não encontraram diferenças estatisticamente significativas relativamente ao placebo.

Os ECAC incluídos nesta revisão apresentaram metodologias heterogêneas, onde se destacam as diferenças nos indivíduos incluídos, no tamanho amostral, no probiótico utilizado, na sua formulação e no tempo de administração. Os *outcomes* definidos e a sua medição foram outra diferença importante. De referir, ainda, que alguns dos resultados benéficos dos probióticos foram demonstrados apenas em análises não previstas no início dos estudos (*post hoc* e *pooled analysis*), pelo que devem ser interpretados com cautela. Estes factos não permitem uma comparação direta e dificultam o agrupamento de dados e a extrapolação de conclusões.

São necessários estudos de melhor qualidade, direcionados a cada estirpe, com metodologias mais homogêneas, para que se possam obter conclusões mais robustas sobre a eficácia da suplementação de probióticos na obstipação funcional.

CONCLUSÃO

A evidência encontrada não permite recomendar a favor ou contra a utilização de probióticos na obstipação funcional (FR B), apesar de algumas estirpes parecerem apresentar efeitos benéficos.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1- Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1393-1407.
- 2- Riezzo G, Orlando A, D'Attoma B, Linsalata M, Martulli M, Russo F. Randomised double blind placebo controlled trial on Lactobacillus reuteri DSM 17938: improvement in symptoms and bowel habit in functional constipation. *Benef Microbes*. 2018;9(1):51-60.
- 3- Aziz I, Whitehead WE, Palsos OS, Törnblom H, Simrén M. An approach to the diagnosis and management of Rome IV functional disorders of chronic constipation. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;14(1):39-46.
- 4- Jung HK. Rome III Criteria for functional gastrointestinal disorders: Is there a need for a better definition? *J Neurogastroenterol Motil*. 2011;17(3):211-2.
- 5- Soares NC, Ford AC. Prevalence of , and Risk Factors for , Chronic Idiopathic Constipation in the Community : Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(9):1582-91.
- 6- Nellesen D, Yee K, Chawla A, Lewis BE, Carson RT. A systematic review of the economic and humanistic burden of illness in irritable bowel syndrome and chronic constipation. *J Manag Care Pharm*. 2013;19(9):755-64.
- 7- Belsey J, Greenfield S, Candy D, Geraint M. Systematic review: Impact of constipation on quality of life in adults and children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(9):938-49.
- 8- Johanson JF, Kralstein J. Chronic constipation: A survey of the patient perspective. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(5):599-608.
- 9- Quigley E. Bacteria: A New Player in Gastrointestinal Motility Disorders—Infections, Bacterial Overgrowth, and Probiotics. *Gastroenterol Clin North Am*. 2007;36(3):735-48.
- 10- Khalif I, Quigley E, Konovitch E, Maximova I. Alterations in the colonic flora and intestinal permeability and evidence of immune activation in chronic constipation. *Dig Liver Dis*. 2005;37(11):838-49.

- 11- Miller LE, Ouwehand AC, Ibarra A. Effects of probiotic-containing products on stool frequency and intestinal transit in constipated adults: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Gastroenterol.* 2017;30(6):629-39.
- 12- Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B, *et al.* Strength of Recommendation Taxonomy (SORT): A Patient-Centered Approach to Grading Evidence in the Medical Literature. *J Am Board Fam Med.* 2004;17(1):59-67.
- 13- Eskesen D, Jespersen L, Michelsen B, Whorwell PJ, Müller-Lissner S, Morberg CM. Effect of the probiotic strain *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, BB-12[®], on defecation frequency in healthy subjects with low defecation frequency and abdominal discomfort: A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Br J Nutr.* 2015;114(10):1638-46.
- 14- Dimidi E, Zdanaviciene A, Christodoulides S, Taheri S, Louis P, Duncan PI, *et al.* Randomised clinical trial: *Bifidobacterium lactis* NCC2818 probiotic vs placebo, and impact on gut transit time, symptoms, and gut microbiology in chronic constipation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(3):251-64.
- 15- Ibarra A, Latreille-Barbier M, Donazzolo Y, Pelletier X, Ouwehand AC. Effects of 28-day *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* HN019 supplementation on colonic transit time and gastrointestinal symptoms in adults with functional constipation: A double-blind, randomized, placebo-controlled, and dose-ranging trial. *Gut Microbes.* 2018;9(3):236-51.
- 16- Kommers MJ, Silva Rodrigues RA, Miyajima F, Zavala Zavala AA, Ultramari VRLM, Fett WCR, *et al.* Effects of Probiotic Use on Quality of Life and Physical Activity in Constipated Female University Students: A Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study. *J Altern Complement Med.* 2019;25(12):1163-71.

CONFLITOS DE INTERESSE:

Os autores declaram não existirem conflitos de interesse.

CORRESPONDÊNCIA:

Sara Pinho Guimarães Fernandes
sara.guimaraesfernandes@gmail.com

RECEBIDO: 10 de junho de 2020 | ACEITE: 28 de setembro de 2020

TESTOSTERONA NO TRATAMENTO DO TRANSTORNO DO DESEJO SEXUAL HIPOATIVO EM MULHERES... QUAL A EVIDÊNCIA?

TESTOSTERONE IN THE TREATMENT OF HYPOACTIVE SEXUAL DESIRE DISORDER IN WOMEN... WHAT IS THE EVIDENCE?

Autores:

Joana Fiúza¹, Catarina Ribeiro², Tânia Rebelo¹, Beatriz Soares¹, Álvaro Mendes³

RESUMO

Introdução: O transtorno do desejo sexual hipoativo (TDSH) afeta cerca de 10% das mulheres adultas, apresentando considerável impacto na qualidade de vida. Existem poucas opções de tratamento para as disfunções sexuais femininas, mas a testosterona tem vindo a ser estudada como uma possibilidade. A presente revisão pretende averiguar a evidência atual sobre o efeito da testosterona neste transtorno.

Métodos: Pesquisa de normas de orientação clínica/*guidelines* baseadas na evidência (NOC), ensaios clínicos aleatorizados e controlados (ECAC), revisões sistemáticas (RS) e meta-análises (MA) publicados entre 01/11/2014 e 01/11/2019, utilizando os termos de pesquisa “hypoactive sexual desire disorder”, “treatment”, “women” e “testosterone”. Para atribuição do nível de evidência (NE) e força de recomendação (FR) foi utilizada a *Strenght of Recommendation Taxonomy* da *American Academy of Family Physicians*.

Resultados: Foram selecionados oito de 54 artigos encontrados: uma RS, duas MA e cinco NOC. As MA demonstram benefício da testosterona no tratamento do TDSH, principalmente em mulheres pós-menopausa. Apenas a RS, NE 2, encontrou evidência do benefício em mulheres na pré-menopausa. As NOC incluídas nesta revisão recomendam o uso de testosterona em mulheres pós-menopausa, desaconselhando, no entanto, a sua manutenção na ausência de resultados significativos após seis meses.

Discussão: A presente revisão obteve resultados consistentes relativamente à eficácia da testosterona. No entanto, os autores constataram algumas limitações, nomeadamente: heterogeneidade da dose e formulação de testosterona utilizadas; escassez de estudos em mulheres na pré-menopausa e ainda o perfil de segurança a longo prazo pouco consistente. Existe assim necessidade de estudos adicionais de elevada qualidade, metodologia homogénea e amostras relevantes que suportem a evidência e segurança do seu uso.

Conclusão: A evidência atual indica que a testosterona em dose moderada tem benefício no tratamento do TDSH em mulheres, sendo mais significativa no período pós-menopausa (FR A).

Palavras-chave: transtorno do desejo sexual hipoativo; tratamento; mulher; testosterona

ABSTRACT

Introduction: Hypoactive sexual desire disorder (HSDD) affects about 10% of adult women, with a considerable impact on quality of life. There are few treatment options for female sexual dysfunction, but testosterone has been studied as a possibility. This review aims to investigate the current evidence on the effect of testosterone on this disorder.

Methods: Search of clinical guidelines (CG), randomized controlled trials (RCT), systematic reviews (SR) and meta-analyzes (MA) in Evidence-Based Medicine databases published between 01/11/2014 and 01/11/2019 using the entry terms hypoactive sexual desire disorder, treatment, women and testosterone. The Strength of Recommendation Taxonomy, from the American Academy of Family Physicians, was used to assign the level of evidence (LE) and Strength Of Recommendation (SORT).

Results: Eight of 54 articles found were selected: one SR, two MA and five CG. Both MA demonstrate benefit of testosterone in the treatment of HSDD, especially in postmenopausal women. Only the SR, LE 2, found evidence of the benefit in pre-menopausal women. The CG included in this review recommend the use of testosterone in postmenopausal women, advising, however, to stop in the absence of significant results after six months.

Discussion: The present review obtained consistent results regarding the effectiveness of testosterone. However, the authors found some limitations, like: heterogeneity of the testosterone dose and formulation used; scarcity of studies in pre-menopausal women and the lack of consistent long-term safety profile. Thus, there is a need for additional studies of high quality, homogeneous methodology and relevant samples that support the evidence and safety of its use.

Conclusion: Current evidence indicates that moderate doses of testosterone are beneficial when used as a treatment for HSDD in women, most significantly in the post-menopausal period (SORT A).

Keywords: hypoactive sexual desire disorder; treatment; women; testosterone

1. Médica Interna de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF 3 Rios, ACeS Tâmega II – Vale do Sousa Sul

2. Médica Interna de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF Hygeia, ACeS Tâmega III – Vale do Sousa Norte

3. Assistente Graduado em Medicina Geral e Familiar e Coordenador da USF 3 Rios, ACeS Tâmega II – Vale do Sousa Sul

INTRODUÇÃO

O transtorno do desejo sexual hipoativo (TDSH), comumente associado a condições médicas e psicológicas negativas, afeta cerca de 10% das mulheres adultas.¹ Sendo frequentemente subdiagnosticado e tratado, apresenta considerável impacto na qualidade de vida.^{2,3}

O diagnóstico do TDSH inclui a distinção entre TDSH generalizado adquirido e outras formas de baixo desejo/interesse sexual.¹ Segundo o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-V), o diagnóstico tem por base a presença de sensação de angústia associada a três dos seguintes sintomas (com duração mínima de 6 meses): ausência ou redução de (1) atividade sexual, (2) fantasias sexuais, (3) iniciativa em iniciar atividade sexual e falta de reatividade à iniciativa do parceiro, (4) excitação em resposta a estímulos eróticos (escritos, verbais ou visuais) e/ou (5) sensações genitais e não genitais em 75-100% das relações sexuais.⁴

O tratamento do TDSH consta de várias abordagens, nomeadamente, a avaliação biopsicossocial de fatores potencialmente modificáveis e, se necessário, a intervenção terapêutica adicional: terapia sexual - cognitivo-comportamental, agentes farmacológicos com ação no sistema nervoso central e terapia hormonal (reservando-se frequentemente o uso desta ao período pós-menopausa).¹

Uma das terapêuticas hormonais mais controversas tem sido o uso *off-label* de testosterona, em vários países, em mulheres com TDSH, não aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos da América (EUA), devido aos riscos e efeitos adversos associados.^{1,5} Os benefícios potenciais do seu uso incluem: aumento da libido, melhoria da função sexual, do humor e do bem-estar geral e ainda aumento da massa muscular e da densidade mineral óssea.⁵ Apesar da sua crescente utilização nos EUA, muitas vezes prescrita por médicos de Cuidados de Saúde Primários (CSP), a FDA adverte para os riscos associados, nomeadamente de complicações cardiovasculares, policitemia, aumento do risco de tromboembolismo venoso e surgimento de efeitos colaterais androgénicos nas mulheres.^{1,5}

A presente revisão baseada na evidência pretende, assim, averiguar o conhecimento atual sobre o efeito do uso de testosterona no tratamento do TDSH nas mulheres.

MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa de normas de orientação clínica/*guidelines* baseadas na evidência (NOC), ensaios clínicos aleatorizados e controlados (ECAC), revisões sistemáticas (RS) e meta-análises (MA),

publicados entre 01/11/2014 e 01/11/2019, nas línguas portuguesa e inglesa, indexados nas bases de dados da *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Guidelines Finder*, *The Cochrane Library*, *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness* (DARE), *Evidence Based Medicine Online*, *United States Preventive Services Task Force* (USPSTF) e MEDLINE, utilizando os termos de pesquisa “hypoactive sexual desire disorder”, “treatment”, “women” e “testosterone”.

Os critérios utilizados para a inclusão dos artigos basearam-se, de acordo com a pergunta PICO (*Population, Intervention, Comparison, Outcome*) em: população-alvo constituída por indivíduos do sexo feminino com idade superior a 18 anos com diagnóstico de TDSH; intervenção terapêutica com testosterona (em diversas formulações, sem restrições de dosagem; comparação entre uso de testosterona (isolado ou em associação com outros fármacos) e placebo ou nenhum tratamento; *outcomes* relacionados com a diminuição dos sintomas associados ao TDSH. Foram utilizados como critérios de exclusão: artigos duplicados, artigos de opinião, artigos de revisão clássica de tema, sumários de sítios na *internet* e artigos discordantes do objetivo da revisão.

A estratificação do nível de evidência (NE) dos estudos e a força de recomendação (FR) foi efetuada utilizando a *Strength of Recommendation Taxonomy* (SORT) da *American Academy of Family Physicians*. O processo de seleção dos artigos para revisão foi realizado em duplicado pelos autores que discutiram em conjunto a inclusão/exclusão do artigo, sempre que surgiram dúvidas, com uma taxa de concordância final de 100%. A leitura integral dos artigos incluídos e a avaliação da qualidade e NE destes foi discutida por todos os autores.

RESULTADOS

Da pesquisa bibliográfica efetuada resultou um total de 54 artigos, dos quais nove cumpriram os critérios de inclusão, tendo apenas um destes sido excluído após leitura integral (uma RS) por se ter verificado duplicação de resultados de ECAC (abordados numa MA já incluída) (Figura 1).

Assim, foram selecionados oito artigos: uma RS, duas MA e cinco NOC. A Figura 1 representa o organograma de seleção dos estudos. Os Quadros I, II, III resumem as características dos estudos selecionados para revisão.

Reed e colaboradores pretenderam, na RS que elaboraram, apurar a evidência do benefício do uso de testosterona em várias formulações, em mulheres na pré-menopausa, em comparação com o uso de um placebo.⁶

A RS analisou dados de quatro ECAC ($n = 605$) realizados em mulheres na pré-menopausa, durante

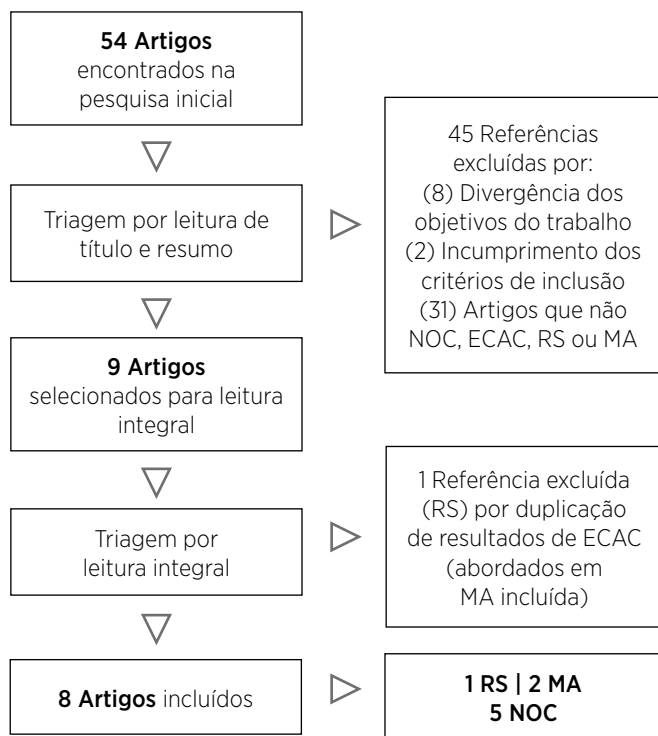


Figura 1. Fluxograma da seleção dos artigos.

Legenda: ECAC – ensaios clínicos aleatorizados e controlados; MA – meta-análises; NOC – normas de orientação clínica/guidelines baseadas na evidência; RS – revisões sistemáticas.

períodos de quatro a 16 semanas, em que se compararam os efeitos do uso da testosterona em diversas formulações (*spray*, creme, gel, comprimido) e de um placebo (Quadro I). Os resultados obtidos variaram de acordo com a formulação e dose de testosterona utilizados. Para a testosterona em *spray*, verificou-se que uma dose média de 90 µL se associou a um aumento de 2,48 eventos sexuais satisfatórios vs 1,7 com o placebo, enquanto doses muito baixas e muito altas não revelaram alterações a nível deste *outcome*. Relativamente à testosterona em creme a 1%, na dose de 10 mg/dia, constatou-se um aumento do *score* na Escala de Autoavaliação Sexual de *Sabbatsberg* em 15,7 pontos. A testosterona em gel, com uma administração 4 a 8h antes da relação sexual, conforme a necessidade individual, revelou promover um aumento na facilidade de excitação vs placebo (4,0 vs 4,4), mas sem impacto no desejo sexual. No que concerne à testosterona em comprimido, em dose variável de acordo com peso corporal e o juízo clínico do investigador, verificou-se um aumento da pontuação no subgrupo urogenital (que avalia problemas vesicais, sexuais e de secreção vaginal), da Escala de Avaliação da Menopausa (MRS), com alteração do

Quadro I. Revisão Sistemática (RS).

| Referência | População | Intervenção | Resultados | NE |
|----------------------------|--|--|---|----|
| Reed e colaboradores, 2016 | Mulheres na pré-menopausa 4 ECAC n = 605 | Testosterona na formulação <i>spray</i> /creme/gel/comprimido vs placebo (4-16 semanas) | Testosterona em <i>spray</i> : • Dose média (90 µL): Aumento de 2,48 eventos sexuais satisfatórios vs 1,7 com o placebo. • Dose baixa e muito alta: Sem alteração nos eventos sexuais satisfatórios em comparação ao placebo. Testosterona em creme a 1% (10 mg/dia): • Aumento do <i>score</i> na Escala de Autoavaliação Sexual de <i>Sabbatsberg</i> em 15,7 pontos. Testosterona em gel (administração 4 a 8h antes da relação sexual, conforme necessidade individual): • Aumento da facilidade de excitação vs placebo (4,0 vs 4,4) mas sem alteração no desejo sexual. Testosterona em comprimido (dose variável de acordo com peso corporal e o julgamento do investigador): • Aumento da pontuação no subgrupo urogenital(*) na Escala de Avaliação da Menopausa (MRS) após o tratamento com alteração do <i>score</i> de grave para ligeiro (4,9 para 1,3). • Aumento do relato de efeitos colaterais androgénicos com o tratamento com testosterona vs placebo. | 2 |

Legenda: ECAC – ensaios clínicos aleatorizados e controlados; NE – nível de evidência.

score de grave para ligeiro (4,9 para 1,3). Os investigadores fazem ainda referência ao aumento de efeitos colaterais androgénicos relatados (como hirsutismo, acne, clitoromegália, alteração da voz e queda de cabelo) com o tratamento com testosterona (nas várias formulações estudadas) vs placebo.

Islam R. e colaboradores, na MA que elaboraram tiveram como objetivo averiguar a evidência da

segurança e eficácia da utilização de testosterona, em mulheres na pré-menopausa e pós-menopausa de causa cirúrgica ou natural, quando comparada com o uso de placebo ou outro fármaco (como estrogénios orais, com ou sem associação de progestativo) (Quadro II).⁷ Neste contexto, os dados incluídos e analisados na MA pertenciam a 15 ECAC realizados em mulheres na pós-menopausa de causa cirúrgica

ou natural ($n = 3766$) e três ECAC realizados em mulheres na pré-menopausa ($n = 226$). As mulheres incluídas no estudo apresentavam idades compreendidas entre os 20 e os 77 anos. Os estudos realizados, com duração variável entre 12 semanas e 2 anos, compararam os efeitos do uso de testosterona, oral ou não oral (nas formulações transdérmica, creme, gel, *spray*, sublingual, intramuscular ou de implante subcutâneo) com o uso de um placebo ou outro fármaco (como os estrogénios orais, com ou sem progestativo associado). As formulações de testosterona mais utilizadas nos estudos analisados foram a oral, na dose de 1,25-2,5 mg/dia, e a transdérmica, na dose de 300 µg/dia (Quadro II). Relativamente às mulheres na pré-menopausa, não se apurou benefício significativo no aumento do número de relações sexuais satisfatórias ou em qualquer outro domínio da função sexual, tendo-se apenas verificado em um dos estudos uma discreta diminuição das preocupações relacionadas com a atividade sexual [*mean difference*

(*MD*) = -14,06; intervalo de confiança (*IC*) 95% -18,16 a -9,96]. No que respeita às mulheres na pós-menopausa constatou-se um aumento significativo da função sexual traduzido por um aumento da frequência de eventos sexuais satisfatórios (*MD* = 0,85; *IC* 95% 0,52 a 1,18; $p = 0,014$), do desejo sexual (*MD* = 0,36; *IC* 95% 0,22 a 0,50; $p < 0,0001$), do prazer (*MD* = 6,86; *IC* 95% 5,19 a 8,52), da excitação (*MD* = 0,28; *IC* 95% 0,21 a 0,35), do número de orgasmos (*MD* = 0,25; *IC* 95% 0,18 a 0,32) e ainda da capacidade de resposta a estímulos sexuais (*MD* = 0,28; *IC* 95% 0,21 a 0,35). Oito dos estudos analisados reportaram uma melhoria significativa dos eventos sexuais satisfatórios após quatro semanas de tratamento. Verificou-se ainda um aumento da auto-estima nas mulheres (*MD* = 5,64; *IC* 95% 4,03 a 7,26) e uma diminuição das preocupações relacionadas com a atividade sexual (*MD* = 8,99; *IC* 95% 6,90 a 11,08) e do sofrimento associado ao TDSH (*MD* = -0,27; *IC* 95% -0,36 a -0,17). Os autores mencionam o aumento de efeitos adversos androgénicos

Quadro II. Meta-Análises (MA).

| Referência | População | Intervenção | Resultados | NE |
|----------------------------------|--|--|--|----|
| Islam R. e colaboradores, 2019 | <p>Mulheres na pós-menopausa cirúrgica ou natural 15 ECAC $n = 3766$</p> <p>Mulheres na pré-menopausa 3 ECAC $n = 226$</p> <p>Idades: 20-77 anos</p> | <p>Uso de testosterona (oral ou não oral - TTD/ creme/gel/<i>spray</i>/ sublingual/intramuscular/ implante subcutâneo) vs placebo ou outro fármaco (EO, com ou sem progestativo)</p> <p>(12 semanas - 2 anos)</p> <p>Formulações e doses de testosterona mais utilizadas: oral (1,25 - 2,5 mg/dia) e TTD (300 µg/dia)</p> | <p><u>Mulheres na pós-menopausa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Aumento significativo da função sexual: <ul style="list-style-type: none"> - aumento da frequência de eventos sexuais satisfatórios (<i>MD</i> = 0,85; <i>IC</i> 95% 0,52 a 1,18; $p = 0,014$) e do desejo sexual (<i>MD</i> = 0,36; <i>IC</i> 95% 0,22 a 0,50; $p < 0,0001$); - aumento do prazer (<i>MD</i> = 6,86; <i>IC</i> 95% 5,19 a 8,52) e excitação (<i>MD</i> = 0,28; <i>IC</i> 95% 0,21 a 0,35); - aumento do número de orgasmos (<i>MD</i> = 0,25; <i>IC</i> 95% 0,18 a 0,32) e da capacidade de resposta a estímulos sexuais (<i>MD</i> = 0,28; <i>IC</i> 95% 0,21 a 0,35). Aumento da auto-estima (<i>MD</i> = 5,64; <i>IC</i> 95% 4,03 a 7,26). Diminuição das preocupações relacionadas à atividade sexual (<i>MD</i> = 8,99; <i>IC</i> 95% 6,90 a 11,08) e do sofrimento associado ao desejo sexual hipotativo (<i>MD</i> = -0,27; <i>IC</i> 95% -0,36 a -0,17). <p><u>Mulheres na pré-menopausa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Sem benefício significativo no aumento da função sexual: <ul style="list-style-type: none"> - sem efeito no aumento do nº de relações sexuais satisfatórias; - discreta redução das preocupações relacionadas à atividade sexual (<i>MD</i> = -14,06; <i>IC</i> 95% -18,16 a -9,96). Aumento do peso corporal e dos EA androgénicos com testosterona vs placebo ou outro fármaco, mas sem referência a eventos adversos graves; Aumento significativo do valor sérico de colesterol LDL com testosterona oral vs testosterona não-oral (exemplo: TTD ou creme). | 1 |
| Achilli C. e colaboradores, 2016 | <p>Mulheres pós-menopausa cirúrgica ou natural 7 ECAC $n = 3035$</p> <p>Randomização: $n = 1350$ TTD $n = 1379$ placebo</p> | <p>Uso de TTD (150-400 µg/dia) vs placebo</p> <p>Dose de TTD mais utilizada: 300 µg/dia</p> | <p>Grupo TTD vs placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento significativo das relações sexuais satisfatórias (<i>MD</i> = 0,92; <i>IC</i> 95% 0,65-1,19; $p < 0,001$). • Aumento da atividade sexual em comparação com o grupo placebo (<i>MD</i> = 0,96; <i>IC</i> 95% 0,51-1,41; $p < 0,0001$). • Aumento significativo do número de orgasmos em comparação com o grupo placebo (<i>MD</i> = 1,16; <i>IC</i> 95% 0,68-1,65; $p < 0,00001$). • Aumento do desejo sexual em comparação com o grupo placebo (<i>MD</i> = 6,09; <i>IC</i> 95% 4,51-7,68; $p < 0,001$). <ul style="list-style-type: none"> • Aumento dos EA androgénicos totais com TTD vs placebo (<i>MD</i> = 1,37; <i>IC</i> 95% 1,12-1,69; $p < 0,002$) mas sem diferença significativa entre os dois grupos nos eventos adversos graves ou razões para desistência do estudo. | 1 |

Legenda: EA – efeitos adversos; ECAC – ensaios clínicos aleatorizados e controlados; EO – estrogénio orais; *IC* – intervalo de confiança; LDL – *low density lipoprotein*; *MD* – *mean difference*; NE – nível de evidência; TTD – testosterona transdérmica.

e ainda o aumento de peso corporal com o uso de testosterona, nas várias formulações estudadas, em comparação com o uso de placebo ou outros fármacos. Referem ainda alteração do perfil lipídico, traduzido pelo aumento do valor sérico da fração de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) do colesterol ($MD = 0,29$; $IC\ 95\% 0,04$ a $0,53$; $p < 0,0001$) e diminuição do colesterol total ($MD = -0,32$; $IC\ 95\% -0,50$ a $-0,14$) com o uso de testosterona na formulação oral, não se verificando tal alteração com o uso de formulações não-orais, como a transdérmica ou em creme ($MD = 0,02$; $IC\ 95\% -0,04$ a $-0,70$; $p \leq 0,76$).

Com a sua MA, os autores Achilli C. e colaboradores, tinham por objetivo avaliar o benefício do uso de testosterona em mulheres no período pós-menopausa, de causa cirúrgica ou natural, em comparação com o uso de placebo (Quadro II).⁸ Para tal, foram analisados sete ECAC ($n = 3035$), tendo as participantes sido randomizadas para o uso de testosterona na formulação transdérmica ($n = 1350$) ou placebo ($n = 1379$). A testosterona transdérmica foi utilizada em doses entre 150 e 400 $\mu\text{g}/\text{dia}$, sendo de referir que a dose mais utilizada foi de 300 $\mu\text{g}/\text{dia}$. De uma forma global, a análise dos dados permitiu constatar os efeitos benéficos, já anteriormente referidos, do uso de testosterona vs placebo relativamente a sintomas do TDSH, nomeadamente um aumento significativo das relações sexuais satisfatórias ($MD = 0,92$; $IC\ 95\% 0,65-1,19$; $p < 0,001$), da atividade sexual ($MD = 0,96$; $IC\ 95\% 0,51-1,41$; $p < 0,0001$), do número de orgasmos ($MD = 1,16$; $IC\ 95\% 0,68-1,65$; $p < 0,00001$) e do desejo sexual ($MD = 6,09$; $IC\ 95\% 4,51-7,68$; $p < 0,001$). Esta MA refere ainda um aumento dos efeitos adversos androgénicos totais com testosterona transdérmica vs placebo ($MD = 1,37$; $IC\ 95\% 1,12-1,69$; $p = 0,002$), como seria expectável, mas sem diferença significativa entre os dois grupos nos eventos adversos graves ou razões que motivassem a desistência do estudo.

As MA incluídas nesta revisão, de Islam R. e colaboradores e de Achilli C. e colaboradores apresentam de forma consensual a eficácia e benefício do tratamento em estudo e cumprem critérios de boa qualidade, pelo que lhes foi atribuído NE 1. À RS de Reed e colaboradores, uma vez que apresenta dados amostrais de pequena dimensão e uma menor robustez científica nas conclusões expostas, foi-lhe atribuída um NE 2.

De acordo com os critérios de pesquisa utilizados, foram encontradas cinco NOC que abordam o uso da testosterona no tratamento de mulheres com TDSH (Quadro III).

Segundo o *Global Consensus Position Statement on the Use of Testosterone Therapy for Women*, recentemente publicado em 2019, a única indicação,

baseada na evidência científica atual, para o uso de testosterona em mulheres é no tratamento de TDSH (FR A).⁹ Este consenso, relativamente às mulheres na pré-menopausa, refere não existirem dados suficientes que permitam a elaboração de recomendações sobre o uso de testosterona no tratamento de transtornos da função sexual. No que respeita às mulheres na pós-menopausa, de causa natural ou cirúrgica, com TDSH, recomenda a terapia com testosterona (em doses que se aproximam às concentrações fisiológicas de testosterona de mulheres na pré-menopausa) com ou sem terapia concomitante com estrogénios, devido aos seus efeitos benéficos comprovados na função sexual, em comparação ao uso de placebo ou outros fármacos (FR A). No entanto, os autores da NOC advertem que as recomendações citadas para o uso de testosterona não se aplicam a formulações em comprimidos, injetáveis ou em preparações compostas. Os efeitos benéficos descritos incluem o aumento da média mensal de eventos sexuais satisfatórios, melhoria sintomática nos domínios do desejo sexual, excitação, orgasmo, prazer e capacidade de resposta sexual e ainda, uma diminuição das preocupações relacionadas com a esfera sexual e sofrimento pessoal associado. No entanto é feita a ressalva de que, se nenhum benefício for obtido em 6 meses, o tratamento deve ser interrompido (FR C).

Segundo a *The International Society for the Study of Women's Sexual Health Process of Care for Management of Hypoactive Sexual Desire Disorder in Women*, publicada pela *Mayo Clinic* em 2018, o tratamento do TDSH com testosterona transdérmica na dose de 300 $\mu\text{g}/\text{dia}$, isolada ou em combinação com terapia estrogénica, em mulheres em pós-menopausa, de causa natural ou cirúrgica, tem-se mostrado consistentemente eficaz (FR A).¹

No que respeita ao *Consensus Recommendations - Hypoactive Sexual Desire Disorder: International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) Expert Consensus Panel Review*, publicado em 2016, este refere que o tratamento com testosterona transdérmica, na dose de 300 $\mu\text{g}/\text{dia}$, tem sido consistentemente relatado em vários estudos como eficaz no TDSH em mulheres e ainda que mulheres na menopausa podem beneficiar de tratamento *off-label* com testosterona (FR C).¹⁰

De acordo com a *Guideline* da Sociedade de Obstetras e Ginecologistas do Canadá (SOGC): *Clinical Practice Guideline - Managing Menopause*, publicada em 2014, o tratamento com testosterona transdérmica (sem dose especificada) demonstrou aumentar o desejo, a excitação e a frequência de eventos sexuais satisfatórios e diminuir o desconforto pessoal em mulheres na pós-menopausa de causa cirúrgica ou natural (FR A).¹¹

Quadro III. Normas de orientação clínica (NOC).

| Referência | País | Recomendações |
|---|---------------|--|
| <i>Global Consensus Position Statement on the Use of Testosterone Therapy for Women, 2019</i> | Internacional | <p><u>Mulheres na pré-menopausa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Não há dados suficientes que permitam elaborar recomendações sobre o uso de testosterona no tratamento de transtornos da função sexual. <p><u>Mulheres na pós-menopausa, de causa natural ou cirúrgica, com TDSH:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> A terapia com testosterona (em doses que se aproximam às concentrações fisiológicas de testosterona de mulheres na pré-menopausa) com ou sem terapia concomitante com estrogénios, exerce um efeito benéfico na função sexual, em comparação ao uso de placebo ou outros fármacos, incluindo aumento da média mensal de eventos sexuais satisfatórios, melhoria sintomática nos subdomínios do desejo sexual, excitação, orgasmo, prazer e capacidade de resposta sexual e ainda uma diminuição das preocupações relacionadas à esfera sexual e sofrimento pessoal associado. (FR A) Se nenhum benefício for obtido em 6 meses, o tratamento deve ser interrompido. (FR C) |
| <i>The International Society for the Study of Women's Sexual Health Process of Care for Management of Hypoactive Sexual Desire Disorder in Women, Mayo Clinic, 2018</i> | EUA | <ul style="list-style-type: none"> O tratamento do TDSH com testosterona transdérmica (300 µg/dia), isolada ou em combinação com terapia estrogénica, em mulheres em pós-menopausa de causa natural ou cirúrgica, tem-se mostrado consistentemente eficaz. (FR A) |
| <i>Consensus Recommendations - Hypoactive Sexual Desire Disorder: International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) Expert Consensus Panel Review, 2016</i> | Internacional | <ul style="list-style-type: none"> O tratamento com testosterona transdérmica (300 µg/dia) tem sido consistentemente relatado em vários estudos como eficaz no TDSH. Mulheres na menopausa podem beneficiar de tratamento <i>off-label</i> com testosterona. (FR C) |
| <i>SOGC Clinical Practice Guideline - Managing Menopause, 2014</i> | Canadá | <ul style="list-style-type: none"> O tratamento com testosterona transdérmica demonstrou aumentar o desejo, a excitação e a frequência de eventos sexuais satisfatórios e diminuir o desconforto pessoal em mulheres na pós-menopausa, de causa cirúrgica ou natural. (FR A) |
| Consenso nacional sobre Menopausa, Sociedade Portuguesa de Ginecologia, 2016 | Portugal | <ul style="list-style-type: none"> Devem ser excluídas outras causas tratáveis de perturbação do desejo sexual, antes de ser considerada a terapêutica com testosterona. (FR A) O tratamento com testosterona não deve ser mantido se não houver benefícios significativos num período de 6 meses. (FR A) |

Legenda: EUA – Estados Unidos da América; FR – força de recomendação; TDSH – transtorno do desejo sexual hipoativo.

Em Portugal, em 2016, foi publicado, pela Sociedade Portuguesa de Ginecologia, o Consenso Nacional sobre Menopausa que adverte para a necessidade de serem excluídas outras causas tratáveis de perturbação do desejo sexual, antes de ser considerada a terapêutica com testosterona (FR A), mencionando ainda que o tratamento não deve ser mantido se não houver benefícios significativos num período de seis meses (FR A).¹²

DISCUSSÃO

Dos oito artigos considerados, após aplicação de critérios rigorosos de seleção, as duas MA incluídas demonstram o benefício da testosterona no tratamento do TDSH, principalmente em mulheres pós-menopausa. Apenas uma RS, NE 2, encontrou evidência para suportar o uso deste tratamento em mulheres na pré-menopausa. Todos os artigos referidos alertam para o aparecimento de efeitos adversos androgénicos associados ao uso prolongado da testosterona. As NOC incluídas nesta revisão recomendam e consideram eficaz o uso de testosterona no tratamento do TDSH nas mulheres na pós-menopausa,

com a ressalva, no Consenso Nacional sobre Menopausa da Sociedade Portuguesa de Ginecologia e no *Global Consensus Position Statement on the Use of Testosterone Therapy for Women*, de que a sua manutenção é desaconselhada na ausência de benefícios significativos após um período de seis meses.

A abordagem das disfunções sexuais femininas tem sido um tema controverso e motivo de grandes divergências científicas ao longo do tempo. Raros são os tratamentos que reúnem consenso no que a esta temática diz respeito. Inicialmente, a terapia com testosterona foi aprovada na Europa para mulheres no período pós-menopausa de causa cirúrgica e atualmente mantém-se aprovada na Austrália a sua utilização em mulheres com deficiência de testosterona e sintomas associados. Apesar dos factos referidos, a testosterona não se encontra de momento autorizado pela FDA.¹ Desta forma, o uso de testosterona em mulheres pós-menopáusicas com TDSH, fundamentado por resultados satisfatórios em estudos científicos, continua a ser um tratamento *off-label* utilizado em alguns países, apesar de não autorizado pela FDA.¹⁶

Uma das principais preocupações relacionadas com o uso de testosterona é, de facto, os efeitos adversos associados. Os estudos analisados nesta revisão sistemática alertam, de forma generalizada, para o surgimento de efeitos androgénicos, como hipertricose ou acne, com o uso sustentado de testosterona em mulheres.⁶⁻⁹ Alguns estudos fazem ainda referência, nas mulheres tratadas com testosterona, ao aumento de peso corporal e ao agravamento do perfil lipídico, com um aumento significativo do valor sérico de colesterol LDL.^{7,9} O aparecimento de efeitos adversos parece relacionar-se diretamente com a dose de testosterona administrada e o tempo de duração do tratamento.⁶⁻⁸ No entanto, é de referir que, de acordo com os resultados obtidos, os estudos relatam o aparecimento raro de efeitos adversos graves (como surgimento tardio de cancro da mama ou eventos cardiovasculares). Pode-se considerar assim, que a probabilidade de benefício para o bem-estar pessoal e qualidade de vida das mulheres com diagnóstico de TDSH aquando de uma utilização de testosterona com doses monitorizadas e controlada no tempo, é superior ao risco ou desconforto gerado pelo surgimento dos efeitos indesejados.

Relativamente à população em que a terapêutica com testosterona é iniciada e apresenta mais benefícios, a evidência atual é mais consistente em mulheres no período pós-menopausa. Ao longo da vida e atividade sexual feminina ocorrem diversas mudanças no interesse e na excitação sexual. Com o avançar da idade surgem alterações hormonais, nomeadamente a diminuição dos andrógenos, e conseqüentemente físicas (como a secura vaginal) associadas ao estado peri e pós-menopáusicos.⁴ No entanto, e apesar de dados mais escassos e menos consistentes, vários são os estudos que demonstram a evidência de benefício do uso desta substância em mulheres com TDSH em idade mais precoce, como no período pré-menopausa.

Os estudos incluídos nesta revisão variaram largamente não só no que concerne às formulações como também nas doses de testosterona utilizadas. Os estudos analisados fazem referência à aplicação de testosterona transdérmica, em *spray* (dose média de 90 µL/dia), creme a 1% (10 mg/dia), gel ou comprimido. A formulação mais usada, testosterona transdérmica, foi empregue em doses de 150 a 450 µg/dia, sendo que a que se revelou mais consistente nos efeitos, considerando a relação risco/benefício, foi a de 300 µg/dia.

Todavia, os autores consideram que os artigos incluídos neste trabalho apresentam algumas limitações.

A dose ideal e a formulação de testosterona para o tratamento do TDSH em mulheres (por exemplo, testosterona transdérmica de 150 a 450 µg/dia) não foi identificada, e como tal, são precisos mais estudos

adicionais que permitam a enunciação de recomendações mais específicas.

Um dos entraves que existe ao estudo dos efeitos do uso de testosterona no tratamento de mulheres com TDSH é a inexistência de formulações do fármaco específicas para essa utilização. No entanto, e segundo opinião de especialistas, o uso *off-label* de formulações aprovadas para o uso em homens é aceitável desde que as concentrações da hormona sejam mantidas dentro dos limites fisiológicos e seguros, designadamente, concentrações similares aos valores séricos apresentados por mulheres na pré-menopausa.⁹ Neste contexto impõe-se a necessidade de uma monitorização regular do doseamento de testosterona plasmática. A ausência de dados claros sobre a realização ou não desta monitorização na grande maioria dos estudos conhecidos consiste assim, noutra limitação desta revisão, uma vez que impede o apuramento claro do perfil de segurança dos tratamentos instituídos. Um dos maiores desafios em relação ao uso consensual desta substância prende-se com os efeitos adversos associados, quer androgénicos quer o surgimento de cancro da mama ou eventos cardiovasculares. Contudo, os efeitos androgénicos surgiram em número substancialmente superior, ressaltando-se assim a necessidade e importância de, em estudos futuros, avaliar a relação entre a insatisfação experimental devido a esses efeitos secundários e a satisfação pelo benefício experimentado por essas mulheres com a toma desta terapêutica.

Na realização da presente revisão, os autores depararam-se ainda com ausência generalizada de dados sobre a aprovação do uso de testosterona em mulheres pela EMA (*European Medicine Agency*) sendo que a maioria dos artigos enunciam pareceres da FDA.

Após concluir esta revisão é perceptível que a evidência em relação ao perfil de segurança do uso de testosterona é mais consistente para o seu uso a curto prazo e menos clara a longo prazo. Torna-se assim óbvia a necessidade de uma análise mais detalhada da relação risco vs benefício associado à dose e duração do tratamento. Simultaneamente, é notória a carência de estudos sobre o benefício do uso de testosterona em mulheres no período pré-menopausa e, de forma mais particular, em idade reprodutiva.

CONCLUSÃO

A evidência atual indica que a testosterona em dose moderada tem benefício quando usada como tratamento no TDSH em mulheres, com evidência mais significativa no período pós-menopausa, com uma força de recomendação A.

Apesar dos resultados consistentes no que concerne à eficácia da testosterona no TDSH, importa

salientar todos os efeitos adversos e riscos associados sempre mencionados pelos investigadores em toda a literatura e como tal, a verdadeira relação risco vs benefício no uso de testosterona em mulheres. Importa ainda referir que atualmente são raras as formulações disponíveis no mercado nacional passíveis de serem utilizadas, de forma adaptada, pelo sexo feminino. Existe assim uma necessidade vigente de mais estudos de elevada qualidade, metodologia homogénea e amostras relevantes que suportem a evidência do benefício e perfil de segurança do seu uso.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1- Clayton AH, Goldstein I, Kim NN, Althof SE, Faubion SS, Faught BM Parish SJ, et al. The International Society for the Study of Women's Sexual Health Process of Care for Management of Hypoactive Sexual Desire Disorder in Women. *Mayo Clin Proc.* 2018;93(4):467-87.
- 2- Clayton AH, Kingsberg SA, Goldstein I. Evaluation and Management of Hypoactive Sexual Desire Disorder. *Sex Med.* 2018; 6(2):59-74.
- 3- Clayton AH, Juarez EMV. Female Sexual Dysfunction. *Med Clin North Am.* 2019; 103(4):681-98.
- 4- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association; 2013.
- 5- Petering RC, Brooks NA. Testosterone Therapy: Review of Clinical Applications. *Am Fam Physician.* 2017; 96(7):441-9.
- 6- Reed BG, Nemer LB, Carr BR. Has testosterone passed the test in premenopausal women with low libido? A systematic review. *Int J Womens Health.* 2016; 8:599-607.
- 7- Islam RM, Bell RJ, Green S, Page MJ, Davis SR. Safety and efficacy of testosterone for women: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trial data. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(10):754-766.
- 8- Achilli C, Pundir J, Ramanathan P, Sabatini L, Hamoda H, Panay N. Efficacy and safety of transdermal testosterone in postmenopausal women with hypoactive sexual desire disorder: a systematic review and meta-analysis. *FertilSteril.* 2017;107(2):475-82.
- 9- Davis SR, Baber R, Panay N, Bitzer J, Perez S, Islam RM, et al. Global Consensus Position Statement on the Use of Testosterone Therapy for Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(10):4660-4666.
- 10- Goldstein I, Kim NN, Clayton AH, De Rogatis LR, Giraldo A, Parish SJ, et al. Hypoactive Sexual Desire Disorder: International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) Expert Consensus Panel Review. *Mayo Clin Proc.* 2016; 92(1):114-28.
- 11- Reid R, Abramson BL, Blake J, Desindes S, Dodin S, Johnston S, et al. Managing Menopause - Socg Clinical Practice Guideline. *Journal of Obstetrics and Gynecology Canada.* 2014; 36(9, Supplement 2): 1-5.
- 12- Sociedade Portuguesa de Ginecologia. Consenso nacional sobre Menopausa. 2016.

CONFLITOS DE INTERESSE:

Os autores declaram não ter conflitos de interesse.

CORRESPONDÊNCIA:

Joana Sofia Cerqueira Pereira Fiúza
joanafiuza59974@gmail.com

RECEBIDO: 24 de abril de 2020 | ACEITE: 20 de outubro de 2020

O GIGANTE ADORMECIDO

THE SLEEPING GIANT

Autores:

Mário José Gomes¹, Ana Rita Mendes¹

RESUMO

Introdução: O aneurisma da aorta abdominal (AAA) é uma patologia relativamente frequente, sobretudo na população masculina acima dos 50 anos de idade. A dilatação arterial aneurismática é um processo irreversível e progressivo, podendo conduzir à rotura, situação fatal se não tratada cirurgicamente. Com a apresentação deste caso clínico pretende-se realçar a forma de apresentação clínica, a importância do exame objetivo e dos exames de imagem num doente com suspeita de AAA, bem como a colaboração efetiva necessária entre os cuidados primários e secundários de saúde.

Descrição do caso: Utente género masculino, 66 anos, recorreu à consulta aberta da unidade de saúde familiar por desconforto abdominal e náuseas com 12 horas de evolução. Ao exame objetivo encontrava-se hipertenso (tensão arterial: 150/99 mmHg) e a palpação abdominal da região periumbilical revelou uma massa com aproximadamente seis centímetros de maior diâmetro, pulsátil. Dada a suspeita de AAA enviou-se o doente para o serviço de urgência hospitalar. O doente realizou tomografia computadorizada abdominal que identificou AAA com sete centímetros de diâmetro, sem rotura, ficando internado ao cuidado da cirurgia vascular para colocação de prótese endovascular.

Comentário: O médico de família necessita de conhecer a patologia do AAA, os seus fatores de risco e possíveis sintomas para realizar um diagnóstico atempado. O diagnóstico precoce do AAA é essencial, reduzindo o risco de rotura e mortalidade associada.

Palavras-chave: aneurisma aorta abdominal; abdómen agudo; procedimentos endovasculares

Keywords: abdominal aortic aneurysm; acute abdomen; endovascular procedures

INTRODUÇÃO

O aneurisma da aorta abdominal (AAA) é definido como uma dilatação focal da aorta abdominal superior a três centímetros de diâmetro.¹ O AAA é chamado de “assassino silencioso”, pois cresce geralmente sem sintomas até à sua rotura final, sendo a terceira causa de morte cardiovascular no mundo, depois do enfarte agudo do miocárdio e do acidente vascular cerebral.²⁻⁴ A localização mais comum do AAA é infrarrenal com extensão às artérias ilíacas, sendo a aterosclerose a causa mais comum. Os fatores de risco são o género masculino, a idade superior a 65 anos, a doença vascular prévia, a hipertensão arterial, o tabagismo, a história familiar e a dislipidemia.³ O AAA é uma patologia relativamente frequente, sobretudo na população masculina acima dos 50 anos de idade.^{4,5}

A maioria dos AAA é assintomática e, muitas vezes, detetada acidentalmente. Aneurismas sem rotura podem causar ligeira dor abdominal ou massa pulsátil. Aneurismas com rotura apresentam intensa dor abdominal ou lombar, hipotensão e choque.^{3,5}

Os aneurismas com rotura estão associados a altas taxas de mortalidade (mais de 50% dos doentes morrem antes de chegarem ao hospital e antes de realizarem cirurgia). O risco de rotura do AAA é proporcional ao tamanho do aneurisma e à taxa de crescimento anual. O tratamento cirúrgico é geralmente necessário quando o diâmetro do AAA é superior a 5 cm nas mulheres e superior a 5,5 cm nos homens, a taxa de crescimento anual é superior a 10 mm e o doente apresenta sintomas independentemente do tamanho.^{4,5}

A dilatação arterial aneurismática é um processo irreversível e progressivo, podendo conduzir à rotura, situação fatal se não tratada cirurgicamente.⁵ Com a apresentação deste caso clínico pretende-se realçar a forma de apresentação clínica, a importância do exame objetivo e dos exames de imagem num doente com suspeita de AAA, bem como a colaboração efetiva necessária entre os cuidados primários e secundários de saúde.

DESCRIÇÃO DO CASO

Utente género masculino, 66 anos, recorreu à consulta aberta da Unidade de Saúde Familiar por desconforto abdominal e náuseas com 12 horas de evolução. Em relação aos antecedentes pessoais destacava-se a dislipidemia, o tabagismo (20 unidades maço ano) e a hipertensão arterial. O doente fazia

1. Médico(a) Interno(a) de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF Faria Guimarães, ACeS Grande Porto VI – Porto Oriental

habitualmente a seguinte medicação: perindopril + amlodipina (10 mg + 5 mg) e atorvastatina (20 mg). Ao exame objetivo encontrava-se hipertenso (tensão arterial: 150/99 mmHg), apirético, com frequência cardíaca normal, com frequência respiratória normal e com boa saturação periférica de oxigénio. O doente classificou a dor abdominal como sendo de intensidade três na escala numérica da dor. A auscultação abdominal revelou ruídos hidroaéreos de timbre e frequência normais e com um sopro audível na região periumbilical. A palpação abdominal da região periumbilical revelou uma massa com aproximadamente seis centímetros de maior diâmetro, pulsátil. Dada a suspeita de AAA enviou-se o doente para o serviço de urgência hospitalar. O doente realizou tomografia computadorizada abdominal (Figura 1) que identificou AAA com sete centímetros de diâmetro, sem rotura, ficando internado ao cuidado da cirurgia vascular para colocação de prótese endovascular.



Figura 1. Tomografia computadorizada abdominal.

COMENTÁRIO

No caso clínico descrito o doente apresentava fatores de risco (hipertensão arterial, género masculino, idade superior a 65 anos, dislipidemia e tabagismo) para o desenvolvimento de aneurisma da aorta abdominal. O doente estava sintomático e o seu aneurisma da aorta abdominal tinha diâmetro superior a 5,5 cm, necessitando assim de tratamento cirúrgico. As opções de tratamento incluem cirurgia aberta ou cirurgia endovascular. A cirurgia endovascular foi a escolhida no caso clínico, pois apresenta menor morbilidade a curto prazo.² O doente necessita, contudo, de vigilância anual imagiológica devido ao risco de complicações da prótese e ao risco de rotura a longo prazo.

O médico de família necessita de conhecer a patologia do AAA, os seus fatores de risco e possíveis sintomas para realizar um diagnóstico atempado. O diagnóstico precoce do AAA é essencial, reduzindo o risco de rotura e mortalidade associada.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1- Golledge J. Abdominal aortic aneurysm: update on pathogenesis and medical treatments. *Nat Rev Cardiol.* 2019; 16(4):225-242.
- 2- Sakalihan N, Michel JB, Katsargyris A, Kuivaniemi H, Defraigne JO, Nchimi A, et al. Abdominal aortic aneurysms. *Nat Rev Dis Primers.* 2018; 18;4(1):34.
- 3- Kent KC, Zwolak RM, Egorova NN, Riles TS, Manganaro A, Moskowitz AJ, et al. Analysis of risk factors for abdominal aortic aneurysm in a cohort of more than 3 million individuals. *J. Vasc. Surg.* 2010; 52(3):539-48.
- 4- Desgranges P, Kobeiter H, Cochenec F, Tacher V, Touma J, Majewski M, et al. Endoprothèses aortiques pour anévrisme: 20 ans après, l'expérience de 1900 patients. *La Presse Médicale.* 2018. vol. 47, no. 2, 128-134.
- 5- Kumar Y, Hooda K, Li S, Goyal P, Gupta N, Adeb M. Abdominal aortic aneurysm: pictorial review of common appearances and complications. *Ann Transl Med.* 2017; 5(12): 256.

CONFLITOS DE INTERESSE:

Os autores declaram a ausência de conflitos de interesse.

CORRESPONDÊNCIA:

Mário José Faria Martins Gomes
mariogomes123@sapo.pt

RECEBIDO: 19 de setembro de 2019 | ACEITE: 28 de janeiro de 2020

QUANDO O DIAGNÓSTICO ESTÁ NA CARA...

WHEN THE FACE TELLS THE DIAGNOSIS...

Autores:

João Teixeira Reis¹, Fabiana Peixoto², Maria Manuel Marques²

RESUMO

Introdução: A acromegalia é uma patologia rara caracterizada pelo aumento da hormona de crescimento e do fator de crescimento insulínico tipo 1 (IGF-1). Em mais de 95% dos casos é secundária a adenoma hipofisário. As manifestações clínicas são muito variadas, incluindo diabetes *mellitus*, hipertensão arterial, síndrome de apneia obstrutiva do sono, artrite incapacitante, hiperhidrose, síndrome do túnel cárpico, entre outros. As alterações físicas típicas (aumento da região frontal, da largura e espessura das mãos e dos pés, do lábio inferior, prognatismo e alargamento nasal) são habitualmente insidiosas, condicionando atraso no diagnóstico.

Descrição do caso: Relata-se o caso de um doente de 54 anos com diabetes *mellitus* e hipertensão arterial, com mau controlo glicémico e tensional e com alterações fenotípicas típicas de acromegalia, em que foi pedido doseamento de IGF-1. Este fator de crescimento revelou-se aumentado (867 ng/mL), o que elevou o índice de suspeição de acromegalia e motivou referenciação para consulta de Endocrinologia. Durante o acompanhamento hospitalar foram confirmados o diagnóstico e a presença de macro-adenoma da hipófise (12,5 mm x 17 mm). Após remoção do adenoma por cirurgia transfenoidal, o doente atingiu bom controlo glicémico e tensional.

Comentário: A acromegalia associa-se a uma mortalidade duas a três vezes superior à população geral. O atraso no diagnóstico é em média de cinco a dez anos e o tratamento atempado pode controlar ou evitar o desenvolvimento de comorbilidades. O diagnóstico precoce é a etapa fulcral para a redução da mortalidade. As alterações físicas típicas ou a presença de múltiplas comorbilidades características devem elevar o índice de suspeição, estando a prescrição de IGF-1 disponível nos Cuidados de Saúde Primários para a sua avaliação inicial.

Palavras-chave: acromegalia; fator de crescimento insulínico tipo 1; adenoma hipofisário produtor de hormona de crescimento

Keywords: *acromegaly; insulin-like growth factor I; growth hormone-secreting pituitary adenoma*

INTRODUÇÃO

A acromegalia é uma doença progressiva decorrente de um aumento da hormona de crescimento (GH) e fator de crescimento insulínico tipo 1 (IGF-1).¹ Em mais de 95% dos casos deve-se a um adenoma hipofisário, mas em casos mais raros poderá ter origem em tumores neuroendócrinos, hipotalâmicos ou periféricos produtores de GH.² A maioria dos adenomas excretam unicamente GH, no entanto em cerca de 33% dos casos existe uma secreção mista de prolactina e GH.¹ Trata-se de uma patologia rara, com uma prevalência estimada de 2,8-13,7/100000 habitantes e caracteriza-se por um aumento desproporcional da estrutura esquelética, tecidos moles e órgãos.^{1,3}

As suas manifestações são muito variadas e dependem do tempo de evolução da doença, idade do paciente, tamanho do tumor e níveis de IGF-1 e

GH.⁴ As alterações da aparência física são muito sugestivas da doença. Entre elas temos o alargamento das mãos, pés, nariz, proeminência frontal, diastema, prognatismo ou má oclusão.^{1,4} O seu desenvolvimento pode ser muito indolente e impercetível durante vários anos para o doente, família e clínicos. Muitas das manifestações clínicas desta doença são comuns, tais como, artrite incapacitante (sobretudo joelhos, ancas e ombros), síndrome do túnel cárpico, hiperцифозе dorsal, hiperhidrose, apneia obstrutiva do sono, disfunção sexual, doença cardiovascular, nomeadamente hipertensão ou alterações do metabolismo glicídico.^{1,4-6} O efeito local do tumor pode ser causa de cefaleia, défice dos campos visuais, hipopituitarismo ou hiperprolactinemia.⁷ O espetro de alterações e a sua gravidade é muito variável, constituindo um verdadeiro desafio para o seu diagnóstico.

O reconhecimento precoce e tratamento atempado são essenciais para evitar o desenvolvimento de sequelas e reduzir a mortalidade destes doentes, pretendendo-se com este caso sensibilizar para o reconhecimento desta entidade nos Cuidados de Saúde Primários (CSP).

1. Médico Interno de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF Odisseia, ACeS Grande Porto III – Maia/Valongo

2. Assistente de Medicina Geral e Familiar, USF Odisseia, ACeS Grande Porto III – Maia/Valongo

DESCRIÇÃO DO CASO

Doente do sexo masculino, de 54 anos, raça caucasiana, casado, com um filho de 27 anos e uma filha de 24 anos, pertencente a uma família nuclear, no estágio VI do ciclo de vida familiar de *Duvall* e classe social de *Graffar* II. Licenciado em engenharia eletrotécnica, diretor comercial de profissão. Apresentava como antecedentes pessoais de relevo diabetes *mellitus* (DM) e hipertensão arterial (HTA) diagnosticados em 2015 e encontrava-se medicado com perindopril + amlodipina 5 mg + 5 mg e metformina 500 mg *id.* O seu peso era de 122 kg e a sua estatura de 190 cm, com um índice de massa corporal (IMC) de 33,8 kg/m². Avó paterna com DM, sem outros antecedentes familiares de relevo. Negava hábitos de consumo alcoólico, tabágico ou outros consumos.

Em setembro de 2016 recorreu a consulta programada de DM e HTA, encontrava-se assintomático e relatava toma ocasional de metformina 500 mg prescrita na última consulta. Apresentava um estilo de vida sedentário, número de refeições inadequado e refeições ricas em hidratos de carbono. Justificava o seu estilo de vida com o elevado volume de trabalho e com viagens frequentes para o estrangeiro. Quando questionado, afirmava aumento do tamanho de calçado em comparação com o início da sua idade adulta e que não utilizava a aliança há vários anos por se ter tornado apertada e desconfortável.

O estudo analítico requisitado na consulta prévia demonstrava hemoglobina A1c (HbA1c) de 7,5% (abril de 2016) e ao exame objetivo apresentava pressão arterial de 146/100 mmHg, proeminência frontal, prognatismo, aumento do lábio inferior, alargamento nasal e aumento da largura e espessura das mãos (Figuras 1, 2 e 3).



Figura 1. Prognatismo e proeminência frontal.



Figura 2. Alargamento nasal e aumento do lábio inferior.



Figura 3. Aumento da largura e espessura das mãos.

Foram aconselhadas modificações de estilo de vida e foi incentivada a adesão à terapêutica. Face às comorbilidades do paciente e alterações físicas típicas foi considerada a hipótese de acromegalia. Neste sentido, além do doseamento de HbA1c, foi requisitado o doseamento de IGF-1 e agendada nova consulta em dois meses tendo em conta o mau controlo metabólico e tensional.

Em novembro de 2016 o utente regressou com o resultado do estudo analítico, revelando HbA1c de 7,7% (novembro de 2016) e IGF-1 de 867 ng/mL (valor de referência: 36-200 ng/mL). No consultório, o utente mantinha pressão arterial de 156/101 mmHg, embora referisse que os valores no domicílio rondavam em média os 130/80mmHg. Nesta consulta, foi realizada referenciação para a consulta de Endocrinologia num Centro Hospitalar do grupo III por suspeita de acromegalia, requisitada monitorização ambulatória da pressão arterial (MAPA) e otimizada a dose de metformina para 1000 mg *bid.*

Em abril de 2017, o paciente apresentou novo estudo analítico com HbA1c de 9,3%, pressão arterial no consultório de 156/101 mmHg e referindo que não realizou o MAPA. Foi modificada a dose para perindopril + amlodipina 10mg + 5mg e após verificação de má adesão ao antidiabético oral, reforçou-se a sua importância e incentivaram-se modificações no estilo de vida.

Em maio de 2017, dirigiu-se à primeira consulta de Endocrinologia, onde foi requisitada a realização de estudo analítico para avaliação da função hipofisária, doseamento de GH após prova de tolerância oral à glicose (PTOG) e ressonância magnética crânio-encefálica (RM CE).

No mês seguinte, em nova consulta de Endocrinologia, foi confirmado o diagnóstico de acromegalia com um valor de GH de 6,04 ng/mL duas horas após ingestão de 75 g de glicose (valor de referência: ≤ 1 ng/mL), o valor de IGF-1 era de 768 ng/mL e o restante estudo não revelava alterações de relevo. A RM CE revelou “Lesão expansiva hipofisária à direita com desvio para a esquerda da haste hipofisária (...) macro-adenoma com 12,5 mm x 17 mm. Insinua-se na cisterna supra-selar mas não tem repercussão sobre os nervos ou quiasma ótico”. Nesta consulta foi efetuada referência para a consulta de Neurocirurgia do mesmo hospital e foi iniciada terapêutica mensal com um análogo da somatostatina (octreotido).

O paciente foi observado por Neurocirurgia em julho de 2017 e foi proposto para intervenção cirúrgica. Após este período, em dezembro de 2017, apresentou melhoria marcada do controle metabólico com HbA1c de 6,3% e diminuição do IGF-1 para 533 ng/mL. A pressão arterial mantinha-se elevada no consultório, com um valor de 148/80 mmHg em março de 2018 nos CSP.

Em abril de 2018 foi submetido a ressecção endoscópica transfenoidal do adenoma hipofisário. A cirurgia decorreu sem intercorrências e foi suspenso o antidiabético oral em curso, tendo em vista uma possível melhoria do metabolismo glicídico com a remoção do adenoma.

Em julho de 2018, o valor de HbA1c era de 7,1% e o doseamento de GH de 3,47 ng/mL e de 1,11 ng/mL 2 horas após 75 g de glicose. Foi reiniciado octreotido mensal.

Na consulta de Endocrinologia em janeiro de 2019, apresentava pressão arterial de 150/100 mmHg, diminuição da tolerância oral à glicose, GH de 0,38 ng/mL e IGF-1 de 253 ng/mL. Foi indicada a reintrodução da metformina 1000 mg *bid* e aumento do perindopril + amlodipina para 10 mg + 10 mg.

No mesmo mês, o paciente dirigiu-se à consulta

programada nos CSP e apresentava bom controle glicêmico (HbA1c 6,6%) e tensional (130/87 mmHg), mantendo a terapêutica instituída na última consulta de Endocrinologia.

COMENTÁRIO

Entre o aparecimento dos primeiros sintomas e o diagnóstico da acromegalia cursam em média 5 a 10 anos.¹ Este atraso é condicionado pelo desenvolvimento insidioso das alterações somáticas e pelo fato de as suas manifestações clínicas serem muito comuns. Por este motivo, à data do diagnóstico, os adenomas hipofisários que causam a doença são frequentemente macroadenomas (> 10 mm), 96% dos casos demonstram alterações da aparência física e é comum a presença de comorbidades com impacto clínico, como a HTA e DM.^{8,9} Neste caso, a suspeita levantou-se após reconhecimento das alterações características da face, mãos e pés e da sua associação com DM e HTA. Apesar de a DM e HTA apenas terem surgido no ano prévio ao diagnóstico, as alterações físicas já contavam com maior tempo de evolução.

O exame inicialmente requisitado foi o IGF-1, devendo ser pedido tanto na presença de alterações fenotípicas, assim como, quando diferentes comorbidades típicas se associam.^{1,2,10} Caso o IGF-1 se encontre dentro dos intervalos de referência ajustados para o sexo e idade, exclui-se o diagnóstico de acromegalia.¹ O doseamento ocasional de GH não apresenta grande utilidade para o diagnóstico, pois os seus valores sofrem grande flutuação em resposta a estímulos fisiológicos.¹ No entanto, o seu doseamento após carga oral de 75g de glicose é o *gold standard* para o diagnóstico de acromegalia.^{1,2,10}

Os tratamentos disponíveis são a cirurgia, tratamento médico e a radioterapia, sendo frequente a associação entre eles.^{1,2,10} Quando possível, o tratamento cirúrgico é a primeira linha.^{1,2,10} Neste doente, foi iniciado octreotido previamente à cirurgia, o que poderá controlar o tamanho do adenoma e reduzir o risco cirúrgico em pacientes selecionados.^{11,12} A terapêutica médica também deve ser utilizada como coadjuvante se houver evidência de doença residual após a cirurgia.¹⁰

O objetivo do tratamento cirúrgico é a remissão cirúrgica da doença, definida pela normalização do IGF-1 e um valor de GH < 0,14 ng/mL 12 semanas após o procedimento.^{10,13} A remissão inicial após a cirurgia é > 85% nos microadenomas e de 40-50% nos macroadenomas.¹⁰ A longo prazo, a acromegalia é considerada controlada caso se obtenha a sua remissão bioquímica, determinada pela normalização do IGF-1 e GH < 1,0 ng/mL.¹³

Na ausência de tratamento, a acromegalia associa-se a um aumento da taxa de mortalidade duas a três vezes

superior ao da população geral, devendo-se sobretudo a doença cardiovascular.¹⁵ No entanto, o seu controlo bioquímico permite reduzir esta taxa para valores semelhantes ao da população geral.¹⁵ Além da redução da mortalidade, o controlo da doença pode resultar em melhoria parcial das comorbilidades cardiovasculares, respiratórias e músculo-esqueléticas.¹⁴ Contudo, o alargamento típico da estrutura óssea é irreversível.¹⁵

A HTA e a DM contribuem para a morbilidade cardiovascular na acromegalia, estando presentes em 35% e entre 16 a 56% dos casos, respetivamente.^{16,17} O excesso de IGF-1/GH leva a inúmeras alterações metabólicas que facilitam o desenvolvimento de DM e, entre elas, a insulinoresistência destaca-se como o principal mecanismo.^{17,18} A remissão cirúrgica da acromegalia pode levar à normalização do metabolismo glicídico em 23 a 58% dos pacientes com DM prévia à cirurgia, no entanto se já houver dano da célula B será mais provável a sua persistência.¹⁸ Os mecanismos que influenciam o aparecimento de hipertensão na acromegalia ainda não estão completamente clarificados.¹⁶ A literatura é inconsistente quanto à influência da remissão bioquímica da acromegalia sobre o perfil tensional.¹⁹ No nosso caso verificou-se uma melhoria do controlo metabólico e tensional após o tratamento médico e cirúrgico. Não existem indicações específicas quanto ao acompanhamento da HTA e DM na acromegalia, devendo ser utilizadas as linhas de orientação em vigor para cada uma destas patologias.

O atraso no diagnóstico condiciona uma exposição cumulativa a níveis elevados de IGF-1 e GH que, por sua vez, resultam no desenvolvimento de comorbilidades.²⁰ Uma vez que a maioria destas se revela irreversível ou apenas parcialmente reversível após controlo da acromegalia, o diagnóstico precoce e instituição da terapêutica são fundamentais para a prevenção de complicações a longo prazo.²⁰

Nos últimos anos não se têm verificado melhorias na precocidade do diagnóstico da acromegalia.⁸ O médico de família, sendo o primeiro ponto de acesso aos cuidados de saúde, apresenta um papel essencial para aumentar o reconhecimento desta doença, devendo considerar esta hipótese de diagnóstico. Para a sua exclusão, tem o doseamento de IGF-1 disponível nos CSP.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1- Dineen R, Sherlock M, Stewart PM. Acromegaly. *QJM*. 2016;110(7):411-20.
- 2- Zahr R, Fleseriu M. Updates in Diagnosis and Treatment of Acromegaly. *Eur Endocrinol*. 2018;14(2):57-61.
- 3- Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JAH, Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary*. 2017;20(1):4-9.
- 4- Lugo G, Pena L, Cordido F. Clinical manifestations and diagnosis of acromegaly. *Int J Endocrinol*. 2012;2012:540398.
- 5- Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, Toogood AA, Aragon-Alonso A, Sheppard MC, et al. Mortality in Patients with Pituitary Disease. *Endocr Rev*. 2010;31(3):301-42.
- 6- Kasuki L, Rocha PdS, Lamback EB, Gadelha MR. Determinants of morbidities and mortality in acromegaly. *Arch Endocrinol Metab*. 2019;63:630-7.
- 7- Colao A, Grasso LFS, Giustina A, Melmed S, Chanson P, Pereira AM, et al. Acromegaly. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):20.
- 8- Reid T, Post K, Bruce J, Kanibir M, Reyes-Vidal C, Freda P. Features at diagnosis of 324 patients with acromegaly did not change from 1981 to 2006: Acromegaly remains under-recognized and under-diagnosed. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;72:203-8.
- 9- Lonser RR, Kindzelski BA, Mehta GU, Jane JA, Jr., Oldfield EH. Acromegaly without imaging evidence of pituitary adenoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):4192-6.
- 10- Katznelson L, Laws ER, Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):3933-51.
- 11- Fleseriu M, Hoffman AR, Katznelson L. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology disease state clinical review: management of acromegaly patients: what is the role of pre-operative medical therapy? *Endocr Pract*. 2015;21(6):668-73.
- 12- Li ZQ, Quan Z, Tian HL, Cheng M. Preoperative lanreotide treatment improves outcome in patients with acromegaly resulting from invasive pituitary macroadenoma. *J Int Med Res*. 2012;40(2):517-24.
- 13- Bernabeu I, Aller J, Alvarez-Escola C, Fajardo-Montanana C, Galvez-Moreno A, Guillin-Amarelle C, et al. Criteria for diagnosis and postoperative control of acromegaly, and screening and management of its comorbidities: Expert consensus. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018;65(5):297-305.
- 14- Christofides EA. Clinical importance of achieving biochemical control with medical therapy in adult patients with acromegaly. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:1217-25.
- 15- Abreu A, Tovar AP, Castellanos R, Valenzuela A, Giraldo CM, Pinedo AC, et al. Challenges in the diagnosis and management of acromegaly: a focus on comorbidities. *Pituitary*. 2016;19(4):448-57.
- 16- Bondanelli M, Ambrosio MR, degli Uberti EC. Pathogenesis and prevalence of hypertension in acromegaly. *Pituitary*. 2001;4(4):239-49.
- 17- Ferraù F, Albani A, Ciresi A, Giordano C, Cannavò S. Diabetes Secondary to Acromegaly: Physiopathology, Clinical Features and Effects of Treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:358.
- 18- Hannon AM, Thompson CJ, Sherlock M. Diabetes in Patients With Acromegaly. *Curr Diab Rep*. 2017;17(2):8.
- 19- Claessen KMJA, Pereira AM, Biermasz NR. Outcome of complications in acromegaly patients after long-term disease remission. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2015;10(5):499-510.
- 20- Schilbach K, Strasburger CJ, Bidlingmaier M. Biochemical investigations in diagnosis and follow up of acromegaly. *Pituitary*. 2017;20(1):33-45.

CONFLITOS DE INTERESSE:

A autora Maria Manuel Marques pertence ao conselho científico da AIMGF Magazine. Os restantes autores declaram não ter conflitos de interesse.

CORRESPONDÊNCIA:

João Alexandre Teixeira dos Reis
joaoatreis@gmail.com

RECEBIDO: 05 de dezembro de 2019 | ACEITE: 28 de março de 2020

A SÍNDROME DA ALGÁLIA ROXA: A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

PURPLE URINE BAG SYNDROME: ABOUT A CLINICAL CASE

Autores:

Teresa Caridade¹, Cristina Marques², Mariana Reis Lopes³

RESUMO

Introdução: A síndrome da algália roxa é uma entidade rara, associada a infeções do trato urinário em doentes algaliados, ocorrendo geralmente em doentes do sexo feminino e associado a obstipação crónica. Há ainda poucos estudos sobre a sua prevalência e taxa de mortalidade.

Descrição do caso: Descreve-se o caso clínico de uma doente do sexo feminino, com 83 anos, dependente, algaliada cronicamente por retenção urinária, com surgimento de coloração roxa na algália. Submetida a substituição da algália, com recorrência, que resolveu apenas após instituição de terapêutica com antibioterapia.

Comentário: Destaca-se com este caso clínico uma entidade rara, muitas vezes desconhecida, de evolução normalmente benigna, mas cuja infeção do trato urinário subjacente pode muitas vezes levar a morbilidade e mesmo mortalidade caso não seja devidamente tratada. Salienta-se também a importância do trabalho desenvolvido pela equipa de saúde, através da sua complementaridade de funções, para a obtenção dos melhores resultados para a doente.

Palavras-chave: infeções do trato urinário; indirrubina; índigo; cateterização urinária crónica

Keywords: urinary tract infections; indirubin; indigo; urinary catheterization

INTRODUÇÃO

A síndrome da algália roxa é uma entidade rara, associada a infeções do trato urinário (ITU) em doentes algaliados, ocorrendo geralmente no sexo feminino e estando associada a obstipação crónica.^{1,2}

Há estudos que estimam uma prevalência a variar de 8,3 a 42,1% em diferentes séries de pacientes hospitalizados.^{3,4} Uma revisão sistemática de 2018 demonstra uma taxa de mortalidade de 6,8%, concluindo que, apesar de esta entidade ser considerada benigna na maioria dos doentes, a sua manifestação requer uma observação e intervenção atempadas com a administração de antibioterapia.⁵

A urina é habitualmente alcalina e pensa-se que a coloração arroxeadada da algália se deva à ocorrência de infeção do trato urinário por bactérias com atividade sulfatase/fosfatase que degradam o sulfato de indoxil (aumentado em casos de obstipação pela hiperproliferação bacteriana), um metabolito do triptofano, em índigo (composto azul) e indirrubina (composto vermelho)², cuja associação dá origem à coloração roxa.

O objetivo deste relato de caso é demonstrar uma entidade pouco conhecida, mas com evolução benigna quando diagnosticada e tratada adequadamente.

DESCRIÇÃO DE CASO

Género feminino, 83 anos, dependente, com antecedentes de demência, dislipidemia, hipertensão arterial e patologia osteoarticular degenerativa, é levada ao serviço de urgência a 09/09/2017 por anúria. Após observação é constatada desidratação e retenção urinária. Teve alta com o diagnóstico de ITU, algaliada (para posterior desalgaliação nos cuidados de saúde primários), medicada com antibioterapia (amoxicilina + ácido clavulânico) e aconselhado reforço de hidratação oral.

Apresentou evolução favorável com tentativa de desalgaliação a 14/10/2017. Por nova retenção urinária foi realgaliada a 15/10/2017, permanecendo algaliada. A 21/11/2017, em domicílio da equipa de enfermagem, foi realizada substituição da algália por surgimento de coloração roxa do sistema coletor de urina como representado na Figura 1.

Aquando de nova visita domiciliária realizada a 28/12/2017 pela equipa médica e de enfermagem, constatada algália e sistema coletor com tonalidade roxa contendo urina amarela (Figura 2). Pedido estudo com realização de urina tipo II e sedimento urinário, bem como bacteriológico de urina, com os seguintes resultados: sedimento urinário 374 leuc/uL, 197 erit/uL e numerosas bactérias e bacteriológico de urina com abundantes bacilos gram-negativos e abundantes cocos gram-positivos, contagem de colónias > 10⁵ (flora de contaminação). Estes resultados foram apresentados ao médico assistente a 19/01/2018, altura em que apresentava quadro de infeção respiratória, possivelmente bacteriana, pelo

1. Médica Interna de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF São Martinho, ACeS Tâmega II - Vale do Sousa Sul

2. Enfermeira, USF São Martinho, ACeS Tâmega II - Vale do Sousa Sul

3. Assistente de Medicina Geral e Familiar, USF São Martinho, ACeS Tâmega II - Vale do Sousa Sul



Figura 1. Coloração roxa do sistema coletor de urina a 21/11/2017.



Figura 2. Recidiva da tonalidade roxa do sistema coletor de urina a 28/12/2017.

que se instituiu antibioterapia com azitromicina 500 mg por dia durante 3 dias e amoxicilina 875 mg + ácido clavulânico 125 mg de 12 em 12 horas durante 8 dias. Na mesma data foi realizada nova substituição de algália, com melhoria clínica e sem recorrência da coloração roxa.

COMENTÁRIO

Descrevemos o caso de uma doente idosa, cronicamente algaliada, com um quadro clínico atípico de uma patologia muito comum como é a ITU. A sua forma de apresentação, sob a forma da coloração roxa do tubo de drenagem vesical, pode revelar-se assustadora para os doentes e cuidadores. Pode também constituir um desafio para os profissionais de saúde que muitas vezes desconhecem esta entidade pela sua raridade.

Apesar desta coloração aparentemente não prejudicar o doente, a ITU subjacente pode levar a sérias consequências num doente algaliado a longo prazo e no qual os sintomas urinários não são evidentes.⁶

O seu tratamento requer a substituição do cateter vesical e administração de antibioterapia adequada para tratar a infeção bacteriana subjacente.³ Torna-se também importante intervir nos fatores de risco modificáveis associados ao desenvolvimento desta patologia, em particular no que diz respeito à obstipação que, quando controlada, pode reduzir a recidiva desta doença, bem como no incentivo à substituição periódica da algália.²

A ocorrência desta patologia apresenta normalmente uma evolução benigna, no entanto estão descritos casos de mortalidade, pelo que o seu diagnóstico e tratamento atempados são preponderantes no desfecho obtido.^{5,7}

O médico e enfermeiro de família constituem a equipa de saúde de primeira linha no acompanhamento de doentes dependentes e fragilizados, assumindo um papel preponderante na abordagem dos mais diversos desafios que estes nos colocam. A síndrome da algália roxa é isso mesmo, um desafio com o qual nos podemos deparar na prática clínica, mas cujo conhecimento permite a obtenção dos melhores resultados para os nossos doentes.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1- Al Montasir A, Al Mustaque A. Purple urine bag syndrome. *J Family Med Prim Care*. 2013;2(1):104-5.
- 2- Kalsi DS, Ward J, Lee R, Handa A. Purple Urine Bag Syndrome: A Rare Spot Diagnosis. *Dis Markers*. 2017;2017:9131872.
- 3- Su FH, Chung SY, Chen MH, Sheng ML, Chen CH, Chen YJ, et al. Case analysis of purple urine-bag syndrome at a long-term care service in a community hospital. *Chang Gung Med J*. 2005;28:636-62.
- 4- Lin CH, Huang HT, Chien CC, Tzeng DS, Lung FW. Purple urine bag syndrome in nursing homes: ten elderly case reports and a literature review. *Clin Interv Aging*. 2008;3:729-34.
- 5- Yang HW, Su YJ. Trends in the epidemiology of purple urine bag syndrome: A systematic review. *Biomed Rep*. 2018 Mar;8(3):249-56.
- 6- Peters P, Merlo J, Beech N, Giles C, Boon B, Parker B, et al. The purple urine bag syndrome: a visually striking side effect of a highly alkaline urinary tract infection. *Can Urol Assoc J*. 2011;5(4):233-4.
- 7- Pillai BP, Chong VH, Yong AML. Purple urine bag syndrome. *Singapore Med J*. 2009;50:193-4.

CONFLITOS DE INTERESSE:

As autoras declaram não haver conflitos de interesse.

CORRESPONDÊNCIA:

Teresa Margarida Machado de Morais Caridade
teresacaridade90@gmail.com

RECEBIDO: 20 de outubro de 2019 | ACEITE: 30 de junho de 2020

PRURIDO AQUAGÉNICO – PRURIDO POLICITÉMICO: A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

AQUAGENIC PRURITUS – POLYCYTHEMIC PRURITUS: ABOUT A CLINICAL CASE

Autores:

José António Moreira¹, Ana Sara Silva¹, Ana Filipa Pimentel²

RESUMO

Introdução: A policitemia vera (PV) é uma neoplasia mieloproliferativa crónica caracterizada por proliferação clonal de células mielóides com maturidade morfológica e eficiência hematopoiética variáveis. Diagnosticada, sobretudo, incidentalmente pela elevação de hemoglobina/hematócrito em hemogramas solicitados por outros motivos, a PV pode apresentar-se, de forma inespecífica, por cefaleias, tonturas, distúrbios visuais, prurido, saciedade precoce, ou através de complicações, hemorrágicas ou trombóticas, as últimas em territórios pouco usuais e sem aparentes fatores de risco.

Descrição do caso: Utente de 46 anos, sexo feminino, enfermeira, sem antecedentes de relevo, para além de síndrome de *Raynaud*, que em consulta de planeamento familiar, referiu queixas de cansaço e cefaleias de tensão com um mês evolução, que associava à alteração do horário laboral. Sem alterações ponderais recentes, alterações visuais, perdas hemáticas visíveis, sem défices de força muscular ou parestesias. Objetivada contratura ao nível da musculatura cervical e sem alterações no exame neurológico sumário. Orientada com medicação analgésica e mio-relaxante. Observada quatro semanas depois por manutenção das queixas, associadas nesta altura a prurido na região torácica e nos braços bilateralmente, com agravamento após o banho, sem alterações dermatológicas aparentes. Ao exame físico com baço palpável, de novo. Orientada com anti-histamínico e indicação para realização de hemograma e ecografia abdominal que evidenciaram hemoglobina de 18,7 g/dL, hematócrito de 56,5%, *red-cell distribution width* (RDW) 18,8% e a presença de um “baço globoso, ligeiramente hipertrofiado com cerca de 13 cm”. Orientada para consulta de Medicina Interna/Hematologia para prossecução do estudo.

Comentário: Pela sua apresentação clínica inespecífica, o médico de família deverá estar sensibilizado para as diferentes manifestações da PV, uma vez que um diagnóstico precoce condiciona melhoria da sobrevida. Os objetivos do tratamento baseiam-se na redução do risco trombótico, melhoria da carga sintomática e minimização da evolução para mielofibrose ou transformação leucémica.

Palavras-chave: policitemia vera; prurido

ABSTRACT

Introduction: *Polycythemia vera (PV) is a chronic myeloproliferative neoplasm characterized by clonal proliferation of myeloid cells with variable morphologic maturity and hematopoietic efficiency. Diagnosed, mainly, incidentally through an elevated hemoglobin/hematocrit on complete blood counts obtained for other reasons, PV can present by unspecified symptoms, such as headache, dizziness, visual disturbances, pruritus, early satiety, or by its hemorrhagic or thrombotic complications, with the latter occurring in unusual territories and without known risk factors.*

Case description: *46 years old, female, nurse, without relevant medical history besides Raynaud's syndrome presents with a history of fatigue and tension headache lasting one month, which she associated with recent labor schedule change. She reported no weight loss, visual disturbances, hematic losses, no muscular weakness, or paresthesia. Her physical examination revealed a cervical muscular contracture with no findings on neurologic examination. An analgesic and myorelaxant medication was prescribed. Observed four weeks later, with maintenance of her symptoms, associated with pruritus on the upper chest and arms, with worsening after showering and no visible skin changes. Her physical examination did not reveal new findings, except a palpable spleen. She received an anti-histaminic prescription and instructions to perform a complete blood count and abdominal ultrasound, which revealed: hemoglobin and hematocrit levels of 18,7 g/dL and 56,5%, respectively, and a red-cell distribution width (RDW) of 18,8% and the presence of a bulky spleen, slightly hypertrophied with approximately 13 centimeters. A Hematology/Internal Medicine appointment was schedule to prosecute diagnostic work-up.*

Discussion: *Due to its variable clinical presentation, family doctors must be aware of the different PV's manifestations since an early diagnosis usually reflects on prolonged survival. Treatment goals are to reduce thrombotic risk, ameliorate symptomatic burden and minimize the risk of hematologic transformation.*

Keywords: *polycythemia vera; pruritus*

1. Médico(a) Interno(a) de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF Manuel Rocha Peixoto, ACeS Cávado I – Braga

2. Assistente em Medicina Geral e Familiar, USF Manuel Rocha Peixoto, ACeS Cávado I – Braga

INTRODUÇÃO

A policitemia vera (PV) é uma neoplasia mieloproliferativa crônica caracterizada por proliferação clonal de células mielóides com maturidade morfológica e eficiência hematopoiética variáveis.¹ Traduz-se, tipicamente, por uma elevação na massa eritrocitária, embora este achado seja insuficiente para firmar o seu diagnóstico, uma vez que pode ser observado numa miríade de condições clínicas. Com uma incidência ligeiramente superior no sexo masculino (2,8 versus 1,3 casos/100000 por ano), a idade mediana de diagnóstico ronda os 60 anos, contudo, 25% dos casos pode manifestar-se antes dos 50.²

Apesar de não se conhecer predisposição familiar para a PV, existem alguns casos descritos de neoplasias mieloproliferativas, incluindo PV, presentes em múltiplos membros de uma família. Os estudos sugerem a presença de uma mutação autossômica dominante que predispõe à aquisição de uma segunda mutação somática, como a mutação *Janus Kinase 2* (JAK2). A exposição a radiação ionizante e toxinas como o benzeno constituem fatores de risco, embora a grande maioria dos doentes não documente esta exposição. Atualmente, considera-se que a verdadeira etiologia da PV é desconhecida.²

No que concerne a apresentação clínica, a maioria dos doentes com PV são diagnosticados incidentalmente devido a uma elevação de hemoglobina ou hematócrito em hemogramas solicitados por outros motivos. Quanto à sintomatologia, a PV pode apresentar sintomas relacionados com a sua fisiopatologia, nomeadamente, cefaleias, tonturas, distúrbios visuais, prurido, saciedade precoce, ou relacionados com complicações da patologia, nomeadamente eventos hemorrágicos ou trombóticos, estes últimos devido à hiperviscosidade sanguínea associada à eritrocitose.^{3,4}

A sobrevida dos doentes com PV que recebem tratamento adequado e atempado é de décadas, mas os sintomas (prurido, esplenomegalia, eritromelalgia), complicações (fenómenos trombóticos ou hemorrágicos) e a transformação hematológica (mielofibrose, leucemia mielóide aguda ou síndromes mielodisplásicas) causam morbidade significativa.⁴ Com as terapêuticas modernas, o doente com PV beneficia de um alívio significativo da sintomatologia associado a um aumento da sobrevida. Os objetivos do diagnóstico e tratamento precoces consistem em reduzir o risco trombótico, prevenir eventos hemorrágicos, melhorar a “carga sintomática” e minimizar o risco de transformação hematológica.⁴

Apesar da sua apresentação clínica variável, o que evidencia a importância do olhar atento do médico de família, frequentemente o primeiro profissional a quem o utente recorre, importa salientar que

o tratamento desadequado desta entidade clínica pode comprometer o prognóstico, com uma sobrevida média entre 6 a 18 meses após os sintomas, o que reforça a importância da sua suspeita para uma correta abordagem.²

DESCRIÇÃO DO CASO

Utente de 46 anos de idade, sexo feminino, enfermeira, pertencente a uma família nuclear, estadió IV do ciclo de *Duvall*, classe II socioeconómica de *Graffar*. Relativamente aos antecedentes médicos, destaca-se Síndrome de *Raynaud* diagnosticada em 2014, para a qual não apresenta terapêutica prescrita. Sem hábitos tabágicos, alcoólicos ou consumo de drogas ilícitas documentados. Sem referência a alergias conhecidas ou intolerâncias medicamentosas, alimentares ou outras.

Utente recorreu a consulta de planeamento familiar na sua Unidade de Saúde Familiar para colocação de sistema intra-uterino (SIU) de levonorgestrel 20 µg/24h. Adicionalmente, referiu surgimento de queixas de cansaço, de predomínio vespertino, acompanhado de mialgias dispersas e cefaleias de tensão com cerca de um mês evolução que a utente associava à alteração do horário de trabalho. Negava náuseas ou vômitos, alterações ponderais recentes, hipersudorese noturna, alterações visuais, perdas hemáticas visíveis, sem défices de força muscular ou parestesias. Ao exame objetivo, pares cranianos sem alterações, sem dor à palpação das artérias temporais, força muscular global e segmentar preservada em todos os membros (grau V). Contratura da musculatura cervical. Auscultação cardíaca e pulmonar sem alterações. Abdómen sem massas ou organomegalias palpáveis. Ao exame ginecológico: leucorreia fisiológica, sem perdas hemáticas aparentes. Colocação de SIU sem intercorrências. Em parceria com a utente, foram discutidas as opções terapêuticas disponíveis para a sintomatologia apresentada, tendo-se optado pela medicação analgésica associada a um relaxante muscular (paracetamol + tiocolquicosido 500 mg + 2 mg, dois comprimidos de 8/8 horas) durante um período de cerca de sete a catorze dias com posologia a ser adaptada conforme a resposta individual.

Volvidas quatro semanas recorreu à sua Unidade de Saúde Familiar, desta vez em consulta aberta, por manutenção das queixas de astenia e cefaleias, associadas nesta altura a queixas de prurido na região torácica e nos braços bilateralmente. A utente desconhecia fatores de agravamento do prurido, contudo, quando questionada diretamente sobre o agravamento durante ou após o banho, confirmou este aspeto. Além disso, referiu que o prurido não se acompanhava de alterações dermatológicas visíveis e que este era mais evidente após o contacto com água quente, cerca de 15-30 minutos após a exposição. Ao exame físico, não foram documentadas alterações face ao exame da

consulta anterior, com exceção de um baço palpável. Foi, adicionalmente, avaliada a saturação periférica de oxigênio, que se fixou em 97% (ar ambiente). Neste seguimento, a utente foi medicada com anti-histamínico (hidroxizina 25 mg previamente ao banho) foi solicitado hemograma e ecografia abdominal que a utente apresentou em consulta após três dias. Neste estudo documentou-se uma concentração de hemoglobina de 18,7 g/dL, hematócrito de 56,5% e *red cell distribution width* (RDW) 18,8%. Sem alterações nas linhagens leucocitária ou plaquetária. A nível imagiológico foi descrita a presença de um “baço globoso, ligeiramente hipertrofiado com cerca de 13 cm de diâmetro sagital, mas de contornos regulares e estrutura homogénea”.

Atendendo à elevação objetivada (face a estudo analítico normal cerca de 24 meses antes) foi solicitada consulta urgente de Hematologia no hospital de referência, para prossecução do estudo, nomeadamente para potencial biópsia da medula óssea, doseamento de massa eritrocitária e provável estudo genético para pesquisa de mutação JAK2, bem como para provável início de terapêutica dirigida.

COMENTÁRIO

Embora infrequente, o diagnóstico de PV reveste-se de importância fundamental, já que o tratamento adequado melhora significativamente a sobrevida destes doentes. O objetivo deste caso clínico é sensibilizar o médico de família para a apresentação clínica, muitas das vezes inespecífica e para a abordagem inicial da suspeita de PV, dado que o diagnóstico precoce conduz a um prognóstico mais favorável.

A suspeita de PV é realizada sempre que se objetivam valores de hemoglobina (Hb) e/ou hematócrito (Htc) elevados (Hb > 16,5 g/dL ou Htc > 49% em homens caucasianos e > 16 g/dL ou Htc > 48% em mulheres).⁷ Além disso, este diagnóstico deve ser considerado quando perante um episódio de trombose da veia porta e esplenomegalia.²⁻⁴ Outros sintomas que poderão auxiliar o diagnóstico de PV estão listados no Quadro I.

No caso apresentado, o prurido aquagénico, associado às queixas inespecíficas de cefaleias e astenia,

aumentou a suspeição de uma possível síndrome mieloproliferativa como a PV. Geralmente, o prurido aquagénico desenvolve-se secundariamente a uma doença sistémica ou dermatológica, sendo o prurido aquagénico idiopático uma entidade extremamente rara.⁵ Tipicamente, o prurido surge após o contacto com água, independentemente da sua temperatura ou salinidade e desenvolve-se em minutos após o contacto, sem que se desenvolvam alterações dermatológicas aparentes nas regiões afetadas (importante para exclusão de urticária, por exemplo).⁵ O prurido é descrito, muitas vezes, como uma sensação de formigueiro, picada ou queimadura que geralmente dura até duas horas. Os sintomas iniciam geralmente nas extremidades inferiores com generalização posterior, poupando a face, palmas e plantas das mãos e pés e mucosas.⁵

O mecanismo fisiopatológico envolvido no prurido aquagénico é desconhecido, atribuindo-se à desgranulação mastocitária, libertação de histamina, fatores fibrinolíticos, prostaglandinas e interleucina-31 um papel importante.⁶ Hipóteses alternativas sugerem um papel da libertação de adenosina difosfato a partir dos eritrócitos, ou de catecolaminas de terminais nervosos, com subsequente agregação plaquetária e produção local de fatores pruritogénicos como as prostaglandinas.⁶ A constatação de que o prurido aquagénico relacionado com a PV resolve com a administração de ácido acetilsalicílico (AAS) demonstra a importância destes mediadores no processo fisiopatológico do prurido. Contudo, o risco aumentado de hemorragia gastrointestinal condicionado pelo uso de AAS deve ser tido em atenção, uma vez que a PV pode cursar com fenómenos hemorrágicos.^{5,6}

Portanto, como referido anteriormente, a PV apresenta-se, muitas vezes de forma inespecífica, sendo um achado incidental em análises pedidas por outros motivos. Atualmente, os critérios definidos pela Organização Mundial de Saúde (2016) constituem o *gold-standard* no diagnóstico de PV como demonstrado no Quadro II. Pressupõe-se a presença dos três critérios *major* para se firmar o diagnóstico ou os dois primeiros critérios *major* associados ao critério *minor*.⁷

Quadro I. Sinais e sintomas de policitemia vera.

| Mais frequentes | Menos frequentes |
|--|---|
| Elevação de Hb e/ou Htc Prurido aquagénico Esplenomegalia Perda ponderal Astenia Hipertensão arterial | Epistaxis Eritromelalgia Gota Hepatomegalia Eventos trombóticos ou hemorrágicos Queixas neurológicas (cefaleias, tonturas, visão turva, parestesias) Dor torácica atípica Queixas gastrointestinais (aumento de doença ulcerosa péptica) Plétora facial |

Legenda: Hb – hemoglobina; Htc – hematócrito.

Quadro II. Critérios de diagnóstico de policitemia vera (OMS 2016)

| |
|---|
| Critérios major |
| 1. Hb > 16,5 g/dL nos homens, > 16,0 g/dL nas mulheres OU Htc > 49% nos homens, > 48% nas mulheres OU aumento da massa eritrocitária > 25% acima do valor normal previsto. |
| 2. Biópsia de medula óssea a evidenciar hiperplasticidade com crescimento das três linhagens (panmielose), incluindo proliferação proeminente eritrocitária, granulocítica e megacariocítica com megacariócitos pleomórficos e maduros. |
| 3. Presença de mutação JAK2V617F ou mutação do exão 12 JAK2 |
| Critérios minor |
| 1. Nível de eritropoietina sérica subnormal |

Legenda: Hb - hemoglobina; Htc - hematócrito; JAK - *Janus Kinase*; OMS - Organização Mundial de Saúde.

Igualmente importante na abordagem destes doentes é a exclusão de outras causas de policitemia, sejam elas primárias ou secundárias, com as últimas a cursar com aumento da produção de eritropoietina.⁴ Importa, também, realçar a policitemia relativa, na qual situações que cursem com depleção de volume intravascular (vômitos, diarreia, diuréticos), poderão condicionar elevação dos valores de hemoglobina ou hematócrito por fenómeno de hemoconcentração, com consequente normalização após restituição de volume.^{3,4} Adicionalmente, os fumadores podem desenvolver policitemia pela combinação da redução do volume plasmático e aumento da massa eritrocitária, com normalização dos valores após a cessação tabágica. Relativamente às causas primárias, nas quais

os níveis de eritropoietina se encontram normais ou reduzidos, destacam-se as mutações hereditárias ou adquiridas, entre as quais se encontra a policitemia como demonstra o Quadro III.^{3,4}

A avaliação inicial realizada pelo médico de família depende da apresentação clínica e laboratorial do doente. No caso de a PV ser suspeitada apenas pela presença de elevação de Hb/Htc, a repetição do hemograma com intervalo de 4 semanas, com normalização destes valores poderá ser suficiente para afastar esta hipótese diagnóstica. Se, contrariamente, os valores permanecerem elevados e o doseamento de eritropoietina sérica evidenciar um nível subnormal, este poderá ser indicativo do diagnóstico de PV.^{3,4} Doentes com elevação dos níveis de eritropoietina sérica

Quadro III. Causas de eritrocitose/policitemia.

| |
|--|
| Policitemia relativa |
| 1. Depleção de volume (diuréticos, vômitos, diarreia, laxantes, etc.) 2. Tabagismo |
| Policitemia primária |
| Hereditárias |
| 1. Policitemia congénita familiar primária (mutação EPOR) 2. Policitemia de <i>Chuvash</i> 3. Metemoglobinemia congénita 4. Mutação da bifosfogliceromutase 5. Hemoglobina de alta afinidade 6. Outras mutações (EGLN1, HIF-2alfa, ...) |
| Adquiridas |
| 1. Policitemia vera (mutação JAK2) 2. Outras neoplasias mieloproliferativas (mutação CALR, MPL, JAK2) |
| Policitemia secundária |
| 1. Shunt D-E 2. Apneia de sono 3. Síndrome de hipoventilação-obesidade 4. Altitude elevada 5. Intoxicação crónica por monóxido de carbono (fumadores pesados) 6. Pós-transplante renal 7. Estenose da artéria renal 8. Tumor produtor de eritropoietina (carcinoma hepatocelular, carcinoma renal, hemangioblastoma, feocromocitoma, leiomioma uterino) 9. Uso de eritropoietina recombinante, androgénios ou esteróides anabólicos 10. Intoxicação por cobalto |

Legenda: CALR - *calreticulin*; EPOR - recetor de eritropoietina; EGLN1 - PHD2 - *prolyl-hidroxilase domain 2*; HIF - *hipoxia inducible fator*; JAK - *Janus Kinase*; MPL - *MPL proto-oncogene, trombopoietin receptor*.

deverão ser investigados quanto a causas secundárias conforme demonstra a Figura 1. O esfregaço de sangue periférico poderá evidenciar aumento dos níveis de leucócitos (sobretudo eosinófilos e basófilos), formas imaturas de células brancas e um aumento do número plaquetário e demonstrar a presença de leucoeritroblastos que poderão ser indicativos de uma

neoplasia mieloproliferativa como a PV.^{3,4}

Embora a prossecução do estudo diagnóstico e a abordagem terapêutica seja desenvolvida em contexto de consulta hospitalar, é importante que o médico de família conheça essa abordagem, estando sensibilizado para o diagnóstico e orientação precoce desta condição.

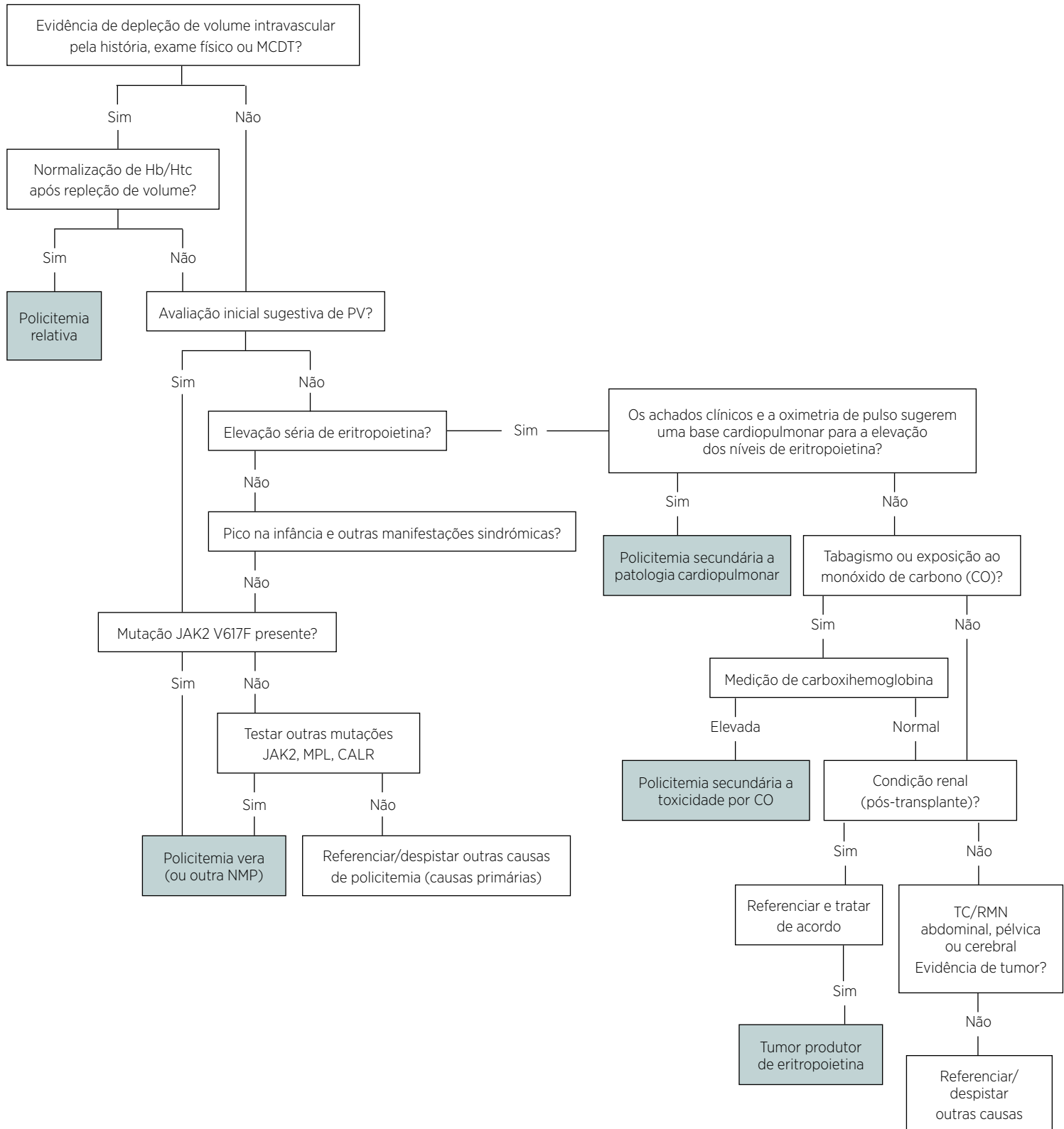


Figura 1. Algoritmo de abordagem diagnóstica do doente com policitemia/eritrocitose.

Legenda: CARL - *calreticulin*; Hb - hemoglobina; Htc - hematócrito; JAK - *Janus Kinase*; MCDT - meio complementar de diagnóstico e terapêutica; MPL - *MPL proto-oncogene, thrombopoietin receptor*; NMP - neoplasia mieloproliferativa; PV - policitemia vera; RMN - ressonância magnética nuclear; TC - tomografia computadorizada.

Nas situações em que a avaliação clínica e laboratorial inicial sugerem com elevada probabilidade para a presença de PV, a biópsia da medula óssea, a pesquisa de mutações JAK2 e o doseamento da massa eritrocitária poderão constituir abordagens subsequentes. No que concerne à pesquisa de mutações, é sabido que cerca de 97% dos doentes com PV apresentam mutações JAK2. A avaliação da massa eritrocitária recorrendo à diluição de isótopos, tem sido progressivamente substituída pela estimativa da massa eritrocitária através dos valores de Hb.⁴

No que respeita à abordagem terapêutica, são objetivos do tratamento a redução do risco trombótico, a melhoria da sintomatologia e a minimização da evolução para mielofibrose ou transformação leucémica.^{2,4} Para todos os doentes é recomendada uma manutenção de Htc < 45% sendo a flebotomia, com periodicidade individualizada, o tratamento de eleição para o controlo da massa eritrocitária. O uso de AAS em baixa dose (40-100 mg *qd* ou *bid*) é recomendado, exceto na presença de contraindicações como a síndrome de *von-Willebrand* adquirida. Nos doentes de alto risco (> 60 anos, eventos trombóticos prévios), ou nos doentes de baixo risco que não atinjam o controlo com flebotomias regulares, é sugerida a adição de medicação citostática, sendo a hidroxiureia, pela sua comodidade de administração, baixo custo, segurança e perfil de toxicidade favorável a primeira escolha. Outras opções terapêuticas incluem o interferão-peguilado alfa – recomendado em mulheres em idade fértil – o bussulfano ou o ruxolitinib.⁴ A abordagem terapêutica em condições clínicas específicas como complicações trombóticas, eventos hemorrágicos, transformação leucémica ou mielofibrótica encontra-se fora do âmbito deste artigo.

Em suma, este artigo pretende sensibilizar o médico de família para a apresentação clínica e abordagem da PV, promovendo o seu diagnóstico e orientação precoces. Esta neoplasia mieloproliferativa caracteriza-se pela proliferação clonal de células mielóides, com elevação da massa eritrocitária. A suspeição deve-se geralmente a uma elevação dos valores de Hb e/ou Htc, a qual se pode acompanhar de eventos trombóticos ou outros achados como esplenomegalia, eritromelalgia ou prurido. A abordagem diagnóstica estruturada é fundamental, uma vez que a instituição de terapêutica adequada permite reduzir o risco trombótico, melhorar a sintomatologia e minimizar a evolução para mielofibrose ou transformação leucémica, melhorando a sobrevida do nosso doente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1- Spivak SL. Polycythemia Vera and Other Myeloproliferative Neoplasms in Kasper DL, Hauser SL, Fauci AS *et al.* Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th edition. New York: McGraw-Hill, 2015:672-74.
- 2- Tefferi A. Polycythemia vera: a comprehensive review and clinical recommendations. *Mayo Clin Proc.* 2003;78:174-94.
- 3- Keohane C, McMullin MF, Harrison C. The diagnosis and management of erythrocytosis. *BMJ.* 2013;347:f6667.
- 4- McMullin MF, Harrison CN, Ali S, Cargo C, Chen F, Ewing J, *et al.* A guideline for the diagnosis and management of polycythaemia vera. A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol.* 2019;184(2):176-191.
- 5- Siegel FP, Tauscher J, Petrides PE. Aquagenic pruritus in polycythemia vera: characteristics and influence on quality of life in 441 patients. *Am J Hematol.* 2013;88(8):665-69.
- 6- Ishii T, Wang J, Zhang W, *et al.* Pivotal role of mast cells in pruritogenesis in patients with myeloproliferative disorders. *Blood.* 2009;113(23):5942-5950.
- 7- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, *et al.* WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Revised 4th ed.; IARC: Lyon, France, 2017.

CONFLITOS DE INTERESSE:

Os autores declaram não existirem quaisquer conflitos de interesse.

CORRESPONDÊNCIA:

José António Lopes Moreira
joseantoniolopesmoreira@gmail.com

RECEBIDO: 03 de agosto de 2020 | ACEITE: 25 de outubro de 2020

AValiação da Efetividade dos Agonistas da GLP1 em Doentes com Diabetes Mellitus Tipo 2 – Contexto Real da Consulta Externa de Endocrinologia de um Hospital Central em Portugal

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF GLP1 AGONISTS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES – REAL CONTEXT OF THE ENDOCRINOLOGY CONSULT OF A CENTRAL HOSPITAL IN PORTUGAL

Autores:

Joana Queiroz-Machado^{1,2}, Jorge Dores^{3,4}

RESUMO

Introdução: Os agonistas dos recetores do *glucagon-like peptide 1* (GLP1) foram disponibilizados para o tratamento da diabetes mellitus (DM) em 2007. Apesar de vários estudos terem demonstrado os efeitos favoráveis dos agonistas do recetores do GLP1 (ARGLP1) no controlo metabólico e do peso, este é o primeiro que reflete a realidade portuguesa.

Objetivo: Avaliar retrospectivamente a efetividade do tratamento de doentes com DM tipo 2 com ARGLP1 durante 24 meses de exposição.

Material e métodos: Foi usada uma amostra de conveniência de doentes com DM tipo 2 tratados com ARGLP1 seguidos em consulta externa de endocrinologia num hospital central de Portugal. Os dados relativos a antecedentes pessoais, parâmetros biométricos, metabólicos e perfil tensional foram colhidos na data de início da terapêutica com ARGLP1 e nas consultas subsequentes. Seguidamente foram analisados, categorizando-os em três intervalos de tempo de exposição: dos 3 aos 8 meses [3-8 meses], dos 9 aos 14 meses [9-14 meses] e dos 15 aos 24 meses [15-24 meses].

Resultados: Verificou-se redução significativa da hemoglobina glicada de $0,79 \pm 1,24\%$ ao fim de [9-14 meses] e melhoria dos valores médios de *low density lipoprotein* em $8,72 \pm 15,02$ mg/dL aos [15-24 meses] de tratamento com os ARGLP1. A pressão arterial sistólica reduziu significativamente em $7,6 \pm 15,7$ ao fim de [3-8 meses] de tratamento. Os doentes perderam em média $4,36 \pm 4,55$ kg (aproximadamente 5% do peso inicial) ao fim de [3-8 meses], perda que se manteve equivalente até aos [15-24 meses] de tratamento. A maioria dos efeitos adversos observados foram de causa gastrointestinal (15,9%), sendo que 25% suspenderam o tratamento por todas as causas.

Discussão/Conclusão: Este estudo de vida real vem corroborar a efetividade dos ARGLP1 no controlo metabólico e do peso corporal. Mais estudos serão necessários para avaliar se este efeito se mantém para além dos 24 meses.

Palavras-chave: diabetes mellitus tipo 2, agonistas dos receptores da GLP1

Keywords: diabetes mellitus, type 2; GLP1 receptor agonists

INTRODUÇÃO

A diabetes mellitus (DM) é um problema de saúde epidemiologicamente relevante nos países desenvolvidos e apresenta impacto clínico, social e económico significativo a médio e longo prazo. Segundo o Relatório do Observatório Nacional de Diabetes, a prevalência estimada da DM em Portugal é de 13,1% na população entre os 20 e 79 anos, sendo que 7,4% já foram diagnosticados e 5,7% ainda não têm o diagnóstico.¹

Apesar dos avanços no tratamento da DM, este constitui um desafio importante, não só pelo carácter

progressivo da doença, como pelo enraizamento de hábitos de vida pouco saudáveis, nomeadamente na alimentação e no exercício físico. De acordo com as mais diversas recomendações, a metformina é considerada o fármaco de 1ª linha na terapêutica da DM.²⁻⁵ Os agonistas dos recetores do *glucagon-like peptide 1* (GLP1) foram disponibilizados para o tratamento da DM em 2007. Esta classe de fármacos atua através de vários mecanismos, incluindo a estimulação da secreção de insulina dependente da glicemia, a redução do esvaziamento gástrico, do apetite e da libertação de glicagina após as refeições.^{6,7} O GLP1 é produzido pelo intestino delgado em resposta a nutrientes e ativa o recetor do GLP1 expresso em inúmeros tecidos. Na DM tipo 2, a resposta pancreática ao GLP1 parece estar diminuída, o que pode, entre outros fatores, relacionar-se com redução da secreção pós-prandial de GLP1 nestes doentes.⁸

Vários ensaios clínicos demonstraram os efeitos dos agonistas do GLP1 (ARGLP1) no controlo da glicemia, na perda ponderal, na redução da pressão arterial e melhoria do perfil lipídico. Apesar de existirem

1. Médica Interna de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF São João do Porto, ACeS Grande Porto V – Porto Ocidental

2. Professora Associada da Universidade Fernando Pessoa

3. Assistente de Endocrinologia, Centro Hospitalar e Universitário do Porto

4. Professor Auxiliar Convidado do Mestrado Integrado de Medicina, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

também vários estudos a nível internacional, este é o primeiro estudo publicado refletindo a realidade portuguesa.

Com este estudo pretendeu-se avaliar retrospectivamente e até um período de 24 meses, o controlo metabólico, incluindo a hemoglobina glicada e o perfil lipídico, o perfil tensional e a variação ponderal de uma amostra de conveniência de doentes com DM tipo 2 tratados com ARGLP1, seguidos em consulta externa de endocrinologia de um hospital central em Portugal. Como objetivos secundários foram determinadas as proporções de doentes diabéticos medicados com ARGLP1 com queixas de efeitos adversos e de doentes que suspenderam o tratamento por todas as causas.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo caracteriza-se como retrospectivo, observacional e descritivo, decorreu em hospital central em Portugal e incidiu sobre a população de doentes com DM tipo 2 tratados com ARGLP1, seguidos em consulta externa do serviço de endocrinologia. Foi usada uma amostra de conveniência obtida a partir da sinalização de doentes com consulta médica no período de setembro a dezembro de 2018. A informação foi recolhida durante os meses de novembro de 2018 a janeiro de 2019, consultando os processos clínicos do *SClínico*[®] hospitalar e/ou, se necessário, dos registos em papel. Foram incluídos doentes de ambos os sexos com DM tipo 2 tratados com ARGLP1 e excluídos todos aqueles (1) sem consultas de seguimento ao fim de três ou mais meses de tratamento e (2) com registos clínicos insuficientes.

As variáveis colhidas incluíram: (1) dados demográficos - sexo e idade ao início do tratamento com ARGLP1; (2) antecedentes pessoais - hipertensão

arterial (HTA), dislipidemia, retinopatia diabética, nefropatia diabética, neuropatia diabética, evento cerebral vascular, doença cardíaca isquémica e doença arterial periférica com critérios de diagnóstico prévios ao início do tratamento (ver critérios no parágrafo seguinte e no Quadro I);⁹⁻¹⁸ (3) parâmetros biométricos - altura, peso, índice de massa corporal (IMC); (4) parâmetros metabólicos - hemoglobina glicada (HbA1C), colesterol total, colesterol *high density lipoprotein* (HDL) e *low density lipoprotein* (LDL) e triglicérides; (5) perfil tensional; (6) tipo de ARGLP1 utilizado - liraglutide, exenatide ou dulaglutide - dose, tempo de exposição e tipo de efeitos indesejados registados; (7) terapêutica com antidiabéticos orais (ADO) e, nos casos afirmativos, o(s) tipo(s) de ADO (metformina, sulfonilureias, tiazolidinediona, inibidores do *sodium/glucose co-transporter* (SGLT2)); (8) terapêutica com insulina e, nos casos afirmativos, dose total diária; (9) terapêutica com anti-hipertensores (presente ou ausente, fármaco e dose); (10) terapêutica com anti-dislipidémicos (presente ou ausente, fármaco e dose); (11) otimização de terapêutica com ARGLP1, ADO, anti-hipertensores e/ou anti-dislipidémicos (registando alterações de dose, substituição ou adição de novos fármacos).

Relativamente ao diagnóstico de comorbilidades, designadamente o de dislipidemia, este foi considerado em todos os doentes tratados com medicação anti-dislipidémica ou com valores de LDL sanguíneos acima dos 70 mg/dL, tendo em conta que todos os doentes da amostra apresentavam pelo menos mais um fator de risco cardiovascular (para além da DM) e atendendo às normas da Direção-Geral da Saúde (DGS) de 2017.¹¹ Os critérios adotados para o diagnóstico das restantes comorbilidades estão anotados no Quadro I.

Quadro I. Caracterização da amostra no momento T0.

| Variáveis (unidade) | Proporção ^a / Média ^b | Desvio Padrão |
|---|---|---------------|
| Demográficas | | |
| Sexo feminino (%) | 63,6 ^a | - |
| Idade (anos) | 60,5 ^b | 9,6 |
| Duração da DM (anos) | 15,4 ^b | 8,3 |
| Biométricas, metabólicas, e perfil tensional | | |
| IMC (kg/m ²) | 35,2 ^b | 4,3 |
| Peso (kg) | 92,2 ^b | 14,5 |
| HbA1C (%) | 8,5 ^b | 1,2 |
| LDL (mg/dL) | 94,2 ^b | 31,7 |
| TAS (mmHg) | 149,8 ^b | 20,2 |
| TAD (mmHg) | 80,5 ^b | 9,8 |
| Comorbilidades | | |
| Dislipidemia ψ (%) | 90,9 ^a | - |
| Hipertensão arterial f (%) | 88,6 ^a | - |
| Retinopatia diabética ** (%) | 81,8 ^a | - |

| | | |
|-----------------------------------|-------------------|---|
| AVC ou AIT (%) | 79,5 ^a | - |
| Doença arterial periférica ¶¶ (%) | 79,5 ^a | - |
| Neuropatia diabética ¶¶ (%) | 77,3 ^a | - |
| Doença coronária aguda ¶¶ (%) | 77,3 ^a | - |
| Nefropatia Δ (%) | 70,5 ^a | - |
| Medicação antidiabética | | - |
| ADO (%) | 84,1 ^a | - |
| Metformina (%) | 79,5 ^a | - |
| Sulfonilureias (%) | 13,6 ^a | - |
| Inibidores da SGLT2** (%) | 15,9 ^a | - |
| Insulina (%) | 65,9 ^a | - |

Legenda: ADO – antidiabéticos orais; AIT – acidente isquêmico transitório; AVC – acidente vascular cerebral; HbA1C – hemoglobina glicada; IMC – índice de massa corporal; LDL – *low density lipoprotein*; SGLT2 – *sodium/glucose co-transporter*; TAD – tensão arterial diastólica; TAS – tensão arterial sistólica. Notas: ¶Fração LDL \geq 70mg/dL ou a fazer medicação anti-dislipidêmica.¹¹ ¶Tensão arterial acima de 140/90 mmHg ou a fazer medicação anti-hipertensora.¹⁰ ¶¶Segundo critérios da *American Diabetes Association*.¹² ¶¶Segundo critérios da *European Society of Cardiology*.¹⁸ ¶¶Parestesias ou alteração da sensibilidade dos pés, usando o monofilamento de 10 g de *SemmesWeinstein*.¹⁴ ¶¶ Enfarte, angina, antecedentes de angioplastia coronária.^{16,17} Δ Excreção urinária de albumina > 30 mg em urina de 24 horas ou > 30 µg/mg creatinina em amostra de urina ocasional e/ou taxa de filtração glomerular < 60 ml/min/1,73 m².¹³

As variáveis foram colhidas a partir da consulta na qual se propôs terapêutica com ARGLP1 (momento designado como T0) e nas consultas subsequentes, até um período máximo de 24 meses. Os dados recolhidos nas consultas subsequentes foram analisados categorizando em três intervalos de tempo de exposição aos ARGLP1: dos 3 aos 8 meses [3-8 meses], dos 9 aos 14 meses [9-14 meses] e dos 15 aos 24 meses [15-24 meses].

Por forma a assegurar confidencialidade, foi atribuída a cada doente código numérico gerado em ficheiro do *Microsoft Excel*® 2016, distinto daquele onde foram registados e tratados os dados clínicos. A análise estatística foi efetuada no *statistical package for the social sciences* (SPSS®). Todas as variáveis quantitativas foram sumariadas através de estatística descritiva (média, mediana, desvio padrão, mínimo e máximo) e as variáveis qualitativas através do cálculo de frequências absolutas (*n*) e relativas (%). As variáveis em cada intervalo de tempo de exposição foram comparadas através de testes paramétricos ou não paramétricos, dependendo do tipo de distribuição das variáveis individuais ou transformadas. Os valores de *p* foram calculados assumindo um intervalo de confiança (*IC*) de 95%.

O projeto de investigação obteve parecer favorável da comissão de ética a 27 de agosto de 2018.

RESULTADOS

Caracterização da amostra

A amostra de conveniência foi constituída por 57 doentes, nove dos quais foram excluídos por não terem consulta de seguimento nos três meses subsequentes à data de início da terapêutica com ARGLP1 e quatro casos por registos clínicos insuficientes. Dos 44 doentes estudados, 63,6% eram do sexo feminino, a idade média foi de 60,5 anos e a duração média

da DM de 15,4 anos. À data de início da terapêutica com ARGLP1 (tempo zero – T0) a grande maioria dos doentes apresentava comorbilidades (Quadro I), sendo que 90,9% apresentava dislipidemia e 88,6% tinha HTA.⁹⁻¹⁸

Da amostra analisada, 84,1% dos doentes estavam medicados com ADO e a insulina estava presente em cerca de dois terços da amostra. A proporção de doentes da amostra medicados com insulina e ADO foi de 50%. Todos os doentes com HTA faziam tratamento farmacológico com anti-hipertensores. Dos doentes com dislipidemia, 75% tomavam medicação anti-dislipidémica. Todos os doentes com registos biométricos tinham IMC \geq 25 kg/m², 9,1% com excesso de peso, a maioria com obesidade classe I (31,8%) e II (29,5%) e 11,4% com obesidade classe III (em 18,2% dos casos, esses dados estavam omissos, no que toca ao peso e/ou à altura).

Efeitos do tratamento com ARGLP1

Dos 44 doentes da amostra, a maioria teve consulta de seguimento após [3-8 meses] de tratamento (90,6%), 63,6% foi avaliada entre os [9-14 meses] e cerca de metade dos doentes (47,7%) foi avaliada entre os [15-24 meses] de exposição. Mais de metade dos doentes fez tratamento com liraglutide (54,6%), 38,6% com exenatide semanal e em três casos (6,8%) não foi possível saber qual o ARGLP1 utilizado. Dos que fizeram tratamento com liraglutide, 79,2% iniciaram com a dose de 1,2 mg/dia (20,8% iniciaram com 1,8 mg/dia) após a titulação a partir dos 0,6 mg/dia, sendo que aos [15-24 meses] de tratamento a maioria estava a fazer 1,8 mg/dia (79,2%). Dos doentes tratados com exenatide, todos iniciaram tratamento com a dose de 2 mg/semana.

Neste trabalho foi possível objetivar melhoria significativa do controlo glicémico nos doentes da

amostra ao longo do tempo. O valor de HbA1C diminuiu em média $0,52 \pm 1,29\%$ após [3-8 meses] de tratamento (p 0,034, IC 95%) e $0,79 \pm 1,24\%$ ao fim de [9-14 meses] (p 0,003, IC 95%) (Figura 1). Contudo, ao longo do tempo a maioria dos doentes manteve a terapêutica com ADO concomitante, sendo que em apenas um dos casos analisados em cada período de tempo foi possível diminuir a dose ou o número dos ADO. De forma equivalente, não se observou variação estatisticamente significativa da dose total diária de insulina ao longo do estudo (Figura 1).

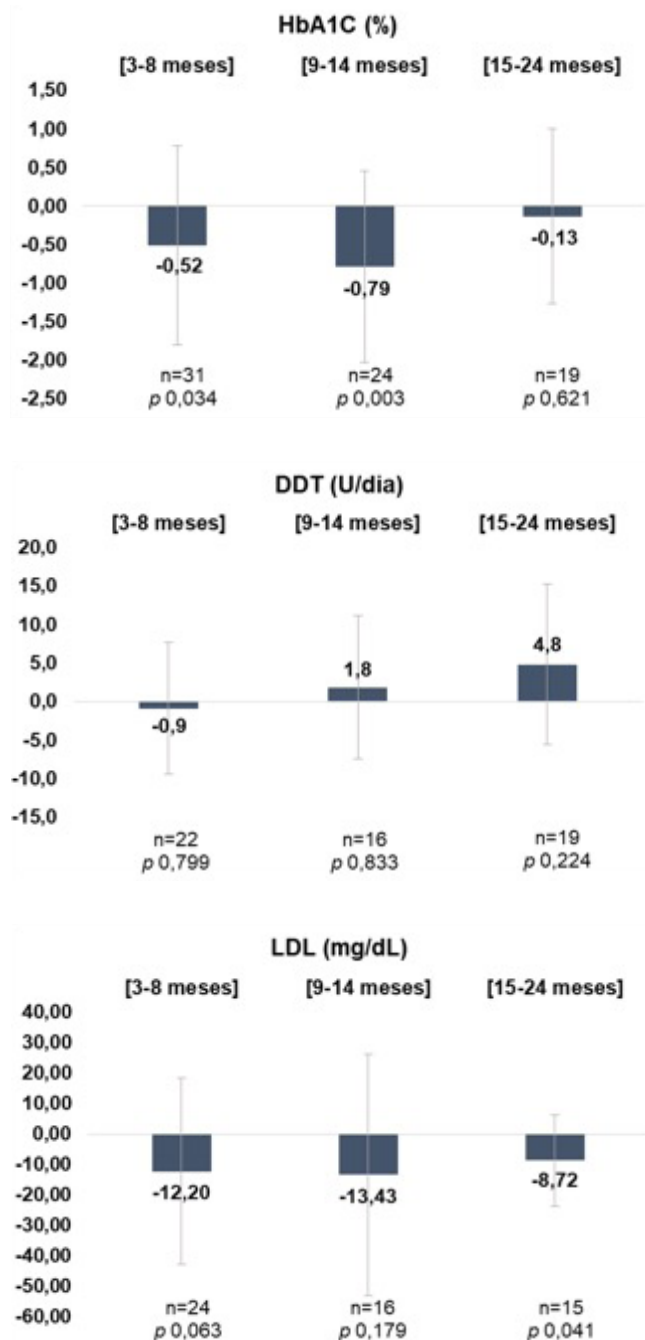


Figura 1. Variação da hemoglobina glicada (HbA1C, %), da dose diária total de insulina (DDT, U/dia) e dos valores de *low density lipoprotein* sanguíneos (LDL, mg/dL) nos três intervalos de tempo de exposição aos ARGLP1 relativamente ao momento T0.
Legenda: ARGLP1 - agonista do recetor do *glucagon-like peptide* 1.

A redução dos níveis de LDL foi estatisticamente significativa aos [15-24 meses] de tratamento ($8,72 \pm 15,02$ mg/dL, p 0,041, IC 95%) (Figura 1). Em apenas um dos casos foi otimizado o tratamento da dislipidemia com medidas farmacológicas (ou seja, adicionando, substituindo ou aumentando a dose do fármaco), sendo que tal ocorreu aos [9-14 meses] de tratamento. Neste trabalho, não foi demonstrada variação estatisticamente significativa no colesterol HDL ou dos triglicérides.

Relativamente aos valores da tensão arterial (TA), foi objetivada redução da TA sistólica de $7,6 \pm 15,7$ mmHg após [3-8 meses] de tratamento (p 0,027, IC 95%) e $11,4 \pm 20,3$ mmHg após [15-24 meses] (p 0,094, IC 95%). A redução da TA diastólica aos [3-8 meses] de exposição foi de $5,1 \pm 12,3$ mmHg (p 0,054, IC 95%) (Figura 2). Ao longo do estudo, não foi necessário otimizar o controlo da TA com medidas farmacológicas na grande maioria dos casos (93,2%).

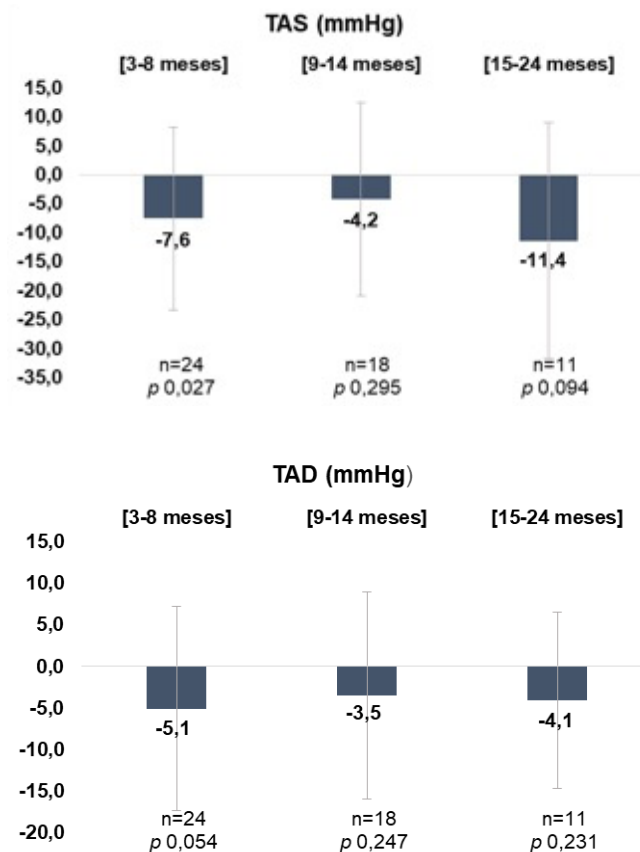


Figura 2. Variação da tensão arterial sistólica (TAS) e diastólica (TAD) em mmHg nos três intervalos de tempo de exposição aos ARGLP1 relativamente ao momento T0.

Legenda: ARGLP1 - agonista do recetor do *glucagon-like peptide* 1.

No que diz respeito ao peso médio corporal objetivou-se redução significativa ($p < 0,001$, IC 95%) de $4,65 \pm 4,75$ kg após [15-24 meses] de tratamento (cerca de 5% do peso inicial), sendo que essa diminuição ocorreu essencialmente entre o [3º-8º mês] de tratamento, sem se terem registado grandes

alterações nos restantes intervalos de tempo estudados (Figura 3).

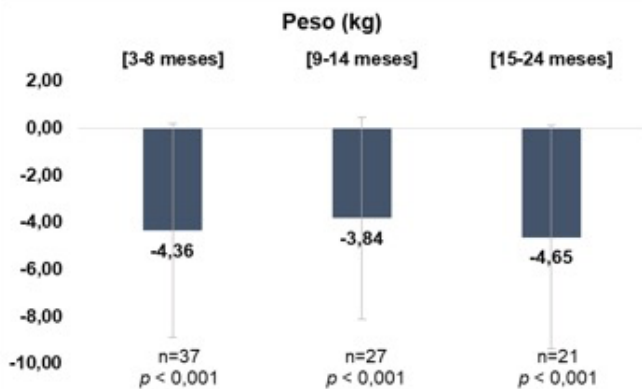


Figura 3. Variação ponderal (kg) nos três intervalos de tempo de exposição aos ARGLP1 relativamente ao momento T0.

Legenda: ARGLP1 - agonista do recetor do *glucagon-like peptide 1*.

Por último, os efeitos adversos foram registados em 20,5% dos casos, destacando-se os efeitos gastrointestinais (15,9%), um caso de erupção cutânea generalizada e um caso não especificado. Em todo o estudo não foram reportados eventos de hipoglicemia associados ao tratamento com ARGLP1. Dos 44 doentes da amostra, 25% suspenderam o tratamento por várias causas: 11,3% pelos efeitos adversos, um caso por fraca adesão ao tratamento, outro por motivo distinto (cirurgia por neoplasia maligna com intercorrências) e 9,1% por motivos omissos.

DISCUSSÃO

Os resultados obtidos neste trabalho vão ao encontro dos estudos já publicados, quanto aos efeitos dos ARGLP1 na melhoria do controlo metabólico, perfil tensional e na redução ponderal. Além disso, refletem a evolução de doentes com DM tratados com ARGLP1 em contexto real num hospital central em Portugal.

À semelhança do que foi demonstrado noutros estudos, verificou-se melhoria do controlo glicémico nos doentes que iniciaram tratamento com ARGLP1, neste caso, com redução da HbA1C em aproximadamente 0,8% ao fim de [9-14 meses]. De um modo geral, todos os ARGLP1 são mais eficazes do que outros antidiabéticos no controlo da glicemia, quer em monoterapia ou em associação com um ou mais ADO ou insulina.^{5,19} A meta-análise realizada por *Shyangdan* e colaboradores, baseada em 17 ensaios clínicos controlados e randomizados, comparou os ARGLP1 com placebo ou outro fármaco em pacientes com DM tratados com um ou dois ADO (metformina e/ou sulfonilureias). Em comparação com o placebo, todos os ARGLP1 reduziram a HbA1C em 1%.²⁰ A maioria destes ensaios teve a duração de 8 a 30 semanas. Uma revisão sistemática baseada em 124 estudos de vida real com o liraglutide em doentes com DM demonstrou

redução da HbA1C de 0,9% a 2,2% ao fim de seis meses de tratamento.²¹ No presente trabalho, a menor efetividade no controlo glicémico verificada aos 24 meses de exposição terá relação provável com a natureza progressiva da doença, menor cumprimento terapêutico destes antidiabéticos injetáveis ou com o subtratamento com outros antidiabéticos. O tratamento com ARGLP1 não permitiu diminuir a dose e o número de ADO concomitantes ou reduzir a dose total diária de insulina. Se por um lado estas observações podem estar relacionadas com o carácter progressivo da DM, essa conclusão deve ser encarada com precaução, dado que, para além das limitações do estudo já referidas, há a considerar a amostragem de conveniência e o reduzido número de pacientes avaliados. Vários trabalhos publicados têm demonstrado que os ARGLP1 otimizam o controlo metabólico em doentes sob insulino-terapia, mas desconhece-se a tendência destes fármacos para reduzir a dose diária total de insulina.^{22,23} Serão necessárias investigações adicionais para avaliar a otimização do tratamento da DM a longo prazo em doentes tratados com ARGLP1.

Embora estejam descritos efeitos benéficos dos ARGLP1 no sistema cardiovascular, designadamente no controlo da tensão arterial, na melhoria do perfil lipídico e da aterosclerose, desconhecem-se os mecanismos de ação responsáveis, tendo sido sugerido estarem parcialmente associados à redução ponderal durante o tratamento.²⁴⁻²⁶ Globalmente, foi demonstrado que os ARGLP1 diminuem os níveis de colesterol total, do colesterol LDL e dos triglicéridos.²⁶⁻²⁸ Neste trabalho, apesar de não se ter verificado melhoria dos perfis de colesterol total, HDL ou triglicéridos, o valor de LDL inicial médio (94,2 mg/dL) reduziu em 8,7 mg/dL ao fim de [15-24 meses] de tratamento. Este resultado é comparável com a redução reportada noutros estudos avaliando os efeitos do liraglutide (isoladamente ou em associação com um ou mais ADO ou com a insulina), entre as 26 e 104 semanas, que foi desde -8,89 a -7,73 mg/dL.^{19,27-34} Não será de esperar que a melhoria dos parâmetros lipídicos esteja relacionada com a otimização terapêutica com anti-dislipidémicos, dado que, durante o estudo, isso aconteceu apenas com um doente.

As reduções na TA sistólica de $7,6 \pm 15,7$ mmHg e na TA diastólica de $5,1 \pm 12,3$ mmHg após [3-8] meses de tratamento, esta última estatisticamente não significativa (p 0,054, IC 95%), foram equivalentes ou superiores às reportadas nos estudos já mencionados com o liraglutide (-6,70 a -2,10 mmHg)²⁷⁻³⁴ e com o exenatide (-6,20 a -1,30 mmHg).^{19,35-38}

De um modo geral, os ARGLP1 são eficazes na redução de peso tanto em monoterapia como em associação com um ou mais ADO ou insulina.²⁶⁻⁴⁸ Pensa-se que os efeitos dos ARGLP1 na perda ponderal se devam ao atraso no esvaziamento gástrico e

à sua ação no sistema nervoso central, promovendo a saciedade.²⁵ Neste trabalho, a redução ponderal verificada ao fim de [15-24 meses] de tratamento foi de 4,65 kg (cerca de 5% do peso inicial), sendo que essa diminuição ocorreu essencialmente entre o [3^o-8^o mês]. Esta redução foi superior à observada no estudo LEADER que evidenciou perda de 2,3 kg com liraglutide ao fim de 3,8 anos em doentes com DM mal controlada. Contudo, o estudo não refere a evolução ponderal ao longo destes anos.⁴⁹ A perda ponderal avaliada nos estudos de vida real com liraglutide em doentes com DM foi de 1,30 a 8,65 kg.²¹

Relativamente aos efeitos laterais, 25% dos doentes suspenderam o tratamento. De notar que este valor poderá estar subestimado, atendendo às limitações inerentes à amostragem de conveniência que incluiu todos os doentes tratados com ARGLP1 observados durante um período de sinalização. Sendo assim, poderão ter sido excluídos doentes que compareceram à consulta durante este período, que tenham sido anteriormente tratados com ARGLP1 e que tenham suspenso a terapêutica por efeitos adversos não tolerados. A maioria dos efeitos adversos registados foram de natureza gastrointestinal, ocorrendo em 15,9% dos casos, valor muito superior aos reportados noutros estudos, como o estudo LEADER que reporta frequências de 1,6%, 0,7% e 0,6% para náuseas, vômitos e diarreia, respetivamente.⁴⁹⁻⁵² De facto, a frequência dos efeitos adversos varia consoante o ARGLP1, a dose utilizada e a terapêutica concomitante, pelo que vários trabalhos apresentam resultados díspares neste contexto.^{27,34-48}

Neste trabalho não foram registados casos de hipoglicemia. Dado o seu mecanismo de ação dependente da concentração de glicose no sangue, os ARGLP1 raramente se associam a eventos de hipoglicemia, e, quando acontecem, ocorrem em doentes com terapêuticas hipoglicemiantes concomitantes. Estudos em contexto real de consulta reportaram taxas máximas de hipoglicemias ligeiras de 4,4%.^{50,53-57}

Apesar das limitações da atual investigação que se prendem com a natureza retrospectiva e observacional aliada a amostragem de conveniência e reduzido número de doentes avaliados, foi possível corroborar os resultados de outros trabalhos publicados que demonstram o efeito significativo dos ARGLP1, designadamente no controlo metabólico e no peso, nos primeiros anos de tratamento da DM, quando se esgotaram os efeitos benéficos das medidas não farmacológicas preconizadas na consulta de nutrição.

CONCLUSÃO

A utilidade clínica dos ARGLP1 no tratamento da DM tem sido verificada de forma sustentada nos vários estudos já publicados, sendo que este, realizado em Portugal, não é exceção.⁴⁰⁻⁴⁷

Neste trabalho foi demonstrada redução significativa do valor da HbA1C em $0,79 \pm 1,24\%$ ao fim de [9-14 meses] de tratamento, para além de redução do peso em cerca de 5% do peso inicial após [3-8 meses], variação essa que se manteve até aos [15-24 meses]. Foi também possível objetivar diminuição dos valores da TA sistólica de $7,6 \pm 15,7$ mmHg aos [3-8 meses] de tratamento. No que diz respeito aos valores de LDL obteve-se redução de $8,72 \pm 15,02$ mg/dL ao fim de [15-24 meses].

Este estudo português vem corroborar os resultados de outros artigos publicados que demonstram o efeito significativo dos ARGLP1 nos primeiros anos de tratamento da DM. Contudo, serão necessários estudos de maior duração para comprovar os efeitos a longo prazo destes fármacos no controlo metabólico e no IMC dos doentes com DM.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1- Observatório Nacional da Diabetes. Diabetes: Factos e Números. O ano de 2015. O relatório anual do Observatório Nacional da Diabetes. Lisboa: Sociedade Portuguesa de Diabetologia; 2015.
- 2- Direção-Geral de Saúde. Abordagem Terapêutica Farmacológica na Diabetes Mellitus Tipo 2 no Adulto. Norma nº 052/2011 de 27/12/2011, atualizada a 27/04/2015.
- 3- Duarte R, Melo M, Silva-Nunes J. Recomendações Nacionais da SPD para o Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2 - Proposta de Atualização (adaptação do recente "Update" 2015 da Declaração de Posição Conjunta ADA/EASD). *Rev Port Diabetes*. 2015;10:40-8.
- 4- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018;41(12):2669-701.
- 5- Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. AACE/ACE comprehensive diabetes management algorithm 2015. *Endocr Pract*. 2015;21:438-47.
- 6- Dungan K, DeSantis A. *Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes mellitus*. UpToDate. Atualizado a 30/01/2018.
- 7- Lee YS, Jun HS. Anti-diabetic actions of *glucagon-like peptide-1* on pancreatic beta-cells. *Metabolism*. 2014;63(1):9-19.
- 8- Visbøll T, Krarup T, Deacon CF, Madsbad S, Holst JJ. Reduced postprandial concentrations of intact biologically active *glucagon-like peptide 1* in type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2001;50:609-13.
- 9- Direção-Geral de Saúde. Diagnóstico e classificação da Diabetes mellitus. Norma nº002/2011 de 14/01/2011.
- 10- Direção-Geral de Saúde. Hipertensão arterial: Definição e classificação. Norma nº 020/2011 de 28/11/2011, atualizada a 19/03/2013.
- 11- Direção-Geral de Saúde. Abordagem terapêutica das dislipidemias no adulto. Norma nº019/2011 de 28/09/2011, atualizada a 11/05/2017.
- 12- Solomon SD, Chew E, Duh EJ, Sobrin L, Sun JK, VanderBeek BL, et al. 2017 Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40:412-418.
- 13- Direção-Geral de Saúde. Prevenção e avaliação da nefropatia diabética. Norma nº 005/2011 de 31/01/2011.
- 14- Direção-Geral de Saúde. Organização de cuidados, prevenção e tratamento do Pé Diabético. Norma nº 003/2011 de 21/01/2011.
- 15- Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Peripheral Vascular Disease, and Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:2064-2089.
- 16- Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciere-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force

- for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77.
- 17- Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC. *Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC)*. *Eur Heart J*. 2016;37(3):267-315.
- 18- Aboyans V, Ricco JB, Bartelink ML, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC *Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries*. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO). The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018;39(9):763-816.
- 19- Carvalho D, Silva-Nunes J, Raposo JF, Medina JL, Jácome-de-Castro J, Carrilho F. Agonistas dos Receptores do GLP-1 no Tratamento da Diabetes Tipo 2. *Rev Port Diabetes*. 2016;11(4):154-66.
- 20- Shyangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A. *Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;10:CD006423.
- 21- Buse JB, Vilsbøll T, Thurman J, Blevins TC, Langbakke IH, Böttcher SG, et al. NN9068-3912 (DUAL-II) Trial Investigators Contribution of liraglutide in the fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira). *Diabetes Care*. 2014;37(11):2926-33.
- 22- Lingvay I, Pérez Manghi F, García-Hernández P, Norwood P, Lehmann L, Tarp-Johansen MJ, et al. JB. DUAL V Investigators Effect of Insulin Glargine Up-titration vs Insulin Degludec/Liraglutide on Glycated Hemoglobin Levels in Patients With Uncontrolled Type 2 Diabetes: The DUAL V Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(9):898-907.
- 23- Montanya E. A comparison of currently available GLP-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13:1451-67.
- 24- Seufert J, Gallwitz B. The extra-pancreatic effects of GLP-1 receptor agonists: a focus on the cardiovascular, gastrointestinal and central nervous systems. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16:673-88.
- 25- Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, Northrup J, Cao D, Taylor K, et al. Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomised trial. *Lancet*. 2010;375:2234-43.
- 26- Ahmann A, Rodbard HW, Rosenstock J, Lahtela JT, de Loreda L, Tornøe K, et al. Efficacy and safety of liraglutide versus placebo added to basal insulin analogues (with or without metformin) in patients with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:1056-64.
- 27- D'Alessio D, Haring HU, Charbonnel B, de Pablos-Velasco P, Candelas C, Dain MP, et al. Comparison of insulin glargine and liraglutide added to oral agents in patients with poorly controlled type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:170-8.
- 28- Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA, Rodriguez-Pattzi H, Olvera-Alvarez I, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet*. 2009;373:473-81.
- 29- Marre M, Shaw J, Brandle M, Bebakar WM, Kamaruddin NA, Strand J, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med*. 2009;26:268-78.
- 30- Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH, et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care*. 2009;32:84-90.
- 31- Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2009;52:2046-55.
- 32- Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P, et al. Efficacy and safety of the human *glucagon-like peptide-1* analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care*. 2009;32:1224-30.
- 33- de Wit HM, Vervoort GM, Jansen HJ, de Galan BE, Tack CJ. Durable efficacy of liraglutide in patients with type 2 diabetes and pronounced insulin-associated weight gain: 52-week results from the Effect of Liraglutide on insulin-associated weight gain in patients with Type 2 diabetes' (ELEGANT) randomized controlled trial. *J Intern Med*. 2016;279:283-92.
- 34- Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, Northrup J, Cao D, Taylor K, et al. Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomised trial. *Lancet*. 2010;375:2234-43.
- 35- Grimm M, Han J, Weaver C, Griffin P, Schulteis CT, Dong H, et al. Efficacy, safety, and tolerability of exenatide once weekly in patients with type 2 diabetes mellitus: an integrated analysis of the DURATION trials. *Postgrad Med*. 2013;125:47-57.
- 36- Russell-Jones D, Cuddihy RM, Hanefeld M, Kumar A, Gonzalez JG, Chan M, et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus metformin, pioglitazone, and sitagliptin used as monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes (DURATION-4): a 26-week double-blind study. *Diabetes Care*. 2012;35:252-8.
- 37- Buse JB, Drucker DJ, Taylor KL, Kim T, Walsh B, Hu H, et al. DURATION-1: exenatide once weekly produces sustained glycemic control and weight loss over 52 weeks. *Diabetes Care*. 2010;33:1255-61.
- 38- Wysham CH, MacConell LA, Maggs DG, Zhou M, Griffin PS, Trautmann ME. Five-year efficacy and safety data of exenatide once weekly: long-term results from the DURATION-1 randomized clinical trial. *Mayo Clin Proc*. 2015;90:356-65.
- 39- Bergenstal RM, Wysham C, Macconell L, Malloy J, Walsh B, Yan P, et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial. *Lancet*. 2010;376:431-9.
- 40- Diamant M, Van Gaal L, Guerci B, Stranks S, Han J, Malloy J, et al. Exenatide once weekly versus insulin glargine for type 2 diabetes (DURATION-3): 3-year results of an open-label randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:464-73.
- 41- Russell-Jones D, Cuddihy RM, Hanefeld M, Kumar A, Gonzalez JG, Chan M, et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus metformin, pioglitazone, and sitagliptin used as monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes (DURATION-4): a 26-week double-blind study. *Diabetes Care*. 2012;35:252-8.
- 42- Garcia-Hernandez P, Arechavaleta-Granell Mdel R, Yamamoto J, Falahati A, Gonzalez-Galvez G. Liraglutide and glimepiride on glycaemic control in type 2 diabetes in the Mexican cohort (LEAD 3). *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2010;48:543-8.
- 43- Zang L, Liu Y, Geng J, Luo Y, Bian F, Lv X, et al. Efficacy and safety of liraglutide versus sitagliptin, both in combination with metformin, in Chinese patients with type 2 diabetes: a 26-week, open-label, randomised, active comparator clinical trial. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(8):803-11.
- 44- Marre M, Shaw J, Brandle M, Bebakar WM, Kamaruddin NA, Strand J, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med*. 2009;26:268-78.
- 45- Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH, et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care*. 2009;32:84-90.
- 46- Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2009;52:2046-55.
- 47- Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P, et al. Efficacy and safety of the human *glucagon-like peptide-1* analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care*. 2009;32:1224-30.
- 48- Gautier JF, Martinez L, Penforis A, Eschwege E, Charpentier G, Huret B, et al. Effectiveness and Persistence with Liraglutide Among Patients with Type 2 Diabetes in Routine Clinical Practice - EVIDENCE: A Prospective, 2-Year Follow-Up, Observational, Post-Marketing Study. *Adv Ther*. 2015;32:838-53.
- 49- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-22.
- 50- Mulligan CM, Harper R, Harding J, McIlwaine W, Petrukevitch A, McLaughlin DM. A retrospective audit of type 2 diabetes patients prescribed liraglutide in real-life clinical practice. *Diabetes Ther*. 2013;4:147-51.
- 51- Kaur P, Mishra SK, Mithal A, Saxena M, Makkar A, Sharma P. Clinical experience with Liraglutide in 196 patients with type 2 diabetes from a tertiary care center in India. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014;18:77-82.

- 52- Lapolla A, Frison V, Bettio M, Dal Pos M, Rocchini P, Panebianco G, *et al.* Correlation between baseline characteristics and clinical *outcomes* in a large population of diabetes patients treated with liraglutide in a real-world setting in Italy. *Clin Ther.* 2015;37:574-84.
- 53- Thayer S, Wei W, Buysman E, Brekke L, Crown W, Grabner M, *et al.* The INITIATOR study: pilot data on real-world clinical and economic *outcomes* in US patients with type 2 diabetes initiating injectable therapy. *Adv Ther.* 2013; 30:1128-40.
- 54- Heymann A, Maor Y, Goldstein I, Todorova L, Schertz-Sternberg P, Karasik A. Efficacy of liraglutide in a real-life cohort. *Diabetes Ther.* 2014;5:193-206.
- 55- Fadini GP, Simioni N, Frison V, Dal Pos M, Bettio M, Rocchini P, *et al.* Independent glucose and weight-reducing effects of Liraglutide in a real-world population of type 2 diabetic outpatients. *Acta Diabetol.* 2013;50:943-9.
- 56- Chiefari E, Capula C, Vero A, Oliverio R, Puccio L, Liguori R, *et al.* Add-On Treatment with Liraglutide Improves Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes on Metformin Therapy. *Diabetes Technol Ther.* 2015;17:468-74.
- 57- Ostawal A, Mocevic E, Kragh N, Xu W. Clinical Effectiveness of Liraglutide in Type 2 Diabetes Treatment in the Real-World Setting: A Systematic Literature Review. *Diabetes Ther.* 2016;7(3):411-38.

CONFLITOS DE INTERESSE:

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

CORRESPONDÊNCIA:

Joana Barbosa Henriques e Queiroz Machado
joanaqmachado@gmail.com

RECEBIDO: 15 de julho de 2019 | ACEITE: 27 de abril de 2020



**ASSOCIAÇÃO
DE INTERNOS DE
MEDICINA GERAL
E FAMILIAR**

zona norte

SEDE AIMGF ZONA NORTE

Rua Prof. Álvaro Rodrigues, 49, 4100-040 Porto