

editorial »

Sucesso,  
depois do trabalho

artigo de opinião »

Humanizar a Medicina...  
Uma virtude ou uma necessidade?

investigação »

Como são os pais das  
crianças obesas?

Prevalência de ansiedade  
e depressão nas pessoas com DPOC

relato de caso »

Um caso de HBP  
- do princípio ao fim

Língua pilosa negra

Câimbra do escrivão:  
a propósito de um caso clínico

A obesidade como geradora de doença:  
o impacto da entrevista motivacional

Uma causa incomum de enteropatia

Clozapina e isquemia intestinal:  
relato de caso e medidas preventiva

melhoria da qualidade »

Avaliação da qualidade do  
seguimento da população com  
doença pulmonar obstrutiva  
crónica de uma unidade  
de saúde familiar

revisão baseada na evidência »

Uso de probióticos no tratamento da  
dermatite atópica na idade pediátrica

Anti-histamínico no tratamento da  
constipação em idade pediátrica:  
uma revisão da literatura

N-3 Pufas e défice cognitivo ligeiro  
- qual a evidência da suplementação  
em idosos?

A desmopressina no tratamento da  
noctúria em homens com sintomas do  
trato urinário inferior relacionados  
com hiperplasia benigna da próstata

Suplementação com ómega-3  
na redução dos sintomas  
depressivos:  
qual a evidência?

# Os IDPP4 Não são todos iguais<sup>1</sup> 11 anos de confiança

A tratar os doentes com diabetes tipo 2 com um bom perfil de **eficácia e segurança**

**Janumet**  
(sitagliptina/metformina, MSD)

**1 x dia Januvia**  
(sitagliptina, MSD)



**MSD**

INVENTING FOR LIFE

**1. Deacon, CF, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes: comparison, efficacy and safety. Expert Opin Pharmacother. 2013; 4(15):2047-2058 | Medicamento:** Januvia comprimidos revestidos por película contém 25mg, 50mg ou 100mg de sitagliptina. Indicações terapêuticas: Em doentes adultos com diabetes mellitus tipo 2 (DM2), para melhorar o controlo da glicémia em: monoterapia se não controlados por dieta e exercício físico e com contra-indicação ou intolerância à metformina. Em associação com: metformina, sulfonilureia (SU), agonista PPAR $\gamma$ , metformina+SU, metformina+agonista PPAR $\gamma$ , insulina (com ou sem metformina), quando dieta e exercício associado a estes fármacos não proporcionam um controlo adequado da glicémia. Posologia e modo de administração: 100mg se TFG  $\geq$ 45ml/min; uma vez ao dia; via oral com ou s/ alimentos; quando associado a SU ou insulina deve ponderar-se reduzir a dose destes para reduzir o risco de hipoglicémia. Populações Especiais-Compromisso Renal: em doentes com função renal normal ou com compromisso renal (CR) ligeiro (TFG  $\geq$ 45ml/min) não é necessário ajuste de dose; em doentes com CR moderado (TFG 44-30ml/min) a dose de Sitagliptina deverá ser 50mg uma vez ao dia; em doentes com CR grave (TFG  $<$ 30ml/min) ou com Doença Renal Terminal sob Diálise a dose de Sitagliptina deverá ser 25mg uma vez ao dia independentemente do momento da diálise. Contra-indicações: Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes. Advertência e precauções: Não usar em doentes com DM tipo 1; cetoacidose diabética;  $<$ 18 anos. Quando associado a uma SU ou insulina, observou-se um aumento da incidência de hipoglicémia vs placebo. São recomendadas doses mais baixas (25 e 50mg/dia) em doentes com insuficiência renal moderada a grave e doentes dialisados. Interações medicamentosas: Dados clínicos sugerem que é baixo o risco de interações clinicamente significativas. Efeitos indesejáveis frequentes: hipoglicémia e cefaleias. Reações adversas observadas com maior frequência em estudos de associação de sitagliptina com outros antidiabéticos: hipoglicémia (muito frequente com associação de SU e metformina), gripe (frequente com insulina), náuseas e vômitos (frequente com metformina), flatulência (frequente com metformina ou pioglitazona), obstipação (frequente com a associação de SU e metformina), edema periférico (frequente com pioglitazona ou com a associação de pioglitazona e metformina), sonolência e diarreia (pouco frequente com a metformina), e boca seca (pouco frequente com insulina, com ou sem metformina). Reações de hipersensibilidade grave notificadas na pós-comercialização anafilaxia, angioedema, e situações cutâneas exfoliativas incluindo síndrome de Stevens-Johnson. Tem havido notificações de penfigóide bolhoso em doentes a tomar inibidores da DPP-4 incluindo sitagliptina. Estudo de segurança Cardiovascular TECOS: a incidência global de acontecimentos adversos graves em doentes a receber sitagliptina foi idêntica à dos doentes a receber placebo. Titular de AIM: Merck Sharp & Dohme B.V. Data da Revisão do texto: 08/2018. Medicamento sujeito a receita médica. Regime de comparticipação: 90% RG e 95% RE. Para mais informações deverá contactar o Titular de AIM ou o seu representante local, Merck Sharp & Dohme, Lda. **Medicamento:** Janumet 50mg/1000mg e Janumet 50mg/850mg comprimidos revestidos por película contém 50 mg de sitagliptina e, respetivamente, 1.000 mg e 850 mg de cloridrato de metformina. **Indicações terapêuticas:** Doentes com Diabetes Mellitus tipo 2, como adjuvante da dieta+exercício físico para melhorar o controlo da glicémia nos doentes em que a dose máxima tolerada de metformina em monoterapia não é adequada; doentes já tratados com associação de sitagliptina e metformina; em associação com uma sulfonilureia (SU) ou agonista PPAR $\gamma$  ou Insulina como adjuvante da dieta e do exercício nos doentes em que a dose máxima tolerada das SU ou agonista PPAR $\gamma$  ou dose estável de insulina não proporciona o controlo adequado. **Posologia e modo de administração:** Deve ser administrado duas vezes por dia, às refeições. A dose diária máxima de sitagliptina é de 50 mg em caso de TFG entre 30-44 ml/min e de 25 mg para TFG  $<$ 30 ml/min. A dose diária máxima de metformina é de 1000 mg em caso de TFG entre 30-44 ml/min estando contra-indicada se TFG  $<$ 30 ml/min. Assim, No caso de taxa de filtração glomerular (TFG) entre 30-44 ml/min poderá ser administrado um comprimido uma vez por dia, à refeição. Caso não esteja disponível uma dosagem adequada de Janumet, devem utilizar-se os componentes individuais em separado em vez da combinação de dose fixa. **Contra-indicações:** hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer dos excipientes; cetoacidose diabética (CAD); pré-coma diabético; compromisso renal grave (TFG  $<$ 30 ml/min); situações agudas com potencial de alterar a função renal; doença passível de causar hipoxia tecidular; compromisso hepático; intoxicação alcoólica aguda; alcoolismo; gravidez; amamentação. **Advertências e precauções:** Não deve ser usado: doentes com DM tipo 1; tratamento da CAD. A utilização de inibidores da DPP4 tem sido associada com o desenvolvimento de pancreatite aguda pelo que deve ser usado com precaução em doentes com história, ser suspenso e não ser reiniciado se ocorrer pancreatite. Risco de acidose láctica; função renal deve ser monitorizada. Risco hipoglicémia em doentes tratados com SU ou insulina: ponderar a redução da dose destes. Suspender e só reiniciar após reavaliação no caso de cirurgia, administração de contraste e.v. e clínica sugestiva de CAD ou acidose láctica. **Interações Medicamentosas:** com metformina: fármacos catiónicos (p.ex. cimetidina), glucocorticóides, agonistas beta 2, diuréticos, IECA's, álcool, meios de contraste e.v. Sitagliptina: é baixo o risco de interações clinicamente significativas. **Efeitos Indesejáveis frequentes:** hipoglicémia, náuseas, flatulência, vômitos. Reações adversas observadas mais frequentemente em estudos de associação de sitagliptina e metformina com outros antidiabéticos: hipoglicémia (muito frequente com SU ou insulina), obstipação (frequente com SU), edema periférico (frequente com pioglitazona) e cefaleia e boca seca (pouco frequente com insulina). Reações de hipersensibilidade graves em doentes tratados com sitagliptina, notificadas na pós-comercialização: anafilaxia, angioedema, e situações cutâneas exfoliativas incluindo síndrome de Stevens-Johnson. Tem havido notificações de penfigóide bolhoso em doentes a tomar inibidores da DPP-4 incluindo sitagliptina **Estudo de segurança Cardiovascular TECOS: a incidência global de acontecimentos adversos graves em doentes a receber sitagliptina foi idêntica à dos doentes a receber placebo. Titular de AIM:** Merck Sharp & Dohme B.V. **Data da Revisão do texto:** 06/2018. **Medicamento sujeito a receita médica. Regime de comparticipação:** 90% RG e 95% RE. **Para mais informações deverá contactar o Titular de AIM ou o seu representante local,** Merck Sharp & Dohme, Lda. | Merck Sharp & Dohme, Lda. | www.msd.pt | Tel.: 214 465 700 | Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama, 19, Porto Salvo – 2270-192 Paço de Arcos | NIPC 500 191 360 | Copyright © 2019, Merck Sharp & Dohme Corp., uma subsidiária de Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, EUA. Todos os direitos reservados. PT-DSM-00008 04/2019

# Ficha Técnica

ISSN 2184-2493

## CORPO EDITORIAL

### EDITORES-CHEFE:

Dr. Jaime Oliveira  
Dra. Rosana Pereira Dias

### EDITORES-ADJUNTOS:

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

### EDITORES:

Dra. Catarina Calheno Rebelo  
Dr. Diogo Beirão  
Dra. Francisca Andrade  
Dra. Helena Fonseca  
Dr. Hugo Silva Almeida  
Dra. Inês Dias Almeida  
Dra. Isabel Ralha de Abreu  
Dra. Joana C. Paiva  
Dra. Joana Calejo  
Dra. Leonor Luz Duarte  
Dr. Luís Filipe Gonçalves  
Dra. Marta Amaral  
Dr. Miguel Arede Maciel  
Dr. Pedro Castro

### DESIGN E GRAFISMO:

LCD design  
info@lccddesign.pt

### PERIODICIDADE:

Semestral

### NORMAS DE PUBLICAÇÃO:

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

### REVISTA INDEXADA:

**Index**  
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

SUCESSO, DEPOIS DO TRABALHO

Luís Filipe Gonçalves

### 6 ARTIGO DE OPINIÃO

HUMANIZAR A MEDICINA...

UMA VIRTUDE OU UMA NECESSIDADE?

Joana Silva Monteiro

### 10 REVISÃO BASEADA NA EVIDÊNCIA

USO DE PROBIÓTICOS NO TRATAMENTO DA DERMATITE ATÓPICA NA IDADE PEDIÁTRICA

Sofia Melo, Sara Fernandes, Bruno Melo, Joana Barbosa

### 16 REVISÃO BASEADA NA EVIDÊNCIA

ANTI-HISTAMÍNICO NO TRATAMENTO DA CONSTIPAÇÃO EM IDADE PEDIÁTRICA: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Miguel Monte, Mariana Novais

### 22 REVISÃO BASEADA NA EVIDÊNCIA

N-3 PUFAS E DÉFICE COGNITIVO LIGEIRO - QUAL A EVIDÊNCIA DA SUPLEMENTAÇÃO EM IDOSOS?

Maria de Freitas Domingues, Daniela Duarte Silva, Ana Isabel Morais, Mónica Silveira

### 27 REVISÃO BASEADA NA EVIDÊNCIA

A DESMOPRESSINA NO TRATAMENTO DA NOCTÚRIA EM HOMENS COM SINTOMAS DO TRATO URINÁRIO INFERIOR RELACIONADOS COM HIPERPLASIA BENIGNA DA PRÓSTATA

Nuno Teles Pinto, Ana Cláudia Almeida, Hélder Sousa

### 34 REVISÃO BASEADA NA EVIDÊNCIA

SUPLEMENTAÇÃO COM ÓMEGA-3 NA REDUÇÃO DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS: QUAL A EVIDÊNCIA?

Catarina Rocha Vieira, Cátia Palha, Marisa Barros, Pedro M. Castro, Cátia Lírio

### 44 RELATO DE CASO

UM CASO DE HBP - DO PRINCÍPIO AO FIM

Diana André, Bruno Vaz

### 49 RELATO DE CASO

LÍNGUA PILOSA NEGRA

Carina Vaz de Freitas, Joana Pinto Moreira, Sabrina Pedone

### 51 RELATO DE CASO

CÂMBRA DO ESCRIVÃO: A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

Susana Ferraz, Jones Fonseca

### 54 RELATO DE CASO

A OBESIDADE COMO GERADORA DE DOENÇA: O IMPACTO DA ENTREVISTA MOTIVACIONAL

Raquel Cerqueira Gomes, Alfredo Couto

### 59 RELATO DE CASO

UMA CAUSA INCOMUM DE ENTEROPATIA

Catarina Macedo, Rita Pinheiro

### 62 RELATO DE CASO

CLOZAPINA E ISQUEMIA INTESTINAL: RELATO DE CASO E MEDIDAS PREVENTIVA

Sandra Rodrigues Carneiro, Nivaldo Marins, Daniela Medeiros Coelho

### 65 INVESTIGAÇÃO

COMO SÃO OS PAIS DAS CRIANÇAS OBESAS?

Ana Luísa Pires, Ana Carolina Araújo, Ana Rita Reis, Flávia Soares, Juliana Castro, Sara Silva

### 71 INVESTIGAÇÃO

PREVALÊNCIA DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO NAS PESSOAS COM DPOC

Maria Sampaio, Ana Menezes, Mariana Ferreira

### 77 MELHORIA DA QUALIDADE

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DO SEGUIMENTO DA POPULAÇÃO COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÓNICA DE UMA UNIDADE DE SAÚDE FAMILIAR

Joana Costa e Silva, Ana Catarina T. Rodrigues, Ana Margarida Pinho, Filipa Morais Teixeira, João Teixeira Sousa, José Pedro Águeda, Mafalda Ferreira da Silva, Maria Miguel Sá, Maria Rafaela Oliveira, Teresa Barão, Tiago Silva Leite, Nunes de Sousa

# Conselho Científico 2020

## Medicina Geral e Familiar

Dra. Ana Garrido  
Dra. Ana Margarida Carvalho  
Dra. Ana Margarida Menezes  
Dra. Camila Mota Neves  
Dra. Carla Jorge  
Dra. Catarina Nogueira  
Dra. Célia Maia  
Dra. Cristina Neves  
Dra. Filipa Matias  
Dra. Inês Teles  
Dra. Joana Mendes  
Dra. Lúcia Silva  
Dra. Liliana Teixeira  
Dr. Luís Pinho Costa  
Dra. Margarida Moreira  
Dra. Maria Angélica Nunes  
Dra. Maria João Sá  
Dra. Maria João Serra  
Dra. Maria Manuel Marques  
Dr. Nuno Saraiva  
Dr. Paulo Pires  
Dr. Pedro Couto  
Dra. Rita Eiriz  
Dra. Rosa Barreira  
Dra. Sabina Santos  
Dra. Sabrina Pedone  
Dra. Sofia Pisco  
Dra. Susana Silva Pinto  
Dra. Tatiana Clemêncio  
Dra. Telma Lopes  
Dra. Rita Luz

## Cardiologia

Dr. Henrique Guedes  
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

Dra. Rafaela Veríssimo  
Dr. Ricardo Fernandes

## Oncologia Médica

Dr. Filipe Coutinho

## Otorrinolaringologia

Dr. José Pedro Matos

## Pneumologia

Dr. João Bento

## Psiquiatria

Dr. Gustavo Santos

## Saúde Pública

Dra. Ana Rita Gomes  
Dra. Marta Losada Salgado  
Dra. Rosa Branca Mansilha

## SUCESSO, DEPOIS DO TRABALHO.

### Luís Filipe Gonçalves

Presidente da AIMGF Zona Norte

**A** cada ano, passo a passo, a AIMGF Magazine desponta, cresce e fortalece-se, fazendo jus ao investimento que lhe foi dedicado. Vinca a sua posição enquanto revista de referência para a partilha de conteúdo científico relevante para a prática da Medicina Geral e Familiar.

A Associação de Internos de Medicina Geral e Familiar (AIMGF) da Zona Norte orgulha-se de ter na sua revista oficial uma das bandeiras do seu trabalho. O contributo da AIMGF Magazine para o desenvolvimento do internato de Medicina Geral e Familiar é notório, irrompendo num aumento exponencial do caudal de submissões de trabalhos de qualidade. Como tal, impõe-se uma aposta contínua na expansão dos limites da revista, sempre com vista a consolidar a posição de destaque, que lhe pertence natural e meritoriamente.

Além do dicionário, em nenhum outro sítio o sucesso surge primeiro que o trabalho. Dedicção e rigor são valores fundamentais dos editores e colaboradores da nossa revista. A cada artigo e revisão fortalece-se o espírito científico de crítica e rigor, que colhe os seus frutos na qualidade de cada publicação.

Esta tem sido, aliás, a maior herança deixada por todas as direções, equipas editoriais e colaboradores ao longo dos últimos anos. O seu investimento e resiliência fizeram da AIMGF Magazine, orgulhosamente, uma revista de TODOS os Internos.

Nos tempos de dubiedade e inquietação que nos assolam, emerge a certeza de que a AIMGF Magazine continuará presente no cumprimento do seu papel de divulgação da ciência atualizada e de qualidade, honrando todo percurso até aqui conseguido.



# HUMANIZAR A MEDICINA... UMA VIRTUDE OU UMA NECESSIDADE?

Joana Silva Monteiro<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Assistente em Medicina Geral e Familiar, USF Odisseia, ACES Grande Porto III - Maia/Valongo

<sup>2</sup> Membro da Direção do Colégio da Especialidade de Medicina Geral e Familiar da Ordem dos Médicos

*“Know all the theories, master all the techniques, but as you touch a human soul be just another human soul.”*

- C.G. Jung

Uma relação entre um médico e o seu doente é, por definição, uma relação humana. Se assim é, porque falamos na necessidade de humanizar?

Nas últimas décadas, a Medicina foi marcada por uma constante procura de evolução técnico-científica e a *ars medica* assumiu um papel secundário. Cada vez mais, ao longo da sua formação, o Médico é exposto desde cedo à alta tecnologia e o lado mais humanístico é pouco cultivado. Nos anos pré-clínicos fala-se em empatia na relação médico-doente, mas o paradigma observado na prática é o do médico altamente diferenciado e tecnicamente competente por oposição ao médico “humano”.<sup>1</sup> Assiste-se a consultas rápidas e frias, a tecnologia supera o diálogo e o ambiente impessoal, moderno e asséptico é promovido como sinónimo de qualidade e profissionalismo. Ensina-se uma Medicina “despegada” que superficialmente identifica e rotula estados emocionais ao invés de reconhecer como será experienciá-los e lidar adequadamente com o outro que está a viver aquela emoção.<sup>2</sup> Fomenta-se a prestação de cuidados e não o *Cuidar*.

Aprender Medicina deve ser também adquirir competências clínicas relacionais e de comunicação - “os doentes não querem saber o quanto um médico sabe, enquanto não demonstrar o quanto se preocupa” (*adapt. T.Roosevelt*)

## A Consulta Médica: Encontro e Relação

Enquanto médicos de família temos o privilégio de contactar não apenas com doentes, no sentido de “possuidores de doença”, mas também com pessoas sem doença que recorrem para a manutenção da sua saúde e “atividades preventivas”. Mas na sua essência a relação médico-doente provém de um encontro entre alguém que se encontra em sofrimento e que

pede ajuda.<sup>3</sup> Trata-se de uma relação de base des-nivelada entre alguém que sente a sua integridade (física, psicológica, moral, social...) lesada, afetada, diminuída e alguém que ajuda e consola. Há aqui, geralmente, um assumir de papéis esperados: por um lado o doente que traz à consulta a sua dor, o seu drama, subjetivo, carregado de emoção, procurando ajuda num médico que observa, recolhe dados objetivos e estabelece um diagnóstico científico, mas que também não pode (ou não deve!) deixar de ser “contínua” para as angústias do doente e responder às suas necessidades globais.<sup>3</sup>

Ao mesmo tempo, pretende-se que esta relação seja, por si só, terapêutica. Isto não significa que compete ao médico resolver/tratar todos os problemas, mas sim usar das suas competências clínicas para acompanhar e auxiliar na resolução deste processo, identificando as emoções e ajudando o utente no processo de clarificação cognitiva das mesmas.<sup>4</sup>

A relação médico-doente “humana” pressupõe que ocorra uma verdadeira partilha: de tempo, de informação; uma interação não só física, mas também emocional e um comprometimento afetivo que demonstra ao doente este “entrar em cuidados” por parte do médico.<sup>3</sup>

Humanizar a Medicina é, portanto, dotá-la desta característica de relação de ajuda onde existe empatia, ou seja, um “colocar-se no lugar do Outro, ver o Mundo pelos seus olhos”, e isto só acontece se formos capazes de ouvir, de sermos interessados e disponíveis.

## Desafios à humanização na Medicina

São vários os fatores que podem contribuir para que a Medicina praticada no dia-a-dia se torne “menos humana”.

Os processos de despersonalização começam, com frequência, externamente: os próprios médicos são tratados como prestadores anónimos por uma gestão que tem em conta resultados e que desvaloriza a sua responsabilidade individual perante o doente.<sup>5</sup> O fomento do trabalho por objetivos/indicadores também reforça esta situação: ao focar-se em

números a atingir, o Médico pode perder a perspectiva da pessoa que procura ajuda.

O fator tempo é sistematicamente apontado pelos Médicos como um fator limitante da sua disponibilidade para os doentes. Para além da curta duração das consultas, existe uma clara sobrecarga de tarefas burocráticas, entre outros fatores. O documento da Ordem dos Médicos "Regulamento dos Tempos Padrão de Consultas Médicas" recentemente publicado em Diário da República, constitui um marco histórico ao definir a duração das consultas de diferentes especialidades médicas com base nas propostas de quem trabalha nessas áreas. No referido documento podemos ler "a marcação dos doentes deverá respeitar um tempo padrão adequado, que proteja de forma clara os doentes e os médicos no exercício de uma medicina de qualidade e humanizada".

Há também fatores inerentes à própria profissão médica que influenciam a Humanização dos cuidados: a necessidade de realizar diagnósticos e terapêuticas, leva os médicos a olharem para os doentes como sistemas "mecânicos" compostos por partes que interagem, resultando em objetificação.<sup>6</sup> Por outro lado, a resolução de problemas, ou seja, a interligação dos sintomas e achados clínicos com os conhecimentos de patofisiologia requer uma abstração dos processos mentais do doente e é uma tarefa clínica complexa que implica diminuição da empatia, como forma de gerir o stress criado pela situação.<sup>5</sup> A desumanização também pode surgir como processo intrínseco, pela necessidade de o médico lidar com a dor ou desconforto que, em determinados procedimentos, tem de infligir aos seus doentes.<sup>5,7</sup>

Um outro aspeto importante que pode contribuir para a desumanização da Medicina é o *burnout* do Médico<sup>8</sup>, que frequentemente se manifesta como despersonalização, exaustão emocional e perda de empatia. Um estudo realizado pelo Instituto de Ciências Sociais da Universidade de Lisboa (ICSUL) a pedido da Ordem dos Médicos revela que, no que diz respeito à prevalência dos indicadores de *burnout*, 66% dos médicos da amostra apresentavam um nível elevado de Exaustão Emocional, 39% um nível elevado de Despersonalização, e 30% um elevado nível de Diminuição da Realização Profissional.<sup>9</sup> As causas mais frequentemente identificadas como relacionadas com o *burnout* foram as exigências e os recursos organizacionais percebidos pelos médicos, ou seja, perceber baixos recursos e elevadas exigências, para além dos aspetos dos horários de trabalho e da relação com os doentes, revelam-se os melhores

preditores de níveis de Despersonalização elevados. Impõe-se assumir que, para cuidar dos outros, também nós, médicos, temos de ser "cuidados".

### Consulta de MGF: experiência de humanização

Quando se fala de Medicina Humanizada, a ideia que surge automaticamente é de tempo, disponibilidade e proximidade: consultas mais longas, olho no olho, ouvir o doente com respeito, criando uma relação de parceria, dando resposta às emoções.

Os estudos mostram que o que os doentes querem que o seu médico seja disponível, transmita confiança, seja empático, humano, próximo, franco, respeitoso e rigoroso.<sup>10, 11, 12</sup>

A humanização da medicina deve começar, pois, pelo encontro com A PESSOA doente: esse é o ponto de partida imprescindível em qualquer tentativa de humanização. Sem contemplar o Mistério do Outro, ou seja, reconhecê-lo como ser único dotado de um conjunto próprio de valores, preferências, perspectivas, vivências, não há humanização possível.

Na Medicina Geral e Familiar este processo está, sem dúvida, facilitado porque na nossa prática observamos o doente inserido no seu contexto familiar, laboral, comunitário; temos como pilar fundamental da nossa especialidade a abordagem holística e os cuidados centrados na pessoa<sup>13</sup>, somos a primeira linha de contacto do doente com os serviços de saúde e praticamos uma medicina personalizada com continuidade de cuidados ao longo de todas as etapas da vida.

A desumanização da medicina em geral, mas sobretudo no caso da Medicina Geral e Familiar surge, portanto, como esquecimento, lamentável, do que tendo perto diariamente, deixamos passar sem reparar.

Para praticamos uma Medicina mais humana, ou melhor, para sermos mais Humanos a praticar a "Arte da Medicina" devemos, pois, procurar dar apoio, comunicar com os doentes de uma forma acessível, saber ouvir, respeitar os seus valores e preferências, articular com outros elementos da equipa de prestação de cuidados e estarmos dispostos a aprender, aceitando humildemente as nossas limitações. Devemos preocupar-nos com tratar doenças e cuidar das dolências... e não esquecer também de cuidar de nós!





## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1 - Kumar KA. Humanization of medical education: Need of the hour. Arch Med Health Sci [serial online] 2014 [cited 2020 May 7];2:96-9. Available from: <http://www.amhsjournal.org/text.asp?2014/2/1/96/133847>
- 2 - Emotionally Detached Concern or Empathic Care. In: Humanizing Modern Medicine. Philosophy and Medicine, vol 99. Springer, Dordrecht.,2008. [https://doi.org/10.1007/978-1-4020-6797-6\\_14](https://doi.org/10.1007/978-1-4020-6797-6_14)
- 3 - Competências clínicas de comunicação / Ana Peixoto... [et al.] ; coord. Rui Mota Cardoso. - Porto : Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 2012. - 359, [1] p. : il. ; 21 cm. - ISBN 978-989-97953-0-3
- 4 - Turabian JL (2019) Psychology of doctor-patient relationship in general medicine. Arch Community Med Public Health 5(2): 062-068. doi: <http://dx.doi.org/10.17352/2455-5479.000056>
- 5 - Haque OS, Waytz A. Dehumanization in Medicine: Causes, Solutions, and Functions. Perspect Psychol Sci. 2012 Mar; 7(2):176-86.
- 6 - Timmermans S, Almeling R. Objectification, standardization, and commodification in health care: a conceptual readjustment. Soc Sci Med. 2009;69(1):21-27. doi:10.1016/j.socscimed.2009.04.020
- 7 - Christoff K. Dehumanization in organizational settings: some scientific and ethical considerations. Front Hum Neurosci. 2014;8:748. Published 2014 Sep 24. doi:10.3389/fnhum.2014.00748
- 8 - Gleichgerricht E, Decety J. Empathy in clinical practice: how individual dispositions, gender, and experience moderate empathic concern, burnout, and emotional distress in physicians. PLoS One 2013;8:e61526.
- 9 - Ia, Jorge et al. Burnout na Classe Médica em Portugal: Perspetivas Psicológicas e Psicossociológicas. Instituto de Ciências Sociais da Universidade de Lisboa. 2017. Disponível em [https://ordemdosmedicos.pt/wp-content/uploads/2017/09/ESTUDO-BURNOUT\\_OM.pdf](https://ordemdosmedicos.pt/wp-content/uploads/2017/09/ESTUDO-BURNOUT_OM.pdf).
- 10 - Bendapudi NM, Berry LL, Frey KA, Parish JT, Rayburn WL. Patients' perspectives on ideal physician behaviors. Mayo Clin Proc. 2006;81(3):338-344. doi:10.4065/81.3.338
- 11 - Hurwitz B, Vass A. What's a good doctor, and how can you make one?. BMJ. 2002;325(7366):667-668. doi:10.1136/bmj.325.7366.667
- 12 - Wen LS, Tucker S. What do people want from their health care? A qualitative study. J Participat Med. 2015 Jun 18; 7:e10.
- 13 - Allen J, Gay B, Crebolder H, Heyrman J, Svab I. and Ram Maastricht P. 2011. The European Definition Of General Practice / Family Medicine. 3rd ed. [ebook] WONCA EUROPE.

# USO DE PROBIÓTICOS NO TRATAMENTO DA DERMATITE ATÓPICA NA IDADE PEDIÁTRICA: UMA REVISÃO BASEADA NA EVIDÊNCIA

## PROBIOTICS USE IN THE TREATMENT OF PEDIATRIC ATOPIC DERMATITIS: AN EVIDENCE-BASED REVIEW

Autores:

Sofia Melo<sup>1</sup>, Sara Fernandes<sup>1</sup>, Bruno Melo<sup>2</sup>, Joana Barbosa<sup>3</sup>

### RESUMO

**Introdução:** A dermatite atópica é uma doença inflamatória, com fatores de risco genéticos e ambientais, e prevalência entre 10% a 20%. A flora intestinal é fulcral no desenvolvimento da imunidade sistêmica, constatando-se que a sua composição difere nos lactentes com e sem doença alérgica. Assim, este estudo tem por objetivo rever a evidência sobre o efeito dos probióticos no tratamento da dermatite atópica na idade pediátrica.

**Métodos:** Pesquisa de normas de orientação clínica, ensaios clínicos aleatorizados e controlados, revisões sistemáticas e meta-análises, publicados entre 01/01/2007 e 31/08/2018, nas bases de dados *National guidelines Clearinghouse*, *National Institute for Health and Care Excellence*, *CMA infobase*, *Cochrane Library*, *DARE*, *Bandolier* e *PubMed* com os termos MeSH "Dermatitis, Atopic", "Probiotics" e "Pediatrics". Para atribuição do nível de evidência e força de recomendação, usou-se a *Strenght of Recommendation Taxonomy (SORT)*, da *American Academy of Family Physicians*.

**Resultados:** Foram selecionados nove de 143 artigos: uma meta-análise, três revisões sistemáticas, quatro normas de orientação clínica, e um estudo clínico controlado e aleatorizado. A meta-análise refere benefício no uso dos probióticos, mas apenas visível na doença moderadamente grave. As revisões sistemáticas e normas de orientação clínica afirmam que os estudos são inconsistentes, não permitindo concluir o seu benefício. O estudo clínico controlado e aleatorizado recomenda o seu uso, constatando redução da severidade da doença.

**Discussão:** A heterogeneidade da evidência não permite auferir conclusões plausíveis, sendo necessárias pesquisas mais robustas e criteriosas nos probióticos usados.

**Conclusão:** Após esta revisão, verifica-se que não está recomendado o uso de probióticos no tratamento da dermatite atópica (SORT C).

**Palavras-chave:** dermatite atópica; probióticos; pediatria

**Keywords:** atopic dermatitis; probiotics; pediatrics

### INTRODUÇÃO

As doenças alérgicas são consideradas um grave problema de saúde, pois a sua alta e crescente prevalência acarreta elevados custos e efeitos indesejáveis na qualidade de vida dos doentes.<sup>1</sup> Destas, a dermatite atópica (DA) é a doença dermatológica crónica mais comum na idade pediátrica, sendo reportados valores de prevalência entre 10% a 20%.<sup>2</sup> A sua etiologia é complexa, contudo os principais fatores de risco são genéticos e ambientais.<sup>3</sup>

Nos últimos anos, os probióticos têm sido ponderados no tratamento das doenças alérgicas, sendo uma questão frequente dos pais.<sup>4</sup> Esta hipótese vem da observação chave de que a composição intestinal difere entre crianças com e sem doença alérgica, sugerindo que essa diferença possa preceder o desenvolvimento das mesmas.<sup>4</sup>

O intestino é o maior órgão imunológico do organismo, sendo a sua homeostasia imunológica estabelecida pela relação entre a sua microbiota, os antigénios luminais e a barreira epitelial.<sup>5</sup> A sua colonização começa imediatamente após o nascimento e é influenciada por diferentes fatores: tipo de parto, pois no parto vaginal o recém-nascido ingere um conjunto saudável de bactérias maternas vaginais que não ocorre na cesariana eletiva; dieta infantil, em que o leite materno é composto por bifidobactérias e galacto-oligossacarídeos, e por isso a flora destes lactentes contém mais lactobacilos e bifidobactérias do que os alimentados com fórmulas; idade gestacional, dado que os recém-nascidos prematuros passam rapidamente pelo canal do parto, impedindo uma ingestão adequada da microbiota materna; o uso de antibióticos, quando administrados no período perinatal e neonatal, o que leva a que o processo de colonização inicial seja interrompido; fatores ambientais, entre outros.<sup>6,7</sup> Neste processo, há um predomínio das células Th1, em detrimento das células Th2, que estão envolvidas nas respostas alérgicas.<sup>5,8</sup>

Atualmente, a etiologia e os mecanismos fisiopatológicos das doenças alérgicas permanecem ambíguos, sendo a hipótese da higiene a mais consensual. Em 1994, *Martinez*<sup>9</sup> propunha a hipótese de que as

1. Médica Interna de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF Bracara Augusta, ACES Cávado I - Braga

2. Médico Interno de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF Braga Norte, ACES Cávado I - Braga

3. Médica Interna de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF Cristelo, ACES Tâmega II - Vale do Sousa Sul

infecções recorrentes na fase inicial da infância conduziriam a uma seleção preferencial das células Th1, em detrimento das Th2, com consequente diminuição da resposta alérgica. Porém, posteriormente, surgiram estudos que a refutaram, tal como o desenvolvido por Flynn<sup>10</sup>, levando a que a “Hipótese da Higiene”, que surgiu pela primeira vez, em 1989, por Strachan<sup>11</sup> fosse, até hoje, a mais unânime. Esta justifica a epidemia de DA nas últimas décadas, pela redução da exposição infantil aos alérgenos, traduzindo-se numa resposta aberrante pelos linfócitos Th2, com consequente ativação de citocinas como interleucina (IL)-4, IL-5 e IL-13 e aumento de imunoglobulina (Ig) E.<sup>8,12</sup>

Por sua vez, a administração de probióticos ao alterar a microbiota intestinal promove uma alteração na secreção de citocinas e potencialmente poderá modular os receptores *toll-like* e as proteínas de reconhecimento de glicoproteínas dos enterócitos, levando à ativação de células dendríticas e uma resposta Th1.<sup>5</sup>

Os probióticos, definidos pela *World Health Organization* (WHO) e pela *Food and Agriculture Organization of the United Nations* como microorganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem efeitos benéficos de saúde no hospedeiro<sup>2</sup>, têm capacidades de imunomodulação.<sup>6</sup> Eles reduzem o pH do cólon, produzem compostos antimicrobianos e antitoxinas e, também, competem com outras bactérias para os nutrientes e recetores de adesão.

Assim, o presente estudo tem por objetivo rever a evidência sobre o efeito dos probióticos no tratamento da dermatite atópica na idade pediátrica.

## MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa de normas de orientação clínica, ensaios clínicos aleatorizados e controlados, revisões sistemáticas e meta-análises, publicados entre um de janeiro de 2007 e 31 de agosto de 2018, nas principais bases de dados, nomeadamente, *National guidelines Clearing House*, *National Institute for Health and Care Excellence*, *CMA infobase*, *Cochrane Library*, *DARE*, *Bandolier* e *PubMed* usando os termos *MeSH* “dermatitis, atopic”, “probiotics” e “pediatrics”. Os critérios utilizados para a inclusão dos artigos foram: população-alvo constituída por população de idade pediátrica, entre zero e 18 anos de idade, com dermatite atópica moderada a grave; intervenção terapêutica com uso de probióticos em comparação com placebo ou nenhum tratamento e *outcome* relacionado com a melhoria dos sintomas da dermatite. Os critérios de exclusão foram: estudos não-randomizados, artigos repetidos, artigos de opinião, artigos de revisão clássica de tema, sumários de sítios na *Internet*, artigos discordantes do objetivo da revisão, artigos não redigidos na língua portuguesa

ou inglesa. Para estratificar o nível de evidência dos estudos e a atribuição da força de recomendação, recorreu-se à escala *Strength of Recommendation Taxonomy* (SORT) da *American Family Physician*.<sup>13</sup>

## RESULTADOS

Da pesquisa bibliográfica realizada, obteve-se um total de 143 artigos, tendo sido selecionados nove para leitura integral, após aplicação dos critérios de exclusão e inclusão previamente definidos pelos autores. Destes, incluiu-se uma meta-análise, três revisões sistemáticas, quatro normas de orientação clínica e um ensaio clínico aleatorizado e controlado. O fluxograma de seleção dos artigos está explícito na Figura 1 e os resultados obtidos dos artigos analisados encontram-se resumidos nos Quadros I, II e III.

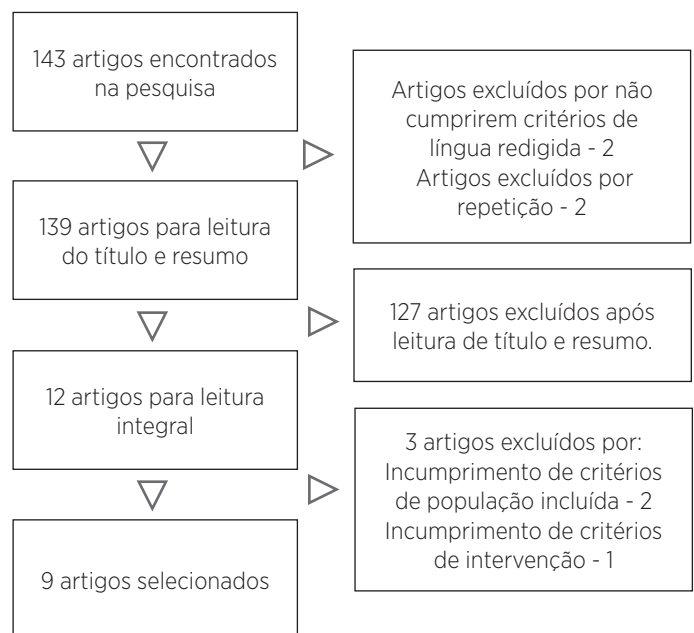


Figura 1. Fluxograma da seleção dos artigos.

Em 2008, foi publicada uma meta-análise de Michail *et al.*<sup>2</sup> (Quadro I), onde foram analisados os estudos publicados até janeiro de 2008, com o objetivo de determinar a eficácia dos probióticos no tratamento da dermatite atópica e averiguar se o tipo de probiótico utilizado, a duração do tratamento, a idade do doente, a gravidade da dermatite atópica e a sensibilização da IgE seriam fatores determinantes da sua eficácia. Assim, incluiu dados de dez estudos, com uma população total de 678 doentes. Porém, verificou-se uma disparidade na idade dos doentes, compreendendo idades inferiores a um ano até 13 anos de idade. Globalmente, os resultados demonstraram o papel benéfico dos probióticos no tratamento da dermatite atópica; no entanto, eles devem ser interpretados com cuidado, pois, na sua maioria, foi analisada uma amostra reduzida de participantes. Quanto à duração da terapêutica, ficou evidente que não tem

diferença significativa, inferior ou igual a seis semanas ou superior ou igual a oito semanas, até porque após o seu término os efeitos eram comparáveis aos do placebo. Em relação aos probióticos selecionados há, também, uma grande heterogeneidade, tendo sido utilizadas diversas estirpes e doses, sem que nenhuma fosse superior. De forma geral, esta meta-análise concluiu que os probióticos são mais eficazes

no tratamento da dermatite atópica moderadamente grave ( $p = 0,01$ ) vs ligeira ( $p = 0,65$ ); contudo, apesar de haver uma diferença estatisticamente significativa a favor dos probióticos na redução da escala *Scoring of Atopic Dermatitis* ( $-3,01$ ; 95% IC,  $-5,36$  a  $-0,66$ ;  $p < 0,01$ ), a sua significância clínica é ainda assim questionável.

**Quadro I.** Meta-Análise Michail *et al.* 2008<sup>2</sup>

Referência	Grupo Controlo (n)	Grupo Probiótico (n)	Resultados (controlo/probiótico)	Conclusão	NE
Majamaa e Isolauri, 1997 <sup>14</sup>	14	13	Melhoria com probiótico 21 (14 - 31) / 26 (17 - 38)	O tratamento com probióticos mostrou uma diferença significativa na melhoria na pontuação obtida na escala SCORAD em comparação com os grupos controlo  (diferença de $-3,01$ ; 95% IC, $-5,36$ a $-0,66$ ; $p < 0,01$ )	1
Isolauri <i>et al.</i> 2000 <sup>15</sup>	9	9, 9	Melhoria com probiótico 10 (6,5 - 26,5) / 13 (6,5 - 21,0)		
Kirjavainen <i>et al.</i> 2003 <sup>16</sup>	8	14, 13	Melhoria com probiótico 13 (4 - 29) / 19 (4 - 47) / 15 (0 - 29)		
Rosenfeldt <i>et al.</i> 2003 <sup>17</sup>	21	22	Efeito probióticos só visualizado no grupo IgE-sensibilizado 35 (15 - 66) / 40 (18 - 66)		
Viljanen <i>et al.</i> 2005 <sup>18</sup>	74	80, 76	Efeito probióticos só visualizado no grupo IgE-sensibilizado 29,9 (12,2) / 34,3(17,2) / 33,3 (15,0)		
Weston <i>et al.</i> 2005 <sup>19</sup>	27	26	Melhoria com probiótico 44,0 (10,4) / 40,8 (6,8)		
Brouwer <i>et al.</i> 2006 <sup>20</sup>	17	16, 17	22,5 (9,0 - 39,2) / 19,9 (3,5 - 59,1) / 14,2 (3,7 - 41,1)		
Folster-Holst <i>et al.</i> 2006 <sup>21</sup>	27	26	Sem melhoria 41,4 / 43,3		
Sistek <i>et al.</i> 2006 <sup>22</sup>	30	29	Efeito probióticos só visualizado no grupo IgE-sensibilizado 35,1 (28,9 - 42,8) / 26 (21,9 - 30,8)		
Gruber <i>et al.</i> 2007 <sup>23</sup>	48	54	Sem melhoria 23,6 (7,8) / 24,6 (8,8)		

**Legenda:** IC - Intervalo de confiança; DA - Dermatite Atópica; SCORAD - *Scoring of Atopic Dermatitis*; NE - Nível de Evidência; IgE - Imunoglobulina E.

**Quadro II.** Revisão Sistemática

Referência	População	Intervenção	Resultados	NE
Fiocchi A <i>et al.</i> 2012 <sup>1</sup>	28 estudos (14 sobre tratamento)	A maioria testou espécies de <i>Lactobacillus</i> , sozinhas ou em combinação.	Não há evidências que os probióticos sejam clinicamente eficazes. Nowak-Wegrzyn A <i>et al.</i> - revisão sistemática da <i>Cochrane</i> incluiu 5 dos 14 estudos, referindo um risco relativo de 0,82 (IC 95%, 0,70 - 0,95) atribuíveis ao tratamento probiótico. Lee J <i>et al.</i> - metanálise que incluiu 12 dos 14 estudos, refere um risco relativo de 0,79 (IC 95%, 0,67 - 0,92). Houve heterogeneidade significativa nos resultados do estudo destas metanálises (12, 64 e 31%).	1
ESPGHAN, 2011 <sup>24</sup>	22 estudos (um sobre dermatite atópica) (n = 253)	Avaliação da segurança e dos efeitos benéficos na saúde na administração de fórmulas infantis suplementadas com probióticos e/ou prebióticos.	Não há benefício no uso de fórmulas infantis suplementadas com probióticos, sendo os dados disponíveis limitados. Está apenas disponível um estudo que não encontrou diferença nas taxas de eczema. (RR 0,9, IC 95% 0,55 - 1,4).	2
Yao T-C <i>et al.</i> 2009 <sup>4</sup>	14 estudos (12 com crianças e 11 com probióticos) (n = 748)	Quantificação da melhoria da dermatite atópica segundo a escala SCORAD. Um estudo aplicou a escala <i>Modified Kimata's</i> .	Não existe evidência significativa para a recomendação do uso de probióticos, devido a amostras de estudo demasiado reduzidas. Viljanen <i>et al.</i> - 230 crianças; não houve diferença entre 3 grupos; SCORAD diminuiu significativamente em todos os grupos. Na análise de subgrupo: em lactentes com associação de IgE eczema, grupo LGG apresentou maior redução no SCORAD do que o grupo placebo ( $p = 0,036$ ). Weston <i>et al.</i> - 56 crianças; SCORAD diminuiu significativamente no grupo probióticos ( $p = 0,03$ ), mas não no grupo placebo; contudo, a diferença entre dois grupos não foi estatisticamente significativa ( $p = 0,06$ )	2

**Legenda:** ESPGHAN - *European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition*; SCORAD - *Scoring Atopic Dermatitis*; NE - Nível de Evidência; LGG - *Lactobacillus GG*.

Em contrapartida, as revisões sistemáticas incluídas são mais perentórias nas suas conclusões, não recomendando o uso dos probióticos no tratamento da dermatite atópica na idade pediátrica. Assim, *Fiocchi et al.*<sup>1</sup> (Quadro II), na voz da *World Allergy Organization*, em 2012, com o objetivo de rever a evidência sobre o uso de probióticos na prevenção e tratamento de doenças alérgicas, nomeadamente na dermatite atópica, faz a análise de 14 estudos que se debruçam sobre a sua possibilidade de uso no tratamento. Contudo, a grande heterogeneidade existente entre eles coloca o autor logo a priori a afirmar que são precisas mais investigações, nomeadamente, sobre o tipo de probióticos, quais os doentes que deverão ser selecionados para este tipo de tratamento e qual a melhor posologia para, assim, se poderem obter conclusões fidedignas.

Por outro lado, a ESPGHAN<sup>24</sup> (Quadro II), em 2011, realizou uma revisão, tendo sido incluídos 22 estudos, mas apenas um sobre dermatite atópica, com o objetivo de avaliar a segurança e os efeitos benéficos na administração de fórmulas infantis suplementadas com probióticos. Neste apenas foi comparada a eficácia entre grupos a quem foram administradas fórmulas suplementadas com *B. longum* BL999 ou *L. rhamnosus* ou o grupo controlo, não tendo sido encontradas diferenças entre eles. Assim, o comité não recomenda o uso rotineiro de fórmulas suplementadas com probióticos em lactentes e salienta a falta de dados sobre os seus efeitos a longo prazo, nomeadamente se os seus possíveis efeitos benéficos persistem após o término da sua administração.

Por fim, a terceira revisão sistemática incluída desenvolvida por *Yao et al.*<sup>4</sup> (Quadro II), em 2009, embora se debruce sobre 14 artigos, apenas 11 recorreram ao uso de probióticos na idade pediátrica, incluindo uma população de 748 doentes. Esta revisão sistemática incluiu todos os estudos avaliados na meta-análise de *Michail et al.* tendo sido assim avaliado apenas um estudo de novo. Este, desenvolvido por *Taniuchi et al.*<sup>25</sup> é de pequena escala, pois só avalia 17 crianças, com uma média de idades de nove 9,5 meses e que apresentam dermatite atópica

sem especificar o seu nível de gravidade. Os participantes foram subdivididos em dois grupos: num foi administrado uma fórmula de caseína que continha *Bifidobacterium*; no outro, não o continha, ao longo de três meses. Para avaliar os resultados, recorreram à escala *Modified Kimata's*. No final, verificou-se que havia uma melhoria significativa dos sintomas alérgicos no grupo com probióticos.

As normas de orientação clínica incluídas nesta revisão são consensuais entre si, afirmando que os estudos existentes são inconclusivos quanto ao benefício dos probióticos no tratamento da dermatite atópica e, por isso, não recomendam o seu uso para esta finalidade. A normas de orientação clínica da *Canadian Paediatric Society Nutrition and Gastroenterology Committee*<sup>6</sup>, atualizada em 2015, chega a referir que dois dos estudos iniciais demonstraram resultados promissores, ao utilizarem as estirpes *Lactobacillus rhamnosus GG* e *L. reuterii*, durante seis semanas, em crianças com dermatite atópica moderada a grave e que, apesar de não ter havido melhoria significativa nas medidas objetivas da doença, os doentes que usaram os probióticos afirmaram ter sentido melhoria significativa comparativamente ao placebo. Contudo, isto não se confirmou nos estudos subsequentes, pois as reduções na gravidade eram modestas e pouco prováveis de serem clinicamente significativas.

Nesta revisão baseada na evidência apenas foi incluído um estudo clínico aleatorizado e controlado, elaborado por *Gerasimov et al.* 2010<sup>29</sup>, cuja população em estudo foi constituída por 90 crianças, com idades compreendidas entre um e três anos de idade com dermatite atópica moderada a grave. A intervenção consistiu na administração de *L. acidophilus* DDS-1 e *Bifidobacterium lactis* UABLA-12 com oligo-fruto-sacarídeos, na dosagem de cinco biliões de unidades de colónias, durante oito semanas, duas vezes por dia vs placebo. Como *outcome*, foi avaliado o efeito nas escalas *Scoring of Atopic Dermatitis*, *Infant Dermatitis Quality Of Life* e *Dermatitis Family Impact*; frequência e quantidade de corticoesteróide tópico usado e quantidade de linfócitos presentes no sangue periférico.

### Quadro III. Normas de Orientação Clínica

Referência	País	Resultado	FR
<i>Canadian Paediatric Society Nutrition and Gastroenterology Committee</i> , 2015 <sup>6</sup>	Canadá	O uso de probióticos ainda não pode ser recomendado para o tratamento ou prevenção de doenças atópicas.	A
<i>Royal College of Paediatrics and Child Health</i> , 2011 <sup>26</sup>	Reino Unido	Não há evidência de benefício no uso de probióticos.	A
<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> , 2011 <sup>27</sup>	Escócia	Nenhuma recomendação pode ser concluída.	A
<i>American Academy of Dermatology</i> , 2014 <sup>28</sup>	EUA	O uso de probióticos não pode ser recomendado neste momento.	A

Legenda: FR - Força de Recomendação; EUA - Estados Unidos da América.

Como principal resultado, este estudo clínico aleatorizado e controlado afirma que houve melhoria clínica significativa.

Embora este seja o único estudo clínico aleatorizado e controlado analisado, ele foi, curiosamente, o primeiro que avaliou não só os parâmetros clínicos, mas também os efeitos dos probióticos na qualidade de vida dos doentes com dermatite atópica. Assim, segundo *Gerasimov et al.*, as crianças que receberam probióticos evidenciaram um declínio mais rápido na escala *Scoring of Atopic Dermatitis* que no grupo placebo, nas semanas dois, quatro e oito, traduzindo uma diminuição da severidade da patologia para o grau ligeiro. Além disso, este efeito foi alcançado mais cedo no grupo probiótico com uma diminuição de 19% na semana 3,9, enquanto no grupo placebo foi alcançado apenas na semana 7,9. A percentagem de crianças que atingiu uma melhoria > 25% foi maior no grupo probiótico de 67,4% vs 36,2% ( $p = 0,004$ ) no grupo placebo. No final do estudo, a variação de valores na escala SCORAD foi de 33,7% no grupo probióticos e 19,4% no grupo placebo ( $p = 0,001$ ); ficou assim demonstrado que o efeito dos probióticos na escala SCORAD se mantém além do tratamento,  $F(1,87) = 13,9$  ( $p < 0,05$ ). Quanto à qualidade de vida dos doentes com dermatite atópica, as escalas de IDQOL e DFI tiveram uma variação de 33,0% e 35,2% no grupo probióticos e de 19,0% e 23,8% no grupo placebo ( $p < 0,05$ ), demonstrando uma melhoria significativa. Porém, quanto ao uso de corticosteróides tópicos, relatado pelos pais, não houve diferença significativa. Já ao nível da correlação dos parâmetros clínicos e imunes, foi demonstrada uma associação significativa apenas entre a percentagem de CD4, CD25 e o número absoluto de CD25 e os valores de SCORAD ( $r = 0,642$ ,  $r = 0,746$ ,  $r = 0,733$ , respetivamente,  $p < 0,05$ ) na semana oito no grupo probióticos refletindo, assim, um possível papel regulador da imunidade por parte dos probióticos.

## DISCUSSÃO

Os estudos incluídos nesta revisão são em pequeno número e apresentam muita heterogeneidade, dificultando a obtenção de conclusões plausíveis. Esta denota-se, por exemplo, na disparidade de amostras avaliadas, variando entre 17 a 230 crianças, sendo a sua idade outro fator de desigualdade, compreendendo idades entre um mês e os 13 anos.

As estirpes selecionadas também não são homogêneas, verificando-se uma grande diversidade de estirpes usadas, quer individualmente, quer em mistura, em diversas dosagens e com posologias diferentes. Quanto a efeitos adversos, estes nunca foram notificados.

Os intervalos de tempo de seguimento dos estudos analisados é bastante curto, maioritariamente,

inferior a um ano, exceto o de *Fiocchi et al.*, que durou dois anos. Devido a isto, não é possível prever os efeitos a longo prazo, sendo outra das limitações presentes.

Quanto à avaliação clínica de resultados, a maioria aplicou a escala *Scoring of Atopic Dermatitis*; porém, apenas um avaliou os efeitos dos probióticos na qualidade de vida dos doentes.

Assim, são precisas mais pesquisas, com amostras mais homogêneas, com um maior número de participantes e seguimento mais prolongado. Além do mais, as estirpes usadas deverão ser equalizadas de forma a poder auferir-se conclusões, assim como a suas posologias e doses. Por isso, foi atribuída uma força de recomendação SORT C para o uso de probióticos no tratamento da dermatite atópica na idade pediátrica.

## CONCLUSÃO

A ideia de que as bactérias ingeridas nos probióticos têm a capacidade de exercer um efeito num órgão tão remoto, como a pele, é intrigante.<sup>2</sup> Contudo, o seu uso tem vindo a ser alargado e generalizado e, por isso, é cada vez mais salutar uma compreensão do seu potencial.

Apesar da hipótese formulada de que os probióticos teriam um papel benéfico no tratamento da dermatite atópica na idade pediátrica, após esta revisão constata-se que não há consenso, não sendo, para já, recomendado o seu uso para este fim (SORT C).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1 - Fiocchi A, Burks W, Bahna SL, Bielory L, Boyle RJ, Cocco R, et al. Clinical Use of Probiotics in Pediatric Allergy (CUPPA): A World Allergy Organization Position Paper. 2012;148-67.
- 2 - Michail SK, Stolfi A, Johnson T, Onady GM. Efficacy of probiotics in the treatment of pediatric atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. 2008;101(5):508-16. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60290-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60290-6)
- 3 - Allen SJ, Jordan S, Storey M, Thornton CA, Gravenor MB, Garaiova I, et al. Probiotics in the prevention of eczema: a randomised controlled trial. 2014.
- 4 - T-c Y, C-j C, Y-h H, Probiotics HJ. Probiotics for allergic diseases: Realities and myths. 2010;900-19.
- 5 - Tang RB, Chang JK, Chen HL. Can probiotics be used to treat allergic diseases? J Chinese Med Assoc [Internet]. 2015;78(3):154-7 - Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1726490114003074>
- 6 - Canadian Paediatric Society Nutrition and Gastroenterology Committee. Using probiotics in the paediatric population. 2015;1-18.
- 7 - Walker WA. The importance of appropriate initial bacterial colonization of the intestine in newborn, child, and adult health. *Pediatr Res*. 2017;82(3):387-95.
- 8 - Mendy A, Gasana J, Vieira ER, Forno E. Probiotic Administration in Early Life, Atopy, and Asthma: A Meta-analysis of Clinical Trials. 2013.
- 9 - Martinez FD. Role of viral infections in the inception of asthma and allergies during childhood: could they be protective? Vol. 49, *Thorax*. England; 1994. 1189-91.
- 10 - Flynn MG. Respiratory symptoms of rural Fijian and Indian children in Fiji. *Thorax* [Internet]. 1994 Dec;49(12):1201-4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC475323/>
- 11 - Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989;299(6710):1259-60.
- 12 - Rather IA, Bajpai VK, Kumar S, Lim J, Paek WK, Park YH. Probiotics and atopic dermatitis: An overview. *Front Microbiol*. 2016;7(APR):1-7.

- 13 - 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.
- 14 - Majamaa H, Isolauri E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99(2):179-85.
- 15 - Isolauri E, Arvola T, Sutas Y, Moilanen E, Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy.* 2000;30(11):1604-10.
- 16 - Kirjavainen P V, Salminen SJ, Isolauri E. Probiotic bacteria in the management of atopic disease: underscoring the importance of viability. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;36(2):223-7.
- 17 - Rosenfeldt V, Benfeldt E, Nielsen SD, Michaelsen KF, Jeppesen DL, Valerius NH, *et al.* Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(2):389-95.
- 18 - Viljanen M, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, *et al.* Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial. *Allergy.* 2005;60(4):494-500.
- 19 - Weston S, Halbert A, Richmond P, Prescott SL. Effects of probiotics on atopic dermatitis: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child.* 2005;90(9):892-7.
- 20 - Brouwer ML, Wolt-Plompen SAA, Dubois AEJ, van der Heide S, Jansen DF, Hoijer MA, *et al.* No effects of probiotics on atopic dermatitis in infancy: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy.* 2006;36(7):899-906.
- 21 - Folster-Holst R, Muller F, Schnopp N, Abeck D, Kreiselmair I, Lenz T, *et al.* Prospective, randomized controlled trial on *Lactobacillus rhamnosus* in infants with moderate to severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2006;155(6):1256-61.
- 22 - Sistek D, Kelly R, Wickens K, Stanley T, Fitzharris P, Crane J. Is the effect of probiotics on atopic dermatitis confined to food sensitized children? *Clin Exp Allergy.* 2006;36(5):629-33.
- 23 - Gruber C, Wendt M, Sulser C, Lau S, Kulig M, Wahn U, *et al.* Randomized, placebo-controlled trial of *Lactobacillus rhamnosus* GG as treatment of atopic dermatitis in infancy. *Allergy.* 2007;62(11):1270-6.
- 24 - Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, Kolacek S, Mihatsch W, Moreno L, *et al.* Supplementation of Infant Formula With Probiotics and / or Prebiotics : A Systematic Review and Comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. 2011;52(2):238-50.
- 25 - Taniuchi S. Administration of Bifidobacterium to Infants with Atopic Dermatitis: Changes in Fecal Microflora and Clinical Symptoms. 2005;5(2).
- 26 - Royal College of Paediatrics and Child Health. Allergy Care Pathways for Children Eczema Using the care pathway. :1-12.
- 27 - Intercollegiate S, Network G. Management of atopic eczema in primary care. (SIGN Guideline No 125). 2011;(March).
- 28 Sidbury R, Tom WL, Bergman JN, Kevin D, Silverman RA, Berger TG, *et al.* Guidelines of Care for the Management of Atopic Dermatitis Part 4: Prevention of Disease Flares and Use of Adjunctive Therapies and Approaches. *J Am Acad Dermatol.* 2015;71(6):1218-33.
- 29 - Gerasimov SV, Vasjuta VV, Myhovych OO, Bondarchuk LI. Probiotic Supplement Reduces Atopic Dermatitis in Preschool Children. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Clinical Trial. 2010;11(5):351-61.

#### CONFLITOS DE INTERESSE:

Os autores declaram não ter conflitos de interesse a declarar.

#### CORRESPONDÊNCIA:

Ana Sofia Barbosa Melo  
asofiabmelo@gmail.com

RECEBIDO: 21 de dezembro de 2018 | ACEITE: 09 de maio de 2019

# ANTI-HISTAMÍNICOS NO TRATAMENTO DO RESFRIADO EM IDADE PEDIÁTRICA: UMA REVISÃO DA LITERATURA

## ANTIHISTAMINES FOR THE TREATMENT OF COMMON COLD IN CHILDREN: A REVIEW OF THE LITERATURE

Autores:

Miguel Monte<sup>1</sup>, Mariana Novais<sup>2</sup>

### RESUMO

**Introdução:** Os anti-histamínicos são fármacos utilizados frequentemente no alívio sintomático do resfriado. Contudo, nos últimos anos a sua eficácia neste contexto, bem como a sua segurança, sobretudo na população pediátrica, tem sido questionada. O objetivo deste trabalho foi rever a evidência sobre a eficácia dos anti-histamínicos em monoterapia no resfriado em indivíduos em idade pediátrica.

**Métodos:** Foi realizada uma pesquisa de ensaios clínicos randomizados (ECR), revisões, meta-análises e normas de orientação clínica (NOC) nas bases de dados *Pubmed*, *Cochrane (Reviews e CENTRAL)*, *TRIP database*, *BMC Medicine*, *National Institutes of Health* e *Scielo*, publicados até novembro de 2018, sem restrição de idioma. Para análise dos artigos e atribuição de níveis de evidência e forças de recomendação foi utilizada a escala *Strenght Of Recommendation Taxonomy (SORT)*.

**Resultados:** De 727 artigos iniciais, foram analisados quatro ECR e três NOC. Os quatro ECR mostraram não haver efeito do tratamento com anti-histamínicos nos sintomas do resfriado em idade pediátrica (nível de evidência 2). As NOC não aconselham o uso de anti-histamínicos nesta patologia (nível de evidência 3).

**Discussão:** Os dados obtidos, apesar de resultarem de estudos com algumas limitações, são consistentes entre si, mesmo com diferentes anti-histamínicos.

**Conclusão:** Não existe evidência de benefício na prescrição de anti-histamínicos em monoterapia a indivíduos em idade pediátrica com resfriado (força de recomendação A). A limitada quantidade de ECR encontrados não reflete a pertinência desta temática, nem a elevada prevalência desta doença que, apesar de se tratar de uma patologia benigna, é muito prevalente. Consideramos pertinente a realização de um ECR com um desenho metodológico cuidadoso (ainda que não seja expectável que apresente resultados diferentes), assim como a elaboração de uma NOC portuguesa sobre este tema.

**Palavras-chave:** anti-histamínicos; resfriado comum; infecção das vias aéreas superiores; criança

**Keywords:** *antihistamines; common-cold; upper airway tract infection; child; infant*

### INTRODUÇÃO

O resfriado comum, vulgarmente conhecido como constipação, é uma doença benigna e auto-limitada que se caracteriza por uma infecção vírica das vias aéreas superiores, sendo o agente mais comum o rinovírus.<sup>1</sup> A sua incidência é maior na idade pediátrica (cerca de seis episódios no primeiro ano de vida) e decresce com a idade (cerca de dois episódios por ano entre os 15 e 19 anos).<sup>2,3</sup>

Apesar do seu caráter benigno, esta é uma das causas mais frequentes de consulta nos cuidados de saúde primários,<sup>4</sup> tendo um peso importante em termos de absentismo laboral e escolar.<sup>5</sup>

O tratamento é sintomático, havendo múltiplas opções terapêuticas disponíveis no mercado, muitas não sujeitas a prescrição médica.<sup>1,5</sup>

Em 2009, nos Estados Unidos da América (EUA), os medicamentos para alívio sintomático do resfriado

eram uma das 20 principais causas de morte por consumo de substâncias em crianças com menos de cinco anos.<sup>6</sup> Num estudo farmacoepidemiológico da população alemã, 14,3% das crianças com resfriado foram medicadas, sendo que apenas 50% receberam um fármaco prescrito pelo médico.<sup>7</sup>

Os anti-histamínicos são uma das classes mais utilizadas para o alívio sintomático dos resfriados (em combinação ou monoterapia), mas a sua eficácia vem sendo questionada ao longo dos anos, principalmente na população pediátrica, havendo preocupação quanto à sua segurança nestes indivíduos.<sup>8-10</sup>

O objetivo deste trabalho foi rever a evidência disponível acerca da eficácia dos anti-histamínicos em monoterapia no alívio sintomático dos resfriados em idade pediátrica.

### MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa de ensaios clínicos randomizados (ECR), revisões, meta-análises e normas de orientação clínica (NOC) nas bases de dados *Pubmed*, *Cochrane (Reviews e CENTRAL)*, *TRIP database*, *BMC Medicine*, *National Institutes of Health* e *Scielo*, sem restrição de data ou idioma de publicação, no dia 29 de novembro de 2018.

1. Médico Interno de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF São João, ACES Aveiro Norte

2. Médico Interno de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF Salvador Machado, ACES Aveiro Norte



As palavras-chave utilizadas na *Pubmed* foram ("Histamine Antagonists"[Mesh] AND ("Respiratory Tract Infections"[Mesh] OR "Common Cold"[Mesh])) AND ("Child"[Mesh] OR "Child, Preschool"[Mesh] OR "Infant"[Mesh] OR "Adolescent"[Mesh]), tendo sido estes os termos *MeSH* utilizados nas restantes bases de dados. No Quadro I encontram-se os critérios de inclusão e exclusão utilizados para seleção de artigos e no Quadro II encontra-se a pergunta PICO à qual tentámos responder com esta revisão.

**Quadro I.** Critérios de inclusão e exclusão de artigos utilizados na pesquisa bibliográfica

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO
População pediátrica	População adulta
<i>Patient-oriented outcomes</i> (melhoria dos sintomas, redução do tempo de doença, redução de complicações)	<i>Disease-oriented outcomes</i>
	Infeção bacteriana das vias aéreas
Anti-histamínicos em monoterapia	História de sintomas alérgicos (asma, dermatite atópica, bronquiolite)
	Outras comorbilidades associadas
	Combinações de fármacos com anti-histamínicos

**Quadro I.** Pergunta PICO à qual se tentou dar resposta com esta revisão sistemática

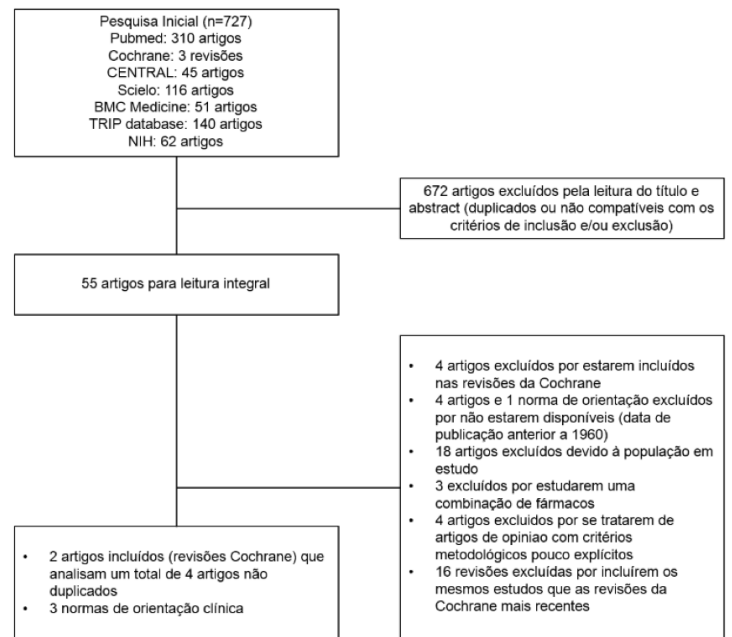
<b>População</b>	Indivíduos em idade pediátrica com infeção vírica das vias aéreas superiores (resfriado)
<b>Intervenção</b>	Administração de anti-histamínico em monoterapia
<b>Controlo/ Comparação</b>	vs placebo ou outro fármaco
<b>Outcome</b>	Melhoria sintomática ou redução da duração dos sintomas

Após seleção dos artigos a incluir na revisão, ambos os autores fizeram uma análise independente de todos os artigos e posteriormente foram comparados os resultados.

Para análise dos artigos e atribuição de níveis de evidência e forças de recomendação foi utilizada a escala *Strenght Of Recommendation Taxonomy* (SORT) proposta pela *American Academy of Family Physicians* e, para uma análise mais objetiva, a escala de *Jadad*.<sup>11,12</sup>

## RESULTADOS

No final do processo, foram incluídas duas revisões da *Cochrane* com um total de quatro ECR para análise, tendo sido feita a conversão da análise destas revisões para a escala SORT, após leitura dos artigos originais. Foram também incluídas três NOC. Não foram encontrados ensaios clínicos a decorrer que correspondessem aos critérios de inclusão e exclusão utilizados. Na Figura 1 pode ser consultado o resumo das várias fases da pesquisa e seleção de artigos.



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

Numa revisão da *Cochrane* publicada em 2014 sobre a eficácia de medicamentos não sujeitos a prescrição médica para a tosse aguda em crianças e adultos em ambulatório foram incluídos três ECR que cumpriam os critérios para serem incluídos no nosso trabalho.<sup>13</sup> Noutra revisão da *Cochrane* publicada em 2015 sobre a eficácia dos anti-histamínicos no resfriado comum foram incluídos dois ECR que cumpriam os critérios para inclusão no nosso trabalho, sendo que um destes estava já incluído na revisão de 2014. Foram, por isso, analisados quatro ECR.

Nestes quatro ECR foram incluídos, no total, 425 indivíduos em idade pediátrica. O estudo mais recente (*Bhattacharya et al., 2012*) incluiu 120 crianças com idades compreendidas entre 1 e 12 anos que apresentavam infeção das vias aéreas superiores (rinorreia e/ou tosse com menos de sete dias de evolução), excluindo doenças alérgicas ou patologia pulmonar crónica, na Índia, em regime de ambulatório. Os autores dividiram a amostra em três grupos, comparando dextrometorfano, prometazina e placebo e avaliaram a frequência da tosse, qualidade do sono da criança e dos pais e frequência de tosse emetizante. Este estudo não encontrou diferenças significativas entre os grupos, mas encontrou uma maior tendência para efeitos laterais nos grupos tratados com dextrometorfano e prometazina.<sup>14</sup>

No estudo de *Paul et al. (2004)*, foram incluídas 100 crianças de 2 a 18 anos de idade com infeção das vias aéreas superiores (rinorreia e/ou tosse com menos de sete dias de evolução), excluindo doenças alérgicas, patologia pulmonar crónica ou infeção bacteriana, em regime de ambulatório. Foram divididas em três grupos, comparando dextrometorfano,

difenidramina e placebo. Os autores avaliaram a frequência e severidade da tosse, qualidade do sono da criança e dos pais e o grau de incômodo da tosse para a criança. Em relação à eficácia ou efeitos laterais, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos.<sup>15</sup>

No estudo de *Sakchainanont et al.* (1990) foram incluídas 150 crianças de 1,5 a 60 meses de idade com resfriado (rinorreia com ou sem tosse não produtiva com até três dias de evolução), com os seguintes critérios de exclusão: doenças alérgicas, patologia pulmonar crônica, febre (> 38,3°C), contagem de eosinófilos nasal > 10% ou infecção bacteriana. Foram divididos em três grupos, comparando clemastina, clorfeniramina e placebo. Os autores avaliaram a severidade, características e a quantidade da rinorreia, a frequência da tosse, o edema dos cornetos nasais e o grau de sonolência. Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na redução da duração da rinorreia em ambos os grupos medicados com anti-histamínicos ( $p = 0,015$ ), mas não em relação à duração ou severidade da tosse, nem à melhoria do sono.<sup>16</sup>

Finalmente, no estudo de *Hugenin et al.* (1988) foram incluídas 62 crianças de 2 a 15 anos de idade com sintomas de resfriado (rinorreia e/ou tosse), excluindo doenças alérgicas, febre, esfregaço de orofaringe positivo para *Streptococcus* grupo A, leucocitose ou infecção bacteriana. Foram divididos em dois grupos, comparando astemizol com placebo. Os autores avaliaram a severidade da rinorreia e a duração da rinorreia e tosse. O *follow up* foi de 80,6%, por desenvolvimento de infecção bacteriana ou não cumprimento do protocolo. Neste estudo, o astemizol pareceu reduzir a duração do quadro ( $p = 0,06$ ).<sup>17</sup>

As NOC existentes sobre este tema são do *American College of Chest physicians* (CHEST)<sup>18</sup>, da *Canadian Paediatric Society*<sup>19</sup> e da *Toracic Society of Australia and New Zealand*<sup>20</sup>. As três sociedades desaconselham a prescrição de anti-histamínicos nas crianças com resfriados comuns. Não há nenhuma NOC portuguesa sobre este tema.

Nos Quadros III, IV e V estão resumidos os estudos e *guidelines* referidas, com atribuição do respetivo nível de evidência.

**Quadro III.** Quadro resumo das características dos ensaios clínicos randomizados analisados e respetivos níveis de evidência atribuídos

ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS						
Estudo	Pop.	Intervenção	Comparação	Outcome	Resultados	NE
<i>Bhattacharya et al.</i> 2012	1-12 anos (n = 120)	Prometazina 0,5 mg/kg 8/8 h, 3 dias	Dextrometorfano 5mg 6/6 - 8/8 h Placebo	Frequência da tosse; qualidade do sono da criança e dos pais; episódios de tosse emetizante	Sem diferenças estatisticamente significativas	1
<i>Paul et al.</i> 2004	2-18 anos (n = 100)	Difenidramina, 1,25 mg/kg, toma única	Dextrometorfano segundo idade (toma única)	Frequência da tosse; qualidade do sono da criança e dos pais	Sem diferenças estatisticamente significativas	2
<i>Sakchainanont et al.</i> 1990	1,5-60 meses (n = 150)	Clemastina 0,05 mg/kg 12/12h Clorfeniramina 0,11 mg/kg 8/8 h, 3 dias	Placebo	Severidade e quantidade da rinorreia; frequência da tosse; sonolência	Sem diferenças estatisticamente significativas	2
<i>Hugenin et al.</i> 1988	2-15 anos (n = 62)	Astemizol 0,2 mg/kg/dia, 7 dias	Placebo	Severidade da rinorreia; duração dos sintomas	Sem diferenças estatisticamente significativas	2

**Legenda:** h - horas; NE - nível de evidência; pop. - população

**Quadro IV.** Avaliação dos ensaios clínicos randomizados através da escala de *Jadad*

Avaliação - escala de <i>Jadad</i>								
	Randomização?	Método de randomização apropriado?	<i>Blinding</i> ?	Método de <i>blinding</i> apropriado?	Foram descritos os <i>drop-outs</i> e <i>withdrawals</i>	Descrição clara de critérios de inclusão/exclusão?	Está descrito o método de verificar efeitos adversos?	Está descrito o método de análise estatística?
<i>Bhattacharya et al.</i> 2012	1	1	1	1	1	1	1	1
<i>Paul et al.</i> 2004	1	1	1	1	0	1	1	1
<i>Sakchainanont et al.</i> 1990	1	0	1	1	1	1	1	1
<i>Hugenin et al.</i> 1988	1	0	1	1	1	1	0	1

**Quadro V.** Resumo das *guidelines* incluídas na revisão e respectivos níveis de evidência

Normas de Orientação Clínica		
Sociedade	Recomendação	NE
American College of Chest Physicians (CHEST)	Não prescrever anti-histamínicos para crianças com resfriado	3
Canadian Paediatric Society	Não prescrever anti-histamínicos para crianças com resfriado	3
Toracic Society of Australia and New Zealand	Não prescrever anti-histamínicos para crianças com resfriado	3

**Legenda:** NE – nível de evidência

## DISCUSSÃO

A presente revisão teve como objetivo analisar a evidência existente acerca da eficácia dos anti-histamínicos como monoterapia no resfriado comum em idade pediátrica. Em 2010, Santos *JA* realizou uma revisão da evidência existente até à data sobre este tema, tanto em crianças como adultos.<sup>10</sup> Entretanto, as revisões da *Cochrane* sobre este tópico foram atualizadas<sup>8,13</sup> e foi realizado um novo ECR.<sup>14</sup> Por outro lado, as restrições de idioma ou data de publicação fazem com que alguns ECR não sejam incluídos em várias revisões sobre este tema.<sup>10</sup>

Neste trabalho foram pesquisados todos os artigos referentes à população pediátrica com diagnóstico de resfriado comum (segundo as várias designações possíveis), sem restrição de idioma ou data de publicação. Foram encontrados quatro ECR que cumpriam os critérios de inclusão. A limitada quantidade de ECR encontrados não reflete a elevada prevalência desta doença nem a pertinência desta temática.

Relativamente aos estudos incluídos nesta revisão, o estudo de *Bhattacharya et al.*, publicado em 2012 é um estudo metodologicamente bem desenhado, com baixo risco de enviesamento e completado por todos os indivíduos inicialmente incluídos (*follow-up* 100%). As limitações deste estudo são o pequeno tamanho amostral ( $n = 120$ , 40 indivíduos em cada grupo) e a forma como tentaram registar os *outcomes* (foi entregue um questionário de resposta subjetiva aos pais). O estudo de *Paul et al.* (2004) não explica de que forma foi feita a atribuição aleatória da intervenção. Ainda assim, o risco de enviesamento é baixo. As limitações são as mesmas do estudo anterior, sendo que a amostra foi ainda mais pequena ( $n = 100$ , 33 em cada grupo de intervenção e 34 no grupo de placebo) e os questionários utilizados são pouco objetivos. O estudo de *Sakchainanont et al.* (1990) apresenta baixo risco de enviesamento, apesar de também não explicar como foi feita a atribuição aleatória da intervenção. As limitações são as mesmas que foram apontadas aos estudos anteriores. O estudo de *Hugenin et al.* (1988) apresenta um viés de seleção importante, pois inclui crianças com

quadros arrastados de tosse e/ou rinorreia (duração média dos sintomas no momento da inclusão do estudo: seis dias (entre 1 e 365), pelo que alguns dos indivíduos incluídos não teriam certamente um resfriado comum. Também o método de atribuição aleatória da intervenção não foi especificado, não sendo possível excluir enviesamento. Outras limitações do estudo são semelhantes às já apontadas aos estudos anteriores (amostra pequena e *outcomes* subjetivos).

O último estudo realizado com anti-histamínicos em monoterapia nesta população foi em 2012,<sup>14</sup> não havendo registo de nenhum estudo a decorrer atualmente. Assim, parece não haver interesse pela comunidade científica em estudar este tema com mais profundidade. Algumas das mais importantes sociedades médicas da área pronunciaram-se sobre o tema, desaconselhando a prescrição de anti-histamínicos nestes casos.<sup>4,18-20</sup> À primeira vista, poderia parecer que este seria um assunto encerrado, uma vez que nenhum dos estudos existentes mostrou eficácia dos anti-histamínicos em relação ao placebo e que todas as sociedades médicas estão de acordo em relação à não prescrição. No entanto, os autores deste trabalho consideram importante analisar cuidadosamente a evidência existente.

Os quatro ECR disponíveis utilizam amostras muito pequenas (a maior com 150 indivíduos) e dois não explicitam como foi feita a atribuição aleatória da intervenção, não sendo possível excluir enviesamento nesta fase dos estudos. O estudo de *Hugenin*<sup>16</sup> apresenta ainda claras falhas na seleção da população (definição do diagnóstico). Por este motivo, os autores apenas atribuíram nível de evidência 1 a um dos ECR.

Outra questão que vale a pena salientar é que os quatro ECR utilizaram como intervenção anti-histamínicos de 1ª geração que são, hoje em dia, pouco utilizados. Se, por um lado, podemos afirmar que não sabemos se a classe mais recente de anti-histamínicos poderia apresentar resultados diferentes, por outro também é importante realçar que estes são utilizados nestes casos sem nenhum estudo que suporte a sua utilização.

Apesar das limitações já apresentadas, os quatro ECR, nos quais foram estudados diferentes anti-histamínicos de primeira geração, tiveram resultados consistentes entre si. Apenas um dos estudos mostrou redução estatisticamente significativa da duração da rinorreia, mas sem efeito nos restantes sintomas do resfriado.<sup>15</sup> Parece, portanto, existir ineficácia da classe de anti-histamínicos no alívio dos sintomas ou redução da duração do resfriado em idade pediátrica. Os autores da revisão da *Cochrane* de 2015 referem que, apesar da fraca qualidade dos ECR disponíveis, o facto de todos apresentarem o mesmo resultado (ausência de eficácia) e o facto dos estudos em adultos chegarem à mesma conclusão reforça estes mesmos resultados, sendo pouco provável que um novo ECR com um melhor desenho metodológico venha demonstrar resultados diferentes.<sup>8</sup>

Os quatro ECR analisados estudaram resultados orientados para o paciente, muitas vezes mais subjetivos e difíceis de estudar, o que torna os resultados encontrados mais aplicáveis à prática clínica diária.

Relativamente à segurança, em nenhum dos ECR analisados foi reportado um aumento de efeitos laterais estatisticamente significativo.

Finalmente, consideramos que a realização de um futuro ECR com um maior tamanho amostral e com um desenho metodológico cuidadoso (nomeadamente que explicita o processo de atribuição aleatória da intervenção), estudando anti-histamínicos de nova geração, teria interesse para responder às questões acima referidas. Contudo, estamos de acordo com os autores da revisão mais recente da *Cochrane*, considerando que, uma vez que todos os estudos até ao momento, em população adulta ou pediátrica, não mostraram benefício dos anti-histamínicos na melhoria de sintomas do resfriado, é muito pouco provável que outro estudo venha a apresentar resultados diferentes.

Assim, apesar dos ECR disponíveis apresentarem algumas falhas metodológicas, a consistência dos resultados ao longo dos anos, com diferentes anti-histamínicos, tanto na população pediátrica como na população adulta e o facto de serem estudados resultados orientados para o paciente em todos os ECR são fatores que contribuem para aumentar a força de recomendação da presente revisão.

## CONCLUSÃO

Após finalizar esta revisão, podemos concluir que não existe evidência que recomende a prescrição de anti-histamínicos em monoterapia ou na sua administração sem prescrição médica, a indivíduos em idade pediátrica com resfriado comum. Atribuímos a esta conclusão força de recomendação A.

Consideramos que teria interesse a realização de um estudo com maior tamanho amostral, com

anti-histamínicos de nova geração e metodologicamente bem desenhado, apesar de dificilmente surgirem resultados diferentes dos obtidos nos estudos anteriores.

Por fim, estando perante uma patologia habitualmente associada a prescrições inadequadas, nomeadamente de anti-histamínicos, nos resfriados em idade pediátrica, torna-se relevante propor a elaboração de uma NOC portuguesa sobre este tema, uma vez que, até à data, não há registo de nenhuma. Deste modo, caminharemos, não só, para uma utilização mais racional dos anti-histamínicos e consequente redução dos custos associados, mas principalmente para uma maior segurança na prescrição de fármacos nesta população, que é considerada e deve ser tratada como um grupo vulnerável.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1 - Heikkinen T, Jarvinen A. The common cold. *Lancet*. 2003;361(9351):51-9.
- 2 - Monto AS. Studies of the community and family: acute respiratory illness and infection. *Epidemiol Rev*. 1994;16(2):351-73.
- 3 - Monto AS, Ullman BM. Acute respiratory illness in an American community. The Tecumseh study. *JAMA*. 1974;227(2):164-9.
- 4 - Fashner J, Ericson K, Werner S. Treatment of the common cold in children and adults. *Am Fam Physician*. 2012;86(2):153-9.
- 5 - Adams PF, Hendershot GE, Marano MA. Current estimates from the National Health Interview Survey, 1996. *Vital Health Stat*. 1999;10(200):1-203.
- 6 - Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR Jr., Green JL, Rumack BH, Giffin SL. 2009 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 27th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)*. 2010;48(10):979-1178.
- 7 - Eckel N, Sarganas G, Wolf IK, Knopf H. Pharmacoeconomics of common colds and upper respiratory tract infections in children and adolescents in Germany. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2014;15:44.
- 8 - De Sutter AI, Saraswat A, van Driel ML. Antihistamines for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;11:CD009345.
- 9 - Sterrantino C, Duarte G, Costa J, Vaz-Carneiro A. Analysis of the Cochrane Review: Antihistamines for the Common Cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;11:CD009345. *Acta Med Port*. 2016;29(3):164-7.
- 10 - Santos JA. Anti-histamínicos no resfriado comum: uma prescrição igualmente comum. *Rev Port Med Geral Fam*. 2012;28:43-8.
- 11 - 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.
- 12 - Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17:1-12.
- 13 - Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;11:CD001831.
- 14 - Bhattacharya M, Joshi N, Yadav S. To Compare the Effect of Dextromethorphan, Promethazine and Placebo on Nocturnal Cough in Children Aged 1-12 y with Upper Respiratory Infections: A Randomized Controlled Trial. *Indian J Pediatr* 2013;80(11):891-5.
- 15 - Paul IM, Yoder KE, Crowell KR, Shaffer ML, McMillan HS, Carlson LC, et al. Effect of Dextromethorphan, Diphenhydramine, and Placebo on Nocturnal Cough and Sleep Quality for Coughing Children and Their Parents. *Pediatrics*. 2004;114(1):e85-e90.
- 16 - Sakchainanont B, Ruangkanhasetr S, Chantarojanasiri T, Tapasart C, Suwanjutha S. Effectiveness of antihistamines in common cold. *J Med Assoc Thai*. 1990;73(2):96-101.
- 17 - Hugenin M, Martin Du Pan R, Oppikofer-Doody AM. Astemizole in the treatment of acute rhinopharyngitis (common cold). A double-blind study in pediatrics. *Rev Med Suisse Romande*. 1988;108(11):961-6.
- 18 - Malesker MA, Callahan-Lyon P, Ireland B, Irwin RS. Pharmacologic and Nonpharmacologic Treatment for Acute Cough Associated With the

Common Cold: CHEST Expert Panel Report. Chest. 2017;152(5):1021-37.  
19 - Goldman RD. Treating cough and cold: Guidance for caregivers of children and youth. Paediatr Child Health. 2011;16(9):564-9.  
20 - Chang AB, Landau LI, Van Asperen PP, Glasgow NJ, Robertson CF, Marchant JM, *et al.* Cough in children: definitions and clinical evaluation. Med J Aust. 2006;184(8):398-403.

**CONFLITOS DE INTERESSE:**

Os autores negam qualquer conflito de interesse na realização e publicação desta revisão.

**CORRESPONDÊNCIA:**

Miguel Ângelo de Amorim Gama Ferreira Monte  
miguelmonte@gmail.com

RECEBIDO: 02 de janeiro de 2019 | ACEITE: 22 de abril de 2019

## N-3 PUFAS E DÉFICE COGNITIVO LIGEIRO: QUAL A EVIDÊNCIA DA SUPLEMENTAÇÃO EM IDOSOS?

### N-3 PUFAS AND MILD COGNITIVE IMPAIRMENT: IS THERE EVIDENCE TO RECOMMEND SUPPLEMENTATION IN THE ELDERLY?

Autores:

Maria de Freitas Domingues<sup>1</sup>, Daniela Duarte Silva<sup>1</sup>, Ana Isabel Morais<sup>2</sup>, Mónica Silveira<sup>2</sup>

#### RESUMO

**Introdução:** O défice cognitivo ligeiro (DCL) situa-se entre o envelhecimento normal e a demência precoce, determinando vigilância neurológica e reforço de medidas neuroprotetoras. Atualmente não está recomendado nenhum tratamento para atrasar o declínio cognitivo. As sociedades com grande consumo de peixe - fontes de ácidos gordos poli-insaturados ómega-3 (n-3 PUFAs) - apresentam menor prevalência de demência e DCL. Apesar de alguns estudos sugerirem benefícios da suplementação com n-3 PUFAs em doentes com doença de *Alzheimer*, o benefício no DCL é incerto. Este trabalho revê a evidência científica acerca da suplementação com n-3 PUFAs comparativamente a placebo na melhoria do DCL em idosos.

**Métodos:** Pesquisa de normas de orientação clínica, meta-análises, revisões sistemáticas e estudos originais na MEDLINE e nas bases de dados *National Guideline Clearing House*, *NHS Evidence*, *CMA Practice Guidelines InfoBase*, *Cochrane Collaboration*, *DARE*, *Bandolier* e *Evidence-Based Medicine*, usando os termos *MeSH* "Cognitive Dysfunction" e "Fatty Acids, Omega-3" para obtenção de artigos escritos em inglês, português e espanhol publicados entre 12/05/2015 e 30/09/2018 (data de pesquisa). A *Strength of Recommendation Taxonomy* da *American Academy of Family Physicians* foi usada para classificar o nível de evidência e força de recomendação, tendo sido usada a escala de *Jadad* para avaliação dos ensaios clínicos incluídos.

**Resultados:** Foram identificados 68 artigos, sendo selecionados quatro após exclusão de duplicados e aplicação dos critérios de inclusão - uma revisão sistemática e três ensaios clínicos controlados aleatorizados, todos avaliando por testes neuropsicológicos a eficácia da suplementação com n-3 PUFAs comparativamente a outros ácidos gordos com o mesmo teor calórico (placebo) na melhoria do DCL.

**Discussão:** Os estudos revelaram-se heterogéneos (nomeadamente em doses usadas e tempo de suplementação), com resultados díspares.

**Conclusão:** A suplementação com n-3 PUFAs em idosos com DCL parece ser segura, todavia não existe evidência suficiente para a sua recomendação como tratamento (força de recomendação B).

**Palavras-chave:** défice cognitivo ligeiro; disfunção cognitiva; ácidos gordos poli-insaturados ómega-3; idosos

**Keywords:** *mild cognitive impairment; cognitive dysfunction; omega-3 poly-unsaturated fatty acids; elderly*

#### INTRODUÇÃO

Os ácidos gordos polinsaturados ómega-3 (n-3 PUFAs) - grupo de compostos que inclui o ácido alfa-linolénico (ALA), o ácido eicosapentaenóico (EPA) e o ácido docosaexaenóico (DHA) - apresentam importantes efeitos fisiológicos no ser humano, nomeadamente no que concerne à funcionalidade e integridade das membranas celulares e manutenção de adequada função cerebral, hepática, renal, suprarrenal, das gónadas e da retina. Ademais, contribuem para a produção local de hormonas (prostaglandinas, leucotrienos e tromboxanos) e regulam respostas imunes/inflamatórias, pressão arterial, fluidez sanguínea e fenómenos de vasoconstrição.<sup>1</sup> Sendo ácidos gordos essenciais, devem ser obtidos níveis adequados destes compostos através da dieta - destacam-se o óleo

de linhaça como fonte de ALA e o pescado e óleos de peixe como fontes de EPA e DHA.<sup>1</sup> Os n-3 PUFAs têm vindo a demonstrar benefícios em patologia cardiovascular, reduzindo a morbimortalidade,<sup>1</sup> diminuindo a pressão arterial, melhorando o perfil lipídico aterogénico e reduzindo a agregação plaquetária.<sup>1</sup> Do mesmo modo, um consumo adequado de n-3 PUFAs tem demonstrado benefícios em doentes com síndrome metabólica, obesidade, diabetes *mellitus* tipo 2, depressão e doenças oftalmológicas degenerativas, havendo também relatos de possíveis benefícios na doença de *Alzheimer*.<sup>2</sup>

O défice cognitivo ligeiro (DCL) representa um quadro intermédio de funcionalidade cognitiva, que se situa entre as alterações registadas durante o processo de envelhecimento normal e as alterações sugestivas de quadros demenciais como a doença de *Alzheimer*.<sup>3</sup> A prevalência estimada de DCL varia entre 10-20% em idosos com idade superior a 65 anos, estando documentado um risco acrescido de desenvolvimento de demência nestes doentes quando comparados com idosos sem DCL.<sup>4-8</sup> O diagnóstico desta patologia é clínico, estando definidos como critérios: a preocupação em relação a uma alteração

1. Médica Interna de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, Unidade de Saúde Familiar Brás Oleiro, ACES Grande Porto II - Gondomar

2. Médica Interna de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, Unidade de Saúde Familiar Despertar, ACES Grande Porto II - Gondomar

cognitiva (por parte do doente, cuidador ou médico assistente); evidência objetiva de limitação em um ou mais domínios cognitivos (quantificada em testes neuropsicológicos); preservação de independência funcional, apesar de menor eficiência e maior propensão para erros nas atividades da vida diária; ausência de limitação significativa na funcionalidade social ou ocupacional.<sup>9</sup>

Até ao momento não está recomendado nenhum tratamento farmacológico para combater a evolução do DCL<sup>10</sup> – privilegia-se neste contexto a modificação de fatores de risco cardiovasculares, o treino de memória e a prevenção do isolamento social. Tendo em conta que o DCL é um estado considerado pré-demençial, coloca-se a hipótese de que os n-3 PUFAs possam condicionar benefício na DCL em idosos.

Deste modo, é objetivo deste trabalho rever a evidência atualmente disponível acerca do uso de n-3 PUFAs comparativamente ao placebo na melhoria neuropsicológica de idosos com diagnóstico de DCL.

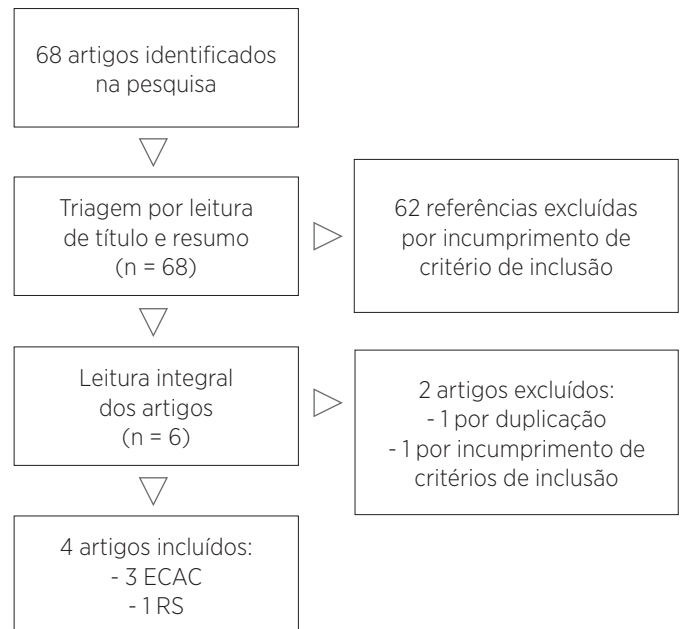
## MÉTODOS

Foi efetuada uma pesquisa de normas de orientação clínica, meta-análises, revisões sistemáticas e estudos originais na MEDLINE e nas bases de dados *National Guideline Clearing House*, *National Health Service (NHS) Evidence*, *Canadian Medical Association Practice Guidelines InfoBase (CMA)*, *The Cochrane Collaboration*, *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*, *Bandolier* e *Evidence-Based Medicine (BMJ)*, tendo sido usados na pesquisa os termos *MeSH "Cognitive Dysfunction"* e *"Fatty Acids, Omega-3"* para obtenção de artigos escritos em inglês, português e espanhol, publicados desde 12 de maio de 2012 até 30 de setembro de 2018, data em que foi realizada a pesquisa. A *Strenght of Recommendation Taxonomy (SORT)*<sup>11</sup> da *American Academy of Family Physicians (AAFP)* foi usada para classificar o nível de evidência (NE) e a força da recomendação de todos os artigos analisados, tendo sido adicionalmente usada a escala de *Jadad* de 3 pontos para avaliar os ensaios clínicos selecionados.<sup>12</sup> Incluíram-se estudos referentes a indivíduos da espécie humana, idosos (idade média  $\geq$  65 anos), com DCL, nos quais foi estudada a utilização de suplementos alimentares de n-3 PUFAs por via oral, em comparação com placebo. Os resultados foram medidos em relação ao impacto na melhoria da capacidade cognitiva, avaliada objetivamente por testes neuropsicológicos. Foram excluídos os artigos duplicados e os artigos que não cumpriam os critérios de inclusão.

## RESULTADOS

Dos 68 artigos encontrados, 62 foram excluídos após leitura do título e resumo, por incumprimento

dos critérios de inclusão supramencionados. Dos seis artigos analisados na íntegra pelas autoras, um foi excluído por incumprimento dos critérios de inclusão e um por se tratar de um artigo repetido. Deste modo, foram incluídas nesta revisão baseada na evidência (RBE) quatro publicações distintas referentes a três ensaios clínicos aleatorizados controlados (ECAC) e uma revisão sistemática (RS) (Figura 1).



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

**Legenda:** ECAC - ensaio clínico aleatorizado controlado, RS - revisão sistemática.

- Cooper C et al.<sup>10</sup>

Desta revisão sistemática, destacam-se os achados de dois ensaios clínicos aleatorizados com controlo de placebo, conduzidos pelas equipas de *Chiu et al.* e *Sinn et al.*, respetivamente, em populações taiwanesas e australianas. Destacamos estes dois ECAC, uma vez que a revisão citada engloba resultados referentes a outras intervenções – a nível alimentar, psicológico e farmacológico – que não foram alvo de avaliação no presente trabalho. No primeiro ECAC, que usou como intervenção a suplementação diária de 1080 mg EPA + 720 mg DHA durante seis meses em 46 indivíduos com défice cognitivo ligeiro, sendo o grupo placebo suplementado com cápsulas idênticas mas contendo azeite. O desempenho cognitivo foi medido no início e no final da intervenção, através das escalas teste *Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale (ADAS-Cog)*, *MMSE* e *Clinical Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input (CIBIC-Plus)*. Registou-se uma melhoria de desempenho no *ADAS-Cog* quando ajustado para idade, género e nível educacional ( $-3,73 \pm 4,29$  no placebo versus  $-2,46 \pm 2,63$ ,  $p = 0,03$ ), não tendo havido diferenças nos testes *CIBIC-Plus* e *MMSE*. Já no segundo ECAC considerado, da autoria de *Sinn et*

al., foi feito uso de dois grupos de intervenção distintos – o primeiro com suplementação rica em EPA (1670 mg EPA + 160 mg DHA) e o segundo com suplementação rica em DHA (400 mg EPA + 1550 mg DHA) – ambos confrontados com o grupo placebo, em que os participantes receberam suplementação de cápsulas com 2200 mg de ácido linoleico. A suplementação nos três grupos decorreu durante seis meses, sendo realizada avaliação de função cognitiva no início e término da intervenção com recurso a testes neuropsicológicos direcionados para a avaliação da memória – *Rey Auditory Verbal Learning Test (RALVT)*, *Digits Forward*, *Boston Naming Task* – e da função executiva – *Initial Letter Fluency Score*, *Digits Backward*, *Letter/Number Sequencing*, *Trail-making Task*, *Stroop Score* e *Excluded Letter Fluency*. Em comparação com o grupo placebo, verificou-se uma melhoria de fluência verbal (melhoria média de  $4,16 \pm 1,99$  versus placebo,  $p = 0,04$ ) no grupo com suplementação rica em DHA, não tendo sido registadas diferenças significativas em relação ao grupo com suplemento rico em EPA. Assim, de acordo com os dados dos estudos supramencionados, esta RS apresenta resultados apenas parcialmente favoráveis à suplementação com n-3 PUFAs e pouco consistentes entre as intervenções avaliadas - deste modo, podemos dizer que esta RS é classificada, de acordo com a classificação SORT<sup>11</sup>, com um nível de evidência 2.

- Hashimoto M et al.<sup>13</sup>

Este ensaio clínico aleatorizado controlado abrangeu uma população de 75 indivíduos utentes de lares de idosos no Japão, sendo a intervenção aplicada a 43 destes e consistindo na confeção e administração de refeições com “salsicha de peixe” suplementada (1720 mg DHA + 406 mg EPA) durante 12 meses, versus a confeção e administração de refeições com “salsicha de peixe” não-suplementada a 32 indivíduos, por um período de 12 meses. O desempenho cognitivo foi avaliado pelos testes *Mini Mental State Examination (MMSE)* e *Hierarchic Dementia Scale – Revised (HDS-R)*, antes da intervenção, aos seis meses e aos 12 meses. Os resultados obtidos não mostraram diferenças significativas na avaliação por HDS-R (aos 6 meses,  $-2,00 \pm 0,73$  no grupo placebo versus  $-0,39 \pm 0,79$  no grupo de intervenção,  $p = 0,062$ ; aos 12 meses,  $-2,39 \pm 0,77$  no grupo placebo versus  $-2,25 \pm 0,95$  no grupo de intervenção,  $p = 0,577$ ), sendo que a avaliação pelo *MMSE* revelou uma melhoria da área de memória imediata na avaliação aos seis meses ( $-0,43 \pm 0,22$  no grupo placebo versus  $1,11 \pm 0,31$  no grupo de intervenção,  $p = 0,001$ ), que não se confirmou na avaliação no final dos 12 meses de intervenção ( $-0,39 \pm 0,22$  no grupo placebo versus  $0,43 \pm 0,34$  no grupo de intervenção,  $p = 0,075$ ). Este artigo é cotado com 4 pontos de acordo com a escala de

*Jadad*<sup>12</sup>, situando-se assim no nível de evidência 1, de acordo com a taxonomia SORT<sup>11</sup>.

- Bo Y et al.<sup>14</sup>

Neste ECAC decorrido na China com uma população de 86 participantes, foram comparados os efeitos da suplementação com n-3 PUFAs (720 mg EPA + 480 mg DHA) durante seis meses a 44 indivíduos com os efeitos da toma de cápsulas contendo 550 mg ácido oleico (placebo) pelo mesmo período de tempo, a 42 participantes. A avaliação cognitiva foi feita através do teste *Brief Cognitive Assessment Tool (BCAT)* previamente à intervenção e após o término desta. Neste estudo, verificou-se que a suplementação com n-3 PUFAs repercutiu-se numa melhoria total no score BCAT – destacam-se os parâmetros de velocidade perceptual ( $0,81 \pm 2,83$  no grupo placebo versus  $3,61 \pm 3,69$  no grupo de intervenção,  $p = 0,0002$ ), construção visuo-espacial ( $0,00 \pm 3,22$  no placebo versus  $2,45 \pm 2,72$  no grupo de intervenção,  $p = 0,0002$ ) e memória de trabalho ( $1,38 \pm 2,66$  no placebo versus  $3,32 \pm 3,45$  no grupo de intervenção,  $p = 0,0047$ ) como aqueles em que a melhoria foi mais consistente ( $p < 0,01$ ). De acordo com os critérios da escala de *Jadad*<sup>12</sup>, este artigo obtém 5 pontos, tendo assim um nível de evidência 1 de acordo com a classificação SORT<sup>11</sup>.

- Zhang YP et al.<sup>15</sup>

Neste ECAC realizado na China, foram comparados os efeitos da toma diária de cápsulas contendo 2000 mg de DHA durante 12 meses, com os efeitos da toma de cápsulas contendo óleo de milho (placebo) durante o mesmo período, tendo sido aplicado a versão chinesa do teste *Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised (WAIS-RC)* no período pré-intervenção, aos seis meses do seu início e no final de 12 meses de intervenção. O estudo conclui que, após 12 meses, no grupo de intervenção houve melhorias estatisticamente significativas do desempenho neuro-cognitivo medido pelo teste aplicado, nomeadamente nas áreas de quociente de inteligência total ( $107,64 \pm 9,52$  no placebo versus  $115,37 \pm 6,52$  no grupo de intervenção,  $p = 0,039$ ), informação ( $10,82 \pm 2,62$  no placebo versus  $12,28 \pm 3,56$  no grupo de intervenção,  $p = 0,000$ ) e memória de trabalho/*digit-span* ( $10,25 \pm 3,42$  no placebo versus  $13,44 \pm 3,66$  no grupo de intervenção,  $p = 0,000$ ). Com 5 pontos obtidos através da aplicação da escala de *Jadad*<sup>12</sup>, este ECAC obteve nível de evidência 1 pela escala SORT<sup>11</sup>.



Quadro I. Avaliação dos estudos incluídos

Artigo	Tipo Estudo	População	Intervenção	Comparação	Outcomes	Resultados	Avaliação	
Hashimoto M et al. 2017	ECAC	n = 75 indivíduos (Japão), follow-up 88%	n = 43 Refeição suplementada com "salsicha de peixe" = 1720 mg DHA + 406 mg EPA durante 12 meses (follow-up: 91%)	n = 32 Refeição suplementada com "salsicha de peixe" = 106 mg DHA + 30 mg EPA durante 12 meses (follow-up: 84%)	Avaliação aos seis meses e aos 12 meses - MMSE - HDS-R	Memória imediata (MMSE) - melhoria aos seis meses ( $p = 0,001$ ) - sem diferenças estatisticamente significativas no MMSE aos 12 meses  Sem diferenças estatisticamente significativas no HDS-R	Escala Jadam: 4 pontos  Escala SORT: nível de evidência 1	
Bo Y et al. 2017	ECAC	n = 86 (China), follow-up 74%	n = 44 720 mg EPA + 480 mg DHA durante seis meses (follow-up: 73%)	n = 42 Cápsulas de azeite com 550 mg ácido oleico (follow-up: 76%)	Avaliação após seis meses de intervenção por teste BCAT	- Melhoria total no score BCAT (velocidade perceptual, construção visuo-espacial, memória de trabalho) ( $p < 0,01$ )	Escala Jadam: 5 pontos  Escala SORT: nível de evidência 1	
Cooper C et al. 2013	RS	Chiu et al. (ECAC)	n = 46 (Taiwan), follow-up 76%	n = 24 Cápsulas 1080 mg EPA + 720 mg DHA durante seis meses (follow-up: 83%)	n = 22 Cápsulas azeite, durante seis meses (follow-up: 68%)	- ADAS-Cog - CIBIC-plus - MMSE	- Melhoria do ADAS-Cog após seis meses ajustado para idade, gênero e educação ( $p = 0,03$ ) - CIBIC-plus e MMSE sem diferenças	Escala SORT: nível de evidência 2
		Sinn et al. (ECAC)	n = 50 (Austrália), follow-up 80%	n = 35 - Primeiro grupo (n = 17): rico EPA, cápsulas 1670 mg EPA + 160 mg DHA durante seis meses (follow-up: 76%) - Segundo grupo: rico DHA, cápsulas 400 mg EPA + 1550 mg DHA durante seis meses (follow-up: 88%)	n = 15 Cápsulas 2200 mg ácido linoleico durante seis meses (follow-up: 73%)	Memória: - RAVLT - Digits Forward - Boston Naming Task  Função Executiva: - Initial letter fluency score - Digits backwards - Letter/ number sequencing - Trail-making task - Stroop score - Excluded letter fluency	- Grupo rico em EPA: sem diferenças significativas  - Grupo rico em DHA: melhoria da fluência verbal no primeiro grupo ( $p = 0,04$ )	
Zhang YP et al., 2017	ECAC	n = 240 (China), follow-up 91%	n = 120 Cápsulas 2 g DHA durante 12 meses (follow-up: 92%)	n = 120 Cápsulas de óleo de milho durante 12 meses	WAIS-RC	Melhoria de função cognitiva aos 12 meses de intervenção - áreas de quociente de inteligência total ( $p = 0,034$ ), informação ( $p = 0,000$ ) e memória de trabalho/digit-span ( $p = 0,000$ )	Escala Jadam: 5 pontos  Escala SORT: nível de evidência 1	

**Legenda:** ECAC - ensaio clínico aleatorizado controlado, RS - revisão sistemática; EPA - ácido eicosapentaenóico, DHA - ácido docosaexaenóico; ADAS-Cog - Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive Subscale; MMSE - Mini Mental State Examination; CIBIC-Plus - Clinical Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input, RALVT - Rey Auditory Verbal Learning Test, HDS-R - Hierarchic Dementia Scale - Revised, BCAT - Brief Cognitive Assessment Tool; WAIS-RC - Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised; SORT - Strength of Recommendation Taxonomy

## DISCUSSÃO

À luz dos estudos encontrados, há que destacar primeiramente a sua evidente heterogeneidade, não só no que toca ao tamanho das populações em estudo, mas também à duração não-uniformizada das intervenções, às doses díspares de n-3 PUFAs usadas e aos diversos testes neuropsicológicos usados – muitas vezes testando diferentes domínios da cognição em diferentes estudos – para avaliar a capacidade funcional dos indivíduos participantes. É também de frisar que as populações estudadas se restringem às regiões da Ásia e Oceânia, podendo existir algum fator étnico ou cultural (especialmente no que toca ao padrão alimentar habitual) que possa impedir uma translação dos achados para outras populações – nomeadamente a população portuguesa. Ainda na tentativa de aplicar quaisquer dos resultados apresentados na prática clínica no nosso país, há a salientar a incompatibilidade dos valores de n-3 PUFAs usados nestes estudos com os suplementos alimentares disponíveis comercialmente em Portugal. A pesquisa conduzida permitiu obter uma RS com resultados parcialmente a favor da suplementação com n-3 PUFAs, um ECAC a demonstrar a ineficácia da suplementação e dois ECAC a demonstrar o benefício da suplementação – apesar de a maioria dos estudos avaliados serem de qualidade, os seus achados não são consistentes entre si, sendo assim a força de recomendação classificada com B, de acordo com a escala SORT. É de salientar que a reduzida evidência sustentada em revisões sistemáticas/meta-análises encontrada pelas autoras é uma limitação importante a considerar na interpretação destes dados. No nosso entender, é necessária a realização de mais estudos sobre este tema, sendo que poderá ser equacionada a realização de estudos no mesmo tipo de população mas com uso de n-3 PUFAs em doses equivalentes às disponíveis no mercado numa tentativa de esclarecer quais os seus efeitos em idosos com DCL.

## CONCLUSÃO

Tendo em vista os dados recolhidos a partir da evidência científica atual, podemos afirmar que a suplementação com n-3 PUFAs é segura, podendo trazer alguns benefícios em certos domínios cognitivos – no entanto, esta mesma evidência não permite confirmar a eficácia da suplementação com n-3 PUFAs no tratamento da DCL, pelo que não é possível às autoras recomendarem ativamente o seu uso na prática clínica. Assim, para a questão considera-se que a força de recomendação é de grau B, de acordo com a taxonomia SORT.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1 - Yashodhara BM, Umakanth S, Pappachan JM, Bhat SK, Kamath R, Choo BH. Omega-3 fatty acids: a comprehensive review of their role in health and disease. *Postgrad Med J* 2009; 85(1000): 84-90.
- 2 - Canhada S, Castro K, Perry IS, Luft VC. Omega-3 fatty acids' supplementation in Alzheimer's disease: A systematic review. *Nutr Neurosci* 2018; 21(8): 529-538.
- 3 - Petersen, RC. Clinical Practice – Mild Cognitive Impairment; *N Engl J Med* 2011; 364:2227-34.
- 4 - Busse A, Hensel A, Gühne U, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG. Mild cognitive impairment: long-term course of four clinical subtypes. *Neurology* 2006;67: 2176-85.
- 5 - Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M, *et al.* CIND and MCI in the Italian elderly: frequency, vascular risk factors, progression to dementia. *Neurology* 2007;68: 1909-16.
- 6 - Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, *et al.* Prevalence of cognitive impairment without dementia in the United States. *Ann Intern Med* 2008; 148:427-34. [Erratum, *Ann Intern Med* 2009;151:291-2.]
- 7 - Manly JJ, Tang MX, Schupf N, Stern Y, Vonsattel JP, Mayeux R. Frequency and course of mild cognitive impairment in a multiethnic community. *Ann Neurol* 2008; 63:494-506.
- 8 - Lopez OL, Jagust WJ, DeKosky ST, *et al.* Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 1. *Arch Neurol* 2003; 60:1385-9.
- 9 - Langa KM, Levine DA. The diagnosis and management of Mild Cognitive Impairment: A clinical review. *JAMA* 2014; 312(23): 2551-61.
- 10 - Cooper C, Li R, Lyketsos C, Livingston G. Treatment for Mild Cognitive Impairment: systematic review. *BJP* 2013; 203:255-64.
- 11 - Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B, Bowman M. Strength of Recommendation Taxonomy (SORT): A patient-centered approach to grading evidence in the Medical Literature. *Am Fam Physician* 2004 Feb;69(3): 548-56.
- 12 - Jadad AR, Moore A, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds JM, Gavaghan DJ, *et al.* Assessing the quality of reports of Randomized Clinical Trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996 Feb;17(1):1-12.
- 13 - Hashimoto M, Kato S, Tanabe Y, Katakura M, Mamun AA, Ohno M, *et al.* Beneficial effects of dietary docosahexaenoic acid intervention on cognitive function and mental health of the oldest elderly in Japanese care facilities and nursing homes. *Geriatr Gerontol Int.* 2016 Feb;17(2): 330-7.
- 14 - Bo Y, Zhang X, Wang Y, You J, Cui H, Zhu Y, *et al.* The n-3 Polyunsaturated Fatty Acids Supplementation Improved the Cognitive Function in the Chinese Elderly with Mild Cognitive Impairment: a double-blind randomized controlled trial. *Nutrients* 2017 Jan 10;9(1). Pii: E54.
- 15 - Zhang YP, Miao R, Li Q, Wu T, Ma F. Effects of DHA Supplementation on Hippocampal Volume and Cognitive Function in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: a 12-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Alzheimers Dis* 2016; 55(2): 497-507.

## CONFLITOS DE INTERESSE:

As autoras declaram que não existiram quaisquer conflitos de interesse na elaboração desta revisão baseada na evidência, bem como não foi recebida qualquer contrapartida financeira ou assistência editorial por parte de qualquer organização ou entidade com interesse financeiro no tema abordado.

## CORRESPONDÊNCIA:

Maria João de Freitas Domingues  
mariafreitasdomingues@gmail.com

RECEBIDO: 26 de março de 2019 | ACEITE: 02 de agosto de 2019

# A DESMOPRESSINA NO TRATAMENTO DA NOCTÚRIA EM HOMENS COM SINTOMAS DO TRATO URINÁRIO INFERIOR RELACIONADOS COM A HIPERPLASIA BENIGNA DA PRÓSTATA

## DESMOPRESSIN FOR TREATMENT OF NOCTURIA IN MEN WITH LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS RELATED TO BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

Autores:

Nuno Teles Pinto<sup>1</sup>, Ana Cláudia Almeida<sup>2</sup>, Hélder Sousa<sup>3</sup>

### RESUMO

**Introdução:** A hiperplasia benigna da próstata (HBP) é uma doença comum, que afeta cerca de 40% dos homens com idade superior a 50 anos.

Nos idosos a HBP é considerada a principal causa de noctúria, sintoma cujo tratamento é menos satisfatório que o da maioria dos outros sintomas do trato urinário inferior (LUTS). A desmopressina é um dos fármacos mais estudados no tratamento específico da noctúria, apesar dos *outcomes* relacionados com o tratamento deste sintoma no contexto de HBP se encontrarem menos bem definidos.

**Objetivo(s):** Rever a evidência existente sobre o uso da desmopressina no tratamento da noctúria em homens com HBP.

**Métodos:** Foi realizada uma pesquisa bibliográfica utilizando os termos *MeSH*: “prostatic hyperplasia”, “deamino arginine vasopressin” e “nocturia”. Foram incluídos artigos em língua inglesa e portuguesa, publicados entre setembro de 2008 e setembro de 2018. Os critérios utilizados para a inclusão dos artigos nesta revisão foram definidos segundo o modelo PICO. A população-alvo era constituída por indivíduos adultos do sexo masculino com diagnóstico de noctúria devida a HBP; a intervenção terapêutica consistia na administração de desmopressina oral em baixa dose em monoterapia ou associada ao tratamento médico convencional da HBP, em comparação com o tratamento convencional isolado ou ao não tratamento. O *outcome* estudado foi o número de micções noturnas e o impacto na qualidade de vida.

**Resultados:** Da pesquisa obtiveram-se 15 artigos, dos quais seis preencheram os critérios de inclusão: dois ensaios clínicos randomizados, três estudos observacionais e uma norma de orientação clínica. Pela análise destes artigos observou-se que a desmopressina em baixa dose é bem tolerada e está associada a uma diminuição significativa do número de micções durante o período noturno e consequentemente a uma melhoria da qualidade de vida de doentes com noctúria no contexto de HBP.

**Discussão e conclusão:** A evidência atual mostra a eficácia da desmopressina no tratamento da noctúria em homens com LUTS devidos à HBP, com redução da frequência das micções noturnas e com aumento nos índices de qualidade de vida (SORT B). São, contudo, necessários mais estudos a fim de melhor definir os subgrupos de pacientes com LUTS associados à HBP que mais podem beneficiar deste tratamento.

**Palavras-chave:** hiperplasia prostática; deamino-arginina-vasopressina; noctúria

**Keywords:** *prostatic hyperplasia; deamino arginine vasopressin; nocturia*

### INTRODUÇÃO

A hiperplasia benigna da próstata (HBP) é uma doença comum; estudos decorrentes de autópsias apuraram uma prevalência histológica de 8%, 50% e 80% na quarta, sexta e nona década de vida respetivamente.<sup>1</sup> Nos idosos é considerada a principal causa de noctúria. Apesar da definição de noctúria variar conforme a literatura, aquela que reúne mais consenso define noctúria como a necessidade de efetuar pelo menos uma micção durante o período de sono noturno.<sup>2</sup> Este sintoma apresenta um impacto marcado na

qualidade de vida dos doentes afetados e contribui para o aumento da morbilidade no idoso, sobretudo pelo aumento de quedas e consequentemente de fraturas ósseas.<sup>3,4</sup>

O tratamento da noctúria é menos satisfatório que o da maioria dos sintomas do trato urinário inferior (LUTS), permanecendo um dos mais difíceis de tratar. A noctúria não responde de forma completa às terapias convencionais utilizadas nos LUTS por HBP. Esta situação parece relacionar-se com o fenómeno de poliúria noturna, que pode estar associado a uma diminuição da capacidade funcional vesical. A desmopressina é um dos fármacos mais estudados no tratamento específico da noctúria, apesar dos *outcomes* relacionados com o tratamento da noctúria em indivíduos com LUTS sugestivos HBP se encontrarem menos bem definidos do que em outras patologias.<sup>5-7</sup>

1. Médico Interno de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF Fânzeres, ACES Grande Porto II - Gondomar

2. Assistente em Medicina Geral e Familiar, USF Fânzeres, ACES Grande Porto II - Gondomar

3. Assistente Graduado em Medicina Geral e Familiar, USF Fânzeres, ACES Grande Porto II - Gondomar

Face a este pressuposto, pretende-se com o presente trabalho esclarecer o papel da desmopressina no controlo sintomático da noctúria em doentes com HBP, revendo a evidência existente sobre o uso da desmopressina no tratamento deste sintoma em associação com outros fármacos utilizados no tratamento da HBP.

## MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas principais bases de dados internacionais (*National Guideline Clearinghouse, The Cochrane Library, DARE, Bandolier, MEDLINE/Pubmed, Evidence based Medicine Online, Centre for Evidence Based Medicine, Primary Care Clinical Practice Guidelines, TRIP*) e sítios específicos de sociedades internacionais (*National Institute for Health and Care Excellence, Institute for Clinical Systems Improvement, Canadian Medical Association Practice Guidelines Infobase, Agency for Healthcare Research and Quality*) utilizando os termos *MeSH*: “prostatic hyperplasia”, “deamino arginine vasopressin” e “nocturia”. Foram selecionados: metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos aleatorizados (ECA), estudos observacionais e orientações clínicas (NOC), tendo sido incluídos artigos em língua inglesa e portuguesa, de setembro de 2008 a setembro de 2018.

Os critérios de inclusão dos artigos nesta revisão foram definidos segundo o modelo PICO. A população-alvo era constituída por indivíduos adultos do sexo masculino com diagnóstico de noctúria devida a HBP; a intervenção terapêutica consistia na administração de desmopressina oral em baixa dose em monoterapia ou associada ao tratamento médico convencional da HBP, em comparação com o tratamento convencional isolado ou ao não tratamento. O *outcome* estudado foi o número de micções noturnas e o impacto na qualidade de vida.

Foram excluídos artigos duplicados, artigos de opinião, artigos de revisão clássica, sumários de sítios na *Internet*, discordância com o objetivo desta revisão, artigos em que a população incluísse crianças, mulheres, outras vias de administração da desmopressina que não a via oral e LUTS devido a outras causas que não a HBP.

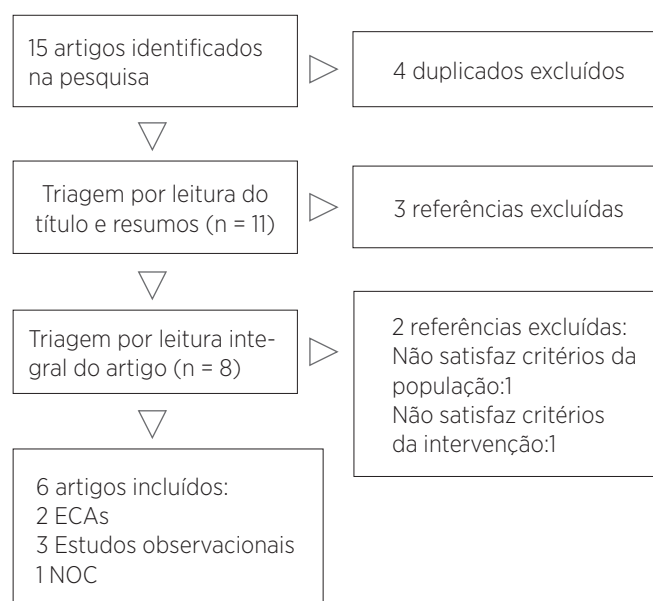
A escala *Strength of Recommendation Taxonomy* (SORT), da *American Family Physician*, foi aplicada para avaliação dos níveis de evidência (NE) e da força de recomendação (FR).

A seleção dos artigos para revisão foi feita em duplicado por todos os autores de forma emparelhada que, perante dúvidas, discutiram em conjunto

a inclusão/exclusão do artigo com uma taxa de concordância final de 100%. A leitura integral foi realizada e a avaliação da qualidade e NE dos artigos incluídos foi também discutida por todos os autores.

## RESULTADOS

Na pesquisa bibliográfica inicial obtiveram-se 15 artigos, dos quais seis cumpriram os critérios de inclusão (Figura 1): dois ECA (Quadro I), três estudos observacionais (Quadro II) e uma NOC (Quadro III). Dos restantes artigos, foram excluídos quatro por estarem duplicados, três após leitura do título e resumo e dois após leitura integral.



**Figura 1.** Fluxograma de seleção dos estudos incluídos na revisão baseada na evidência.

**Legenda:** ECA – ensaios clínicos aleatorizados; NOC – normas de orientação clínica.

### Ensaios Clínicos Aleatorizados

O estudo de *Wang*<sup>8</sup> foi o primeiro ECA duplamente cego a confirmar a eficácia terapêutica da desmopressina na redução da noctúria por HBP. Ao longo de 12 meses de *follow-up* foram comparados dois grupos de doentes do sexo masculino com idade superior a 65 anos tratados com placebo (n = 58) e desmopressina (n = 57) relativamente aos seguintes *outcomes*: frequência de micções noturnas, tempo médio entre o adormecer e a primeira micção, *score* internacional de sintomas prostáticos (IPSS) e índice de qualidade de vida (QoL).

Os participantes foram selecionados atendendo a critérios rígidos de inclusão e exclusão [como o uso de outros fármacos capazes de interferir com a ação da desmopressina (diuréticos), diabéticos mal controlados e doentes com insuficiência cardíaca]. Os participantes foram submetidos a diversos exames

clínicos no início do tratamento [história clínica, ecografia prostática, exame rectal, doseamento de eletrólitos, antigénio específico da próstata (PSA)] e aplicação das escalas IPSS e de QoL. Durante o período de seguimento os participantes foram submetidos a monitorização dos eletrólitos, *score* IPSS e QoL, ecografia prostática e toque rectal; realizaram ainda um diário miccional.

O número médio de micções noturnas foi diminuído em 61,4% dos doentes do grupo medicado com desmopressina *versus* (vs) 13,8% do grupo placebo ( $p < 0,001$ ). Comparando com o placebo, as probabilidades de conseguir uma resposta clínica foram de 4,5 vezes para os pacientes tratados com desmopressina adicionada ao tratamento convencional (95% intervalo de confiança (IC) 4,0 - 105,2). Estes resultados aproximam o padrão de micções noturnas da faixa fisiológica normal no grupo tratado com desmopressina. Verificou-se também uma redução no volume das micções noturnas, registando-se um volume de  $392,1 \pm 60,1$  ml no grupo da desmopressina comparativamente com  $533,1 \pm 93,3$  ml no grupo placebo. Os pacientes do grupo da desmopressina relataram também uma diminuição da sede.

O aumento do índice de QoL foi superior a 2 pontos em 97,7% dos pacientes tratados com desmopressina enquanto no grupo placebo apenas 13,8% dos pacientes apresentaram um aumento semelhante.

Apenas um paciente do grupo tratado com desmopressina apresentou hiponatremia sintomática e nove apresentaram hiponatremia sem sinais ou sintomas clínicos.

Ahmed *et al.*<sup>9</sup> realizou um estudo *single blind* que envolveu 243 pacientes alocados a dois grupos, um deles sujeito a tratamento combinado com desmopressina e tansulosina e o segundo apenas com tansulosina, com um seguimento de três meses. Os *outcomes* estudados foram: diminuição do número de micções noturnas e o impacto na qualidade de vida. O *score* IPSS, o tempo médio entre a indução do sono e a primeira micção e os efeitos secundários da desmopressina foram também estudados. Os pacientes incluídos eram do sexo masculino, com mais de 50 anos de idade, e com o diagnóstico de noctúria (definida como duas ou mais micções noturnas com ou sem poliúria) e HBP. Foram aplicados extensos critérios de exclusão como: diabetes não controlada, doenças cardiovasculares, neurológicas ou renais, cirurgia prostática prévia ou uso de diuréticos. No início do estudo todos os pacientes foram sujeitos a uma avaliação similar àquela realizada no

estudo de Wang.<sup>8</sup>

A diminuição da frequência das micções noturnas no fim do estudo foi significativamente superior no grupo 1 (tansulosina + desmopressina), com uma diminuição neste parâmetro de 64% para o grupo 1 vs 44% no grupo 2 (tratado só com tansulosina). Em ambos os grupos registou-se uma diminuição significativa do número de micções noturnas a partir do primeiro mês, sendo que esta redução aumentou significativamente no segundo mês ( $p < 0,001$ ). No entanto, no terceiro mês de tratamento houve uma redução mais acentuada do número de micções no grupo da tansulosina, mantendo-se, no entanto, sempre acima do grupo tratado com a desmopressina em combinação. A desmopressina reduziu de forma mais notória a noctúria nos doentes com maior volume de urina eliminada no início do tratamento e nos casos de noctúria mais acentuada comparativamente à monoterapia com tansulosina.

O tempo até à primeira micção foi aumentado nos dois grupos: 77,32 minutos (93,48%) no grupo do tratamento combinado e 40,60 minutos (48,79%) no grupo da tansulosina ( $p < 0,001$ ). A melhoria gradual neste parâmetro registou-se nos dois primeiros meses no grupo de desmopressina e continuou-se até ao fim do período de observação no grupo da tansulosina. Houve melhorias estatisticamente significativas no IPSS e QoL nos dois grupos ( $p < 0,001$ ) sem diferenças estatisticamente significativas entre eles ( $p = 0,051$ ).

### Estudos observacionais

O estudo de Chen<sup>10</sup> envolveu 136 homens com mais de 65 anos, com noctúria com e sem poliúria, que foram medicados com desmopressina em doses que variaram entre 0,05 e 0,2 mg durante vários meses, em associação com alfa-bloqueantes, inibidores da 5-alfa-redutase, anti-muscarínicos e imipramina no caso destes não controlarem de forma satisfatória os LUTS. Este estudo demonstrou uma melhoria global nos LUTS noturnos, com uma diminuição no número de micções no grupo com e sem poliúria noturna ( $2,44 \pm 1,15$  vs  $1,91 \pm 1,48$ ,  $p = 0,003$ ). Verificou-se um aumento do volume das micções, melhoria da qualidade de vida e na IPSS, em ambos os grupos, com poucos efeitos secundários e alterações eletrolíticas.

Berges<sup>11</sup> realizou um estudo de *coorte* multicêntrico incluindo 137 homens com HBP, com idade  $\geq 65$  anos com noctúria e um IPSS  $\geq 14$ . Tal como no estudo de Chen<sup>10</sup> foi permitido o uso de fármacos concomitantes. Após 3 meses de tratamento, registaram-se

## Quadro I. Avaliação dos estudos incluídos

Estudo	Metodologia	Resultados e Conclusões	NE
Wang CJ et al. 2011 <sup>8</sup>	<p><b>Tipo de estudo:</b> ensaio clínico randomizado, duplamente cego, controlado.</p> <p><b>População:</b> 115 homens com HBP, com mais de 65 anos de idade, com noctúria e IPSS <math>\geq</math> 14, randomizados em dois grupos.</p> <p><b>Intervenção:</b> grupo placebo (n = 58) vs grupo em tratamento com desmopressina (n = 57) na dose de 0,1 mg por via oral ao deitar;</p> <p><b>Follow-up:</b> 12 meses.</p> <p><b>Outcomes:</b> frequência de micções noturnas, tempo médio entre o adormecer e a primeira micção, IPSS e QoL.</p>	<p><b>Resultados:</b> verificou-se uma redução do número médio de micções noturnas em 61,4% dos doentes do grupo em tratamento com desmopressina vs 13,8% do grupo placebo (<math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p>Comparando com o placebo, as probabilidades de conseguir uma resposta clínica foram de 4,5 vezes para os pacientes tratados com desmopressina adicionada ao tratamento convencional (95% IC 4,0 - 105,2). O aumento do índice de QoL foi superior a 2 pontos em 97,70% dos pacientes tratados com desmopressina versus 13,8% nos pacientes do grupo placebo.</p> <p><b>Conclusão:</b> a desmopressina por via oral em baixa dose pode ser um tratamento eficaz e bem tolerado da noctúria nesta população.</p>	1
Ahmed et al. 2014 <sup>9</sup>	<p><b>Tipo de estudo:</b> prospetivo, randomizado, <i>single blind</i>.</p> <p><b>População:</b> 248 homens com LUTS e HBP, com idade <math>\geq</math> 50 anos e noctúria randomizados em dois grupos.</p> <p><b>Intervenção:</b> Grupo 1 - dose oral diária de tansulosina 0,4 mg + desmopressina 60 mcg (n = 123) vs Grupo 2 - tansulosina 0,4 mg por dia (n = 125).</p> <p><b>Follow-up:</b> 3 meses.</p> <p><b>Outcomes:</b> diminuição do número médio de micções noturnas. Aumento do índice de QoL. Diminuição do score do IPSS.</p>	<p><b>Resultados:</b> a diminuição das micções noturnas foi significativamente superior no grupo 1 (<math>p &lt; 0,001</math>), com uma diminuição de 64% vs 44%.</p> <p>Houve melhoria estatisticamente significativa no IPSS e QoL (<math>p = 0,001</math>).</p> <p><b>Conclusão:</b> o uso de terapia combinada de desmopressina e tansulosina para tratar os LUTS no contexto de HBP com sintomas de noctúria é eficaz e bem tolerado.</p>	2

**Legenda:** IC - Intervalo de Confiança; LUTS - Sintomas do Trato Urinário Inferior; IPSS - Score Internacional de Sintomas Prostáticos; QoL - Índice de Qualidade de Vida; HBP - Hiperplasia Benigna da Próstata; NE - Nível de Evidência; vs - *versus*.

reduções significativas no número de micções noturnas (de uma média de 3,8 micções noturnas no início do tratamento para 1,7 micções por noite) e uma diminuição na média do IPSS de 3,6 para 1,7 (menos 50%) ( $p < 0,0001$ ). A desmopressina esteve também associada a uma melhoria significativa na QoL (89%). O número de participantes que dormiram quatro horas ou mais de forma ininterrupta aumentou de 6% para 71% após o tratamento. A incidência de efeitos adversos foi baixa (2,7%), sendo a diarreia o efeito adverso mais comum (1,5%). Neste estudo não se verificaram casos de hiponatremia.

A análise de subgrupo co-medicado com bloqueador  $\alpha_1$  demonstrou uma redução significativa das micções noturnas e melhoria no IPSS total, mas, no entanto, não houve diferenças quando comparado homens com e sem bloqueadores  $\alpha_1$ .

Bae<sup>12</sup> conduziu um estudo em nove hospitais, envolvendo uma amostra de 216 homens com LUTS persistentes devidos a obstrução vesical prostática após pelo menos quatro semanas de tratamento com  $\alpha$ -bloqueantes. Foi administrada uma dose inicial de 0,1 mg de desmopressina por via oral ao deitar e titulada ao longo de quatro semanas, nunca excedendo os 0,2 mg, tendo sido avaliado o score IPSS, média de micções noturnas e urofluxometria antes e após a intervenção. O tratamento com desmopressina reduziu o número médio de micções noturnas de 7,0, previamente ao tratamento, para 5,7 episódios, tratando-se de uma diminuição

estatisticamente significativa ( $p < 0,01$ ). O IPSS total diminuiu significativamente às quatro semanas, resultado que foi mantido por 24 semanas. A redução do número de micções noturnas foi mais acentuada no grupo de doentes com LUTS relacionados com poliúria noturna, embora no grupo de doentes com LUTS por outras causas também se tivessem registado melhorias. O score IPSS também demonstrou redução em ambos os grupos. Registou-se um total de 12 casos de efeitos adversos (5,8%) em pacientes tratados com desmopressina, como dor de cabeça, edema, ganho de peso e boca seca, sendo que estes sintomas foram geralmente leves.

### Normas de orientação clínica

A NOC da *European Urology Association*<sup>13</sup> recomenda que a desmopressina possa ser prescrita para diminuir a noctúria devida a poliúria noturna (SORT B).

A NOC conclui que a desmopressina é bem tolerada, sendo recomendado que seja realizada uma vez por dia, antes de deitar. O tratamento com desmopressina deve ser iniciado com uma dose baixa (0,1 mg/dia) e pode ser titulada semanalmente até 0,4 mg/dia de dose máxima até atingir a maior eficácia possível. Os pacientes devem evitar beber líquidos pelo menos uma hora antes e por oito horas após a toma. Em homens com mais de 65 anos, a desmopressina não deve ser usada se a concentração sérica de sódio estiver abaixo do normal: a natrémia deve ser monitorizada regularmente.

## Quadro II. Estudos observacionais

Estudo	Metodologia	Resultados e Conclusões	NE
Chen SL. et al. 2016 <sup>10</sup>	<b>Tipo de estudo:</b> <i>coorte</i> retrospectiva. <b>População:</b> 136 homens, com idade $\geq$ 65 anos, com noctúria sugestiva de HBP refratária ao tratamento médico; foi permitido o uso de fármacos concomitantes. <b>Intervenção:</b> a desmopressina oral foi adicionada na dose mínima de 0,05 mg e aumentada após solicitação do paciente, em intervalos de 1 semana, mas nunca excedendo 0,2 mg. <b>Follow-up:</b> 22 meses.	<b>Resultados:</b> a desmopressina foi estatisticamente eficaz na diminuição da frequência das micções noturnas, índice total de IPSS e índice QoL ( $p < 0,001$ ). <b>Conclusão:</b> o tratamento prolongado com baixa dose de desmopressina é efetivo para a noctúria em pacientes idosos com LUTS no contexto de HBP.	2
Berges et al. 2014 <sup>11</sup>	<b>Tipo de estudo:</b> <i>coorte</i> multicêntrico. <b>População:</b> 137 homens com HBP, com idade $\geq$ 65 anos com noctúria, IPSS $\geq$ 14; foi permitido o uso de fármacos concomitantes. <b>Intervenção:</b> a desmopressina oral foi adicionada na dose mínima de 0,05 mg, com possibilidade de aumento de dose após solicitação do paciente, em intervalos de uma semana, mas nunca excedendo 0,4 mg. <b>Follow-up:</b> 3 meses.	<b>Resultados:</b> a desmopressina reduziu significativamente ( $p < 0,0001$ ) o número médio de micções noturnas em 53% (de 3,8 para 1,7 micções/noite); a média de pontuação no questionário IPSS na questão relativa a noctúria diminuiu em 50% (de 3,6 para 1,7). A desmopressina está associada a uma melhoria significativa na QoL (89% dos pacientes). <b>Conclusão:</b> três meses de tratamento com desmopressina resultaram em melhoria clínica e estatisticamente significativa da noctúria.	2
Bae W et al. 2013 <sup>12</sup>	<b>Tipo de estudo:</b> <i>coorte</i> retrospectiva. <b>População:</b> 216 homens com HBP, com idade $\geq$ 50 anos, com LUTS e noctúria persistente, apesar do tratamento com $\alpha$ -bloqueador, por um período mínimo de quatro semanas. <b>Intervenção:</b> 0,1 mg de desmopressina por via oral ao deitar, mas nunca excedendo 0,2 mg. <b>Follow-up:</b> 24 semanas.	<b>Resultados:</b> o número médio de micções noturnas diminuiu de 7,0 (previamente ao tratamento) para 5,7 episódios (redução estatisticamente significativa). O IPSS total diminuiu significativamente às quatro semanas e foi mantido por 24 semanas. <b>Conclusão:</b> o tratamento complementar com desmopressina da noctúria refratária em homens previamente tratados com um $\alpha$ -bloqueador para LUTS melhorou a noctúria.	2

**Legenda:** LUTS - Sintomas do Trato Urinário Inferior; IPSS - Score Internacional de Sintomas Prostáticos; QoL - Índice de Qualidade de Vida; HBP - Hipertrofia Benigna da Próstata; NE - Nível de Evidência.

## Quadro III. Normas de Orientação Clínica

Norma de orientação clínica	Recomendação
EUA guidelines on Non-neurogenic Male LUTS including benign prostatic obstruction (2016) <sup>13</sup>	A desmopressina pode ser prescrita para diminuir a noctúria devida a poliúria noturna em homens (SORT B). O rastreio da hiponatremia deve ser efetuada no início do tratamento e durante a titulação da dose.

**Legenda:** EUA - Estados Unidos da América; LUTS - Sintomas do Trato Urinário Inferior ; SORT - *Strength of Recommendation Taxonomy*.

## DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

O estudo de Wang<sup>8</sup> foi metodologicamente bem construído, com dupla ocultação e utilização de grupo placebo e os participantes foram selecionados atendendo a critérios rígidos de inclusão e exclusão.

A diminuição no volume das micções noturnas verificado no grupo da desmopressina pode explicar a diminuição da noctúria pela desmopressina, uma vez que esta está relacionada principalmente com a poliúria noturna. A melhoria registada na QoL poderá ser explicada em parte pelo aumento do tempo entre a indução do sono e a primeira micção, o que demonstra que a percepção dos doentes acompanha o efeito farmacológico da desmopressina. Este estudo foi o único com um nível de evidência de 1 atribuído pelos autores.

No estudo de Ahmed et al.<sup>9</sup> a desmopressina parece perder o seu efeito a partir do terceiro mês de tratamento, traduzido por uma estabilização dos resultados ao nível dos outcomes estudados, ao

contrário da tansulosina. No entanto a tansulosina pode diminuir a noctúria por via de outros mecanismos, nomeadamente o aumento do fluxo máximo (Qmax) em cada micção, aumentando o volume de urina em cada uma delas e assim diminuir a noctúria. Este estudo recorreu a uma amostra significativa, mas o seu curto período de seguimento não permite concluir acerca da utilidade clínica da desmopressina a longo prazo ou da sua superioridade relativamente à tansulosina, uma vez que o tempo até ao efeito máximo ao nível da melhoria da noctúria é mais rápido e limitado com a desmopressina, porém mais lento, mas mais prolongado com a tansulosina. A inclusão de doentes a partir dos 50 anos permite englobar uma parte significativa da população com LUTS associada à HBP, mas os múltiplos critérios de exclusão aplicados eliminam do estudo uma parte significativa de doentes com patologias altamente prevalentes como a doença cardiovascular ou diabetes mal controlada, que podem coexistir com a noctúria associada à HBP.

No estudo de *Chen*<sup>10</sup> no decurso da seleção dos doentes, a HBP foi presumida pelas suas manifestações clínicas e toque retal, não tendo sido realizado nenhum exame de imagem para confirmação diagnóstica, o que pode introduzir um viés de seleção. Por outro lado, o facto dos doentes já se encontrarem previamente medicados para os LUTS, torna difícil divisar a real contribuição da desmopressina isoladamente na melhoria sintomática, uma vez que parte deste efeito pode ter sido conseguido por uma sinergia entre a desmopressina e os outros fármacos.

Os resultados do estudo de *Berges*<sup>11</sup> favorecem a utilização da desmopressina no aumento da QoL e redução no número de micções noturnas; no entanto, neste estudo atingiram-se doses máximas de 0,4 mg, o dobro daquelas utilizadas no estudo de *Chen*<sup>10</sup>, embora mais de 80% dos participantes tenham sido tratados com doses de 0,1 mg.

Nestes dois últimos estudos foi permitido o uso de fármacos concomitantes, pelo que se torna difícil a comparação de resultados e a quantificação do contributo relativo de cada fármaco nos mesmos face à heterogeneidade de esquemas terapêuticos realizados pelos participantes.

O estudo de *Bae*<sup>12</sup> apresenta, a exemplo de outros estudos incluídos na revisão, a limitação de não ter usado um grupo de controlo. A exclusão de pacientes com determinadas patologias verificada nos vários estudos não permite generalizar os resultados para a generalidade da população com LUTS em contexto real.

Relativamente à NOC da *European Urology Association*<sup>13</sup> (EUA) a conclusão é suportada principalmente por uma metanálise<sup>14</sup> que reviu os tratamentos disponíveis para os LUTS em homens com HBP, a qual incluiu seis ECAs que compararam a administração da desmopressina com placebo, indicando um efeito benéfico na diminuição do número de micções noturnas e no aumento no número de horas de sono ininterrupto. No entanto, alguns destes ECAs estudaram o efeito da desmopressina no controlo dos LUTS relacionados com outras patologias que não a HBP, pelo que a extrapolação das suas conclusões para a população definida no presente artigo terá de ser realizada com alguma reserva.

Cinco outros artigos suportam a recomendação formulada pela NOC da EUA: uma revisão sistemática que incluiu 14 ECAs, a maioria de baixa qualidade e quatro ECAs. No entanto, as populações e *outcomes* estudados são heterogêneos e a evidência de moderada a baixa qualidade na maioria dos estudos.

Concluindo, podemos afirmar que a evidência

atual demonstra a eficácia e a segurança da desmopressina no tratamento da noctúria em homens com LUTS relacionados com HBP, com redução da frequência das micções noturnas e com aumento nos índices de QoL (SORT B), nomeadamente quando os mesmos estão associados a poliúria noturna. Esta eficácia foi constatada relativamente à desmopressina quer em monoterapia quer em combinação com outros fármacos.

A desmopressina foi bem tolerada e os efeitos adversos pouco frequentes. A hiponatremia foi o efeito adverso grave mais frequente, sendo, no entanto, raro, exigindo uma monitorização da natremia, especialmente no início do tratamento.

Os ensaios e estudos apresentados foram definidos por critérios relativamente rigorosos de exclusão de pacientes que limitam a extrapolação do efeito da desmopressina na noctúria na prática clínica real. Os autores consideram que há necessidade de mais estudos com períodos de acompanhamento mais longos, a fim de melhor definir os subgrupos de pacientes com LUTS associados à HBP que mais podem beneficiar deste tratamento, nomeadamente no que toca à gravidade dos sintomas iniciais, presença de comorbidades como a diabetes *mellitus* ou a terapêutica atual ou anterior dirigida aos LUTS, assim como a realização de metanálises e revisões sistemáticas, uma vez que nenhum artigo enquadrável nestas duas tipologias foi devolvido pela pesquisa efetuada, sendo que grande parte dos dados que fundamentam o uso destes fármacos na população masculina com LUTS por HBP provêm do seu uso em populações de crianças com enurese noturna ou de grupos de pacientes com bexiga neurogénica.



#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1 - Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *Journal of Urology*.
- 2 - Hashim H, Blanker MH, Drake MJ, Djurhuus JC, Meijlink J, Morris V, et al. An International Continence Society Report on the Terminology for Noctúria and Nocturnal Lower Urinary Tract Function. Manuscript in Preparation.
- 3 - Parthasarathy S, Fitzgerald M, Goodwin JL, Unruh M, Guerra S, Quan SF. Noctúria, sleep-disordered breathing, and cardiovascular morbidity in a community-based cohort. *PLoS One*. 2012;7(2).
- 4 - Kim S, Bang W, Kim MS, Park B, Kim JH, Choi HG. Noctúria Is Associated with Slipping and Falling. *PLoS ONE*. 2017; 12(1).
- 5 - Van Kerrebroeck P. Noctúria: current status and future perspectives. *Current Opinion Obstetrics Gynecology*. 2011;23: 376-85. [PubMed]
- 6 - Van Kerrebroeck P, Andersson KE. Terminology, epidemiology, etiology, and pathophysiology of noctúria. *Neurourology Urodynamics*. 2014;33: S2-S5. [PubMed]
- 7 - Weiss JP. Noctúria: focus on etiology and consequences. *Reviews in Urology*. 2012; 14:48-55. [PubMed]
- 8 - Wang C, Lin Y, Huang S, Chang C. Low dose oral desmopressin for nocturnal polyuria in patients with benign prostatic hyperplasia: A double-blind, placebo controlled, randomized study. *Journal of Urology*. 2011; 185(1), 219-23.



- 9 - Ahmed A, Maarouf A, Shalaby E, Gabr AH, Shahin A, Ghobish A. The impact of adding low-dose oral desmopressin therapy to tamsulosin therapy for treatment of noctúria owing to benign prostatic hyperplasia. *World Journal of Urology*. 2014; 33(5), 649-57.
- 10 - Chen S, Huang Y, Hung T, Ou Y. Comparison of noctúria response to desmopressin treatment in elderly men with and without nocturnal polyuria in real-life practice. *International Journal of Clinical Practice*. 2016; 70(5), 372-79.
- 11 - Berges R, Höfner K, Gedamke M, Oelke M. Impact of desmopressin on noctúria due to nocturnal polyuria in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH). *World Journal of Urology*. 2014; 32(5), 1163-70.
- 12 - Bae WJ, Bae JH, Kim SW, Chung BH, Kim JH, Kim CS, *et al*. Desmopressin Add-On Therapy for Refractory Noctúria in Men Receiving  $\alpha$ -Blockers for Lower Urinary Tract Symptoms. *Journal of Urology*. 2013; 190(1), 180-86.
- 13 - Gravas S, *et al*. EAU Guidelines on the Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms Including Benign Prostatic Obstruction. European Urological association. 2018.
- 14 - Sakalis VI, *et al*. Medical Treatment of Nocturia in Men with Lower Urinary Tract Symptoms: Systematic Review by the European Association of Urology Guidelines Panel for Male Lower Urinary Tract Symptoms. *European Urology*, 2017. 72: 757.

#### CONFLITOS DE INTERESSE:

Um dos autores declara pertencer ao Corpo Editorial da Revista AIMGF Magazine. Sem outros conflitos de interesse.

#### CORRESPONDÊNCIA:

Nuno Manuel Teles Pinto  
dr.nunotelespinto@gmail.com

RECEBIDO: 17 de março de 2019 | ACEITE: 11 de agosto de 2019

# SUPLEMENTAÇÃO COM ÔMEGA-3 NA REDUÇÃO DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS: QUAL A EVIDÊNCIA?

## OMEGA-3 SUPPLEMENTATION IN DEPRESSIVE SYMPTOMS: WHAT IS THE EVIDENCE?

Autores:

Catarina Rocha Vieira<sup>1</sup>, Cátia Palha<sup>1</sup>, Marisa Barros<sup>1</sup>, Pedro M. Castro<sup>1</sup>, Cátia Lírio<sup>2</sup>

### RESUMO

**Introdução:** As perturbações depressivas caracterizam-se por tristeza, perda de interesse ou prazer. Os ómega-3 têm sido propostos como adjuvantes no tratamento de sintomas depressivos. Este artigo tem como objetivo rever a evidência relativa à suplementação com ómega-3 no tratamento de sintomas depressivos.

**Métodos:** Pesquisa de normas de orientação clínica, meta-análises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos, em português, inglês e espanhol, publicados entre 1 de janeiro de 2013 e 31 de dezembro de 2018, nas bases de dados *Pubmed*; *Guidelines Finder*, *Canadian Medical Association Practice Guidelines Infobase*, *Cochrane Library*, *DARE* e *Bandolier*, utilizando combinações dos termos *Medical Subject Headings* “depression”, “depressive disorder”, “depressive disorder, major”, “fatty acids, omega-3”, “eicosapentaenoic acid” e “docosahexaenoic acids”. Para atribuição dos níveis de evidência foi usada a escala *Strenght of Recommendation Taxonomy* (SORT).

**Resultados:** Dos 420 artigos encontrados, dez cumpriram os critérios de inclusão: seis meta-análises, três revisões sistemáticas e um ensaio clínico. Estes estudos mostraram benefício no uso de formulações com ómega-3 no tratamento da depressão *major* ou depressão *minor*, comparativamente ao placebo. A associação de ómega-3 e antidepressivos demonstrou superioridade ao tratamento com cada um isoladamente. No tratamento de sintomas depressivos em indivíduos saudáveis, apenas uma revisão apresentou benefício modesto dos ómega-3, sem significância estatística. O tratamento com ómega-3 não apresentou eventos adversos significativos.

**Discussão e Conclusão:** As principais limitações deste estudo prendem-se com a heterogeneidade das formulações de ómega-3 utilizadas e com a escassez de dados relativos à avaliação de viés. Esta revisão demonstrou benefício no uso adjuvante de ómega-3 na terapêutica com antidepressivos no tratamento da depressão *major* e depressão *minor* em adultos (SORT A), bem como em monoterapia (SORT A). A evidência de benefício no tratamento de sintomas depressivos em indivíduos saudáveis é inconsistente (SORT B), pelo que o seu uso não é recomendado por rotina.

**Palavras-chave:** depressão; ómega-3

**Keywords:** depression; fatty acids, omega-3

### INTRODUÇÃO

As perturbações depressivas são caracterizadas por sintomas como humor deprimido durante a maior parte do dia, diminuição do interesse ou prazer nas atividades diárias, perda ou ganho significativo de peso, insónia ou hipersónia, agitação ou lentificação psicomotora, fadiga/perda de energia, sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva, capacidade de concentração diminuída e pensamentos recorrentes sobre morte.<sup>1</sup> Uma vez que constituem um grupo heterogéneo, as perturbações depressivas são classificadas consoante a presença de sintomas positivos e/ou negativos, a sua intensidade e o seu impacto funcional. O diagnóstico de depressão *major* é feito na presença de cinco ou mais destes sintomas (sendo obrigatório um dos dois primeiros) por um período superior a duas semanas, causando sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo do funcionamento

social/profissional do doente e na ausência de uma explicação fisiológica atribuível aos efeitos de uma substância ou de outra condição médica.<sup>1</sup> No entanto, os sintomas podem existir em número e intensidade diferente, num contínuo de gravidade; quadros clínicos caracterizados por sintomas depressivos de baixa intensidade que não cumprem os critérios para o diagnóstico de depressão *major* têm sido descritos na literatura como perturbações depressivas *minor*.<sup>2</sup>

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2015 mais de 300 milhões de pessoas sofriam de depressão, o que corresponde a 4,4% da população mundial.<sup>3</sup> Esta situação constitui um forte impacto na qualidade de vida do indivíduo, com consequente incapacidade para a atividade produtiva, representando 7,5% de todos os anos vividos com incapacidade.<sup>3</sup> Num estudo epidemiológico que incluiu 34 países, Portugal ficou posicionado em 4º lugar relativamente à taxa de prevalência anual de perturbações mentais.<sup>4</sup> Dentro destas, a perturbação depressiva representava uma prevalência anual de 7,9%, sendo apenas ultrapassada pela perturbação de ansiedade.<sup>4</sup>

Ao longo dos últimos anos, os ómega-3 têm vindo a ser propostos como adjuvantes no tratamento de

1. Médico(a) Interno(a) de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF Camélias, ACES Grande Porto VII – Gaia

2. Assistente em Medicina Geral e Familiar, USF Camélias, ACES Grande Porto VII – Gaia

sintomas depressivos e vários estudos têm vindo a ser desenvolvidos nesse sentido.<sup>5,6</sup> Os ômega-3 correspondem a ácidos gordos de cadeia longa, derivados do ácido alfa-linoleico (ALA), um ácido gordo essencial que não é produzido no corpo humano.<sup>7</sup> Os principais ômega-3 incluem o ácido eicosapentaenóico (EPA) e o ácido docosahexanóico (DHA), que podem ser encontrados em alimentos como sementes, frutos secos e peixes gordos.<sup>7</sup>

Inicialmente, os ômega-3 foram aconselhados na prevenção primária e secundária de doença cardiovascular, uma vez que induzem uma modelação do perfil lipídico com redução dos níveis de triglicéridos e aumento do colesterol das lipoproteínas de alta densidade (HDL), para além de terem um efeito anti-inflamatório ao reduzir o *stress* oxidativo.<sup>7,8</sup>

Vários estudos epidemiológicos têm demonstrado também uma associação entre o défice de ômega-3 e o desenvolvimento de perturbações depressivas,<sup>9</sup> e têm sido propostos diversos mecanismos fisiológicos. Estes ácidos gordos facilitam a neurotransmissão serotoninérgica e dopaminérgica, que se encontra alterada em doentes deprimidos<sup>10</sup>; por outro lado, estudos em modelos animais sugerem também um papel modulador neuroendócrino através do eixo hipotálamo-hipófise, cuja desregulação está também implicada na etiopatogénese da depressão.<sup>11</sup> Para além disso, os ômega-3 apresentam um efeito anti-inflamatório neuronal, ao antagonizar o efeito de citocinas pró-inflamatórias produzidas localmente, bem como um possível efeito neuroprotetor.<sup>10,12</sup>

O presente artigo tem como objetivo rever a evidência mais recente relativa ao uso de ômega-3 com esta indicação, respondendo à pergunta clínica: “Em indivíduos adultos com sintomas depressivos, a suplementação com ômega-3 (EPA e/ou DHA) apresenta redução destes sintomas comparativamente com o placebo?”.

## MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica, individualmente por cada um dos autores (com uma taxa de concordância de 100%), utilizando diferentes combinações dos descritores *Medical Subject Headings (MeSH)*: “depression”, “depressive disorder”, “depressive disorder, major”, “fatty acids, omega-3”, “eicosapentaenoic acid” e “docosahexaenoic acids” (Quadro I).

Foram pesquisadas normas de orientação clínica, meta-análises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos aleatorizados e controlados (ECAC), em português, inglês e espanhol (línguas dominadas pelos autores), publicados entre 1 de janeiro de 2013 e 31 de dezembro de 2018, nas seguintes bases de dados: *Pubmed*, *Guidelines Finder*, *Canadian Medical*

Quadro I. Estratégia de pesquisa

	Descritor <i>MeSH</i> /Operadores Booleanos
#1	“depression”
#2	“depressive disorder”
#3	“depressive disorder, major”
#4	“fatty acids, omega-3”
#5	“eicosapentaenoic acid”
#6	“docosahexaenoic acids”
#7	#1 OR #2 OR #3
#8	#4 OR #5 OR #6
#9	#7 AND #8

*Association Practice Guidelines Infobase*, *Cochrane Library*, *DARE* e *Bandolier*.

Foi definido que os estudos deveriam cumprir critérios de inclusão que respondessem aos quatro parâmetros da questão PICO. Os critérios de seleção dos artigos encontram-se descritos no Quadro II.

Quadro II. Critérios de seleção dos artigos

	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
População	Indivíduos adultos com sintomas depressivos	Doença bipolar, idade pediátrica, gravidez, depressão pós-parto, depressão como comorbilidade
Intervenção	Suplementação oral com ômega-3 (EPA e/ou DHA)	
Comparação	Placebo ou não tratamento ou comparação com tratamento convencional (Antidepressivo)	
Outcome	Intensidade dos sintomas depressivos, avaliada por escala descrita no corpo do artigo e assumindo como diferenças clinicamente significativas o critério do artigo	

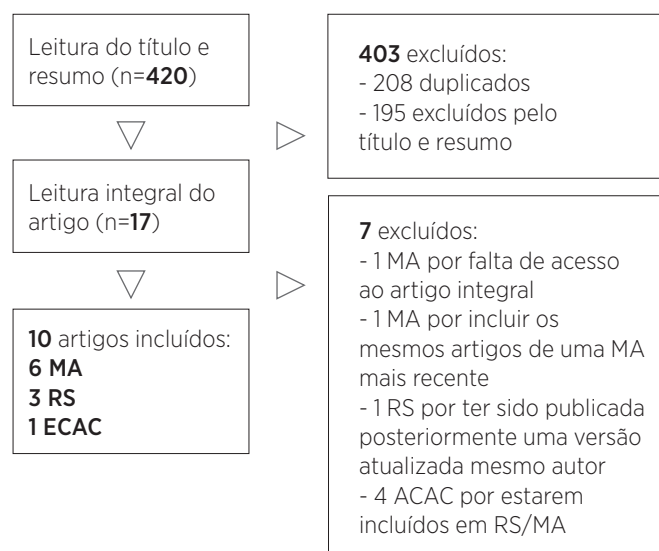
**Legenda:** DHA – ácido docosahexanóico; EPA – ácido eicosapentaenóico

Para a atribuição dos níveis de evidência (NE) e forças de recomendação foi usada a escala *Strenght of Recommendation Taxonomy (SORT)* da *American Family Physician*.<sup>13</sup>

A avaliação final da qualidade e nível de evidência dos artigos incluídos foi realizada conjuntamente pelos autores.

## RESULTADOS

Dos 420 artigos encontrados, foram excluídos 208 duplicados, 195 após leitura do título e resumo e sete após leitura integral do artigo. Deste modo, foram selecionados dez artigos: seis meta-análises, três revisões sistemáticas e um ECAC. O processo de seleção dos estudos incluídos encontra-se descrito na Figura 1. A descrição dos artigos incluídos encontra-se resumida nos Quadros III a V.



**Figura 1.** Algoritmo de seleção dos artigos.

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

A meta-análise de *Grosso G et al.*<sup>14</sup>, publicada em 2014 (NE 1), teve como objetivo rever a eficácia do tratamento com ômega-3 em doentes com diferentes perturbações depressivas. A pesquisa incluiu 47 ECAC no total, focando um largo espectro de perturbações depressivas abrangendo associações com doença bipolar, demências ou a doença de *Parkinson*. Para esta revisão, consideraram-se apenas os estudos referentes aos diagnósticos de depressão *major*, depressão *minor* e sintomas depressivos em indivíduos saudáveis, sem outras associações, num total de 29 ECAC com 2234 doentes, publicados entre 1990 e 2013. No grupo de doentes diagnosticados com depressão *major* foi testada a terapêutica com diferentes formulações de EPA e/ou DHA, usando como controlo o placebo, tendo sido demonstrado o benefício no seu uso [diferença padrão (DP): 0,47; intervalo de confiança (IC) 95%: 0,29 a 0,66]. No grupo de doentes com depressão *minor*, um estudo testou o uso de EPA ou DHA em monoterapia, três estudos focaram-se no uso de EPA isolado e nove estudos abordaram associações de EPA + DHA, usando todos eles o placebo como controlo. Mais uma vez, verificou-se o benefício do tratamento com estas associações, embora com menor expressão (DP: 0,15;

IC 95%: 0,01 a 0,30). No grupo de indivíduos saudáveis com sintomas depressivos não foram encontrados benefícios no uso de diferentes formulações de ômega-3 (DP: 0,00; IC 95%: -0,13 a 0,13).

A meta-análise de *Appleton KM et al.*<sup>15</sup>, publicada em 2016 (NE 2), pretendeu rever a evidência da suplementação com ômega-3 no tratamento de sintomas depressivos em adultos, com ou sem tratamento antidepressivo (AD), incluindo 26 ECAC publicados entre 2008 e 2014, com um total de 1438 participantes. Os autores concluíram não existir evidência de qualidade suficiente para determinar a eficácia da suplementação com ômega-3 no tratamento da perturbação depressiva *major*. Foi demonstrado um benefício diminuto/modesto apenas entre a suplementação de ômega-3 *versus* (vs) placebo e a melhoria dos sintomas depressivos [média da diferença (MD): -0,32; IC 95%: -0,52 a -0,12;  $p = 0,001$ ], contudo com significância clínica pequena pela evidência ser baixa qualidade. Os autores demonstraram, todavia, não existirem diferenças significativas de eventos adversos entre os grupos estudados [Odds ratio (OR): 1,24; IC 95%: 0,95 a 1,62;  $p = 0,12$ ], sugerindo que a suplementação com ácidos gordos poli-insaturados (PUFA) possa constituir uma alternativa no tratamento da perturbação depressiva *major*, pelo benefício potencial na redução de efeitos adversos dos antidepressivos.

A meta-análise de *Mocking RJ et al.*<sup>16</sup>, publicada em 2016 (NE 1), pretendeu rever a eficácia dos ômega-3 no tratamento da perturbação depressiva *major* em adultos com tratamento antidepressivo, incluindo 15 ECAC, publicados entre 2002 e 2015, com um total de 1233 participantes. Estes estudos incluíram grupos tratados com diferentes formulações de EPA e/ou DHA, por vezes associados a antidepressivos, em comparação com o placebo. Os autores concluíram que houve um benefício estatisticamente significativo da suplementação de PUFA na melhoria dos sintomas de doentes com perturbação depressiva *major* [média da diferença padrão (MDP): 0,398; IC 95%: 0,114 a 0,682;  $p = 0,006$ ]. Este efeito foi, ainda, particularmente superior para doses elevadas de EPA, que se associou a melhores respostas ( $\beta = 0,00026$ , 0,00008 a 0,00044;  $p = 0,005$ ) e, também, em doentes medicados concomitantemente com antidepressivos ( $\beta = 0,0041$ , 0,00011 a 0,00716;  $p = 0,008$ ). Os autores não encontraram efeitos significativos quanto à dose de DHA, ao rácio de dose EPA/DHA, à severidade dos sintomas depressivos ou à idade, na melhoria dos sintomas de doentes com perturbação depressiva *major*. Os autores não se

referiram a efeitos adversos, todavia recomendando a monitorização de potenciais efeitos laterais a longo prazo na suplementação de EPA em doses elevadas.

A meta-análise de *Sarris J et al.*<sup>17</sup>, publicada em 2016 (NE 1), pretendeu rever a eficácia dos ómega-3 e outros PUFA no tratamento de sintomas depressivos em doentes com perturbação depressiva *major*. No que concerne aos ómega-3 foram incluídos oito ECAC, publicados entre 2002 e 2013, com um total de 448 participantes. Os autores concluíram que houve um efeito estatisticamente significativo no benefício da suplementação de ómega-3 na melhoria dos sintomas de doentes com perturbação depressiva *major*, em seis dos oito estudos (*Hedges g*: 0,61; *IC* 95%: 0,15 a 1,06), com significância estatística ( $p = 0,009$ ). Verificou-se que formulações de EPA reduziram significativamente os sintomas de depressão em relação ao placebo e ao DHA. Análises de sensibilidade revelaram que, quando a meta-análise dos dados foi restrita a grupos tratados com EPA, este efeito foi ligeiramente reforçado (*Hedges g*: 0,69,  $p = 0,007$ ). Verificou-se uma substancial heterogeneidade de dados entre os estudos. Os efeitos adversos mais frequentes foram gastrointestinais (obstipação, diarreia, epigastralgias). Em todos os estudos, as taxas de desistências devido a efeitos adversos foram baixas (menos de 2% das amostras).

A meta-análise de *Bae JH et al.*<sup>18</sup>, publicada em 2018 (NE 1), pretendeu rever a evidência da suplementação com ómega-3 no tratamento de sintomas depressivos em idosos sem antidepressivos, incluindo seis ECAC, publicados entre 2008 e 2012, com um total de 4605 participantes. A análise avaliou o efeito do tratamento com ómega-3 no humor depressivo em dois grupos: doentes idosos com boa saúde mental e doentes idosos com diagnóstico de depressão. Dos seis estudos incluídos, cinco avaliaram a eficácia da associação de EPA e DHA vs placebo e um estudo a eficácia da associação de EPA com DHA e ALA vs placebo no tratamento dos sintomas depressivos em idosos. Os autores concluíram existir eficácia da suplementação com ómega-3 no tratamento na perturbação depressiva *major*, tendo demonstrado uma associação positiva global, estatisticamente significativa, na melhoria dos sintomas de humor depressivo nos idosos com depressão leve a moderada (*Hedges g*: -0,94; *IC* 95%: -1,37 a -0,5), sendo que esse benefício não foi demonstrado no grupo de idosos sem depressão e com boa saúde mental (*Hedges g*: 0,12; *IC* 95%: -0,05 a 0,29). Os autores não se referiram a efeitos adversos e sugerem que para que a suplementação com ómega-3 seja

eficaz na melhoria dos sintomas depressivos, poderão ser necessárias doses superiores a 1 g/dia.

A meta-análise de *Bai ZG et al.*<sup>19</sup>, publicada em 2018 (NE 1), analisou a eficácia de formulações de ómega-3 na redução de sintomas depressivos em indivíduos com mais de 60 anos. O estudo incluiu nove ECAC publicados entre 2008 e 2017, abrangendo 3549 participantes. Todos os estudos avaliaram a eficácia de combinações de EPA e DHA em diferentes proporções no tratamento dos sintomas depressivos comparativamente com o placebo. A análise inicial da população em estudo revelou ausência de benefício no tratamento com ómega-3 (*Hedges g*: -0,202; *IC* 95%: -0,463 a 0,060); contudo, a análise de subgrupos demonstrou haver benefício estatisticamente significativo no grupo de doentes tratados com doses superiores a 1,5 g/dia (*Hedges g*: -0,428; *IC* 95%: -0,822 a -0,035). A restante análise não encontrou efeitos significativos condicionados pelo nível basal de depressão, presença de comorbidades neuropsiquiátricas, proporção EPA/DHA nas formulações utilizadas ou duração do tratamento. Contudo, os autores consideram que a amostra utilizada poderá não ter atribuído potência suficiente à análise para obter conclusões sólidas.

A revisão sistemática de *Hallahan B et al.*<sup>20</sup>, publicada em 2016 (NE 1), pretendeu rever a evidência da suplementação com ómega-3 no tratamento de sintomas depressivos em adultos, com ou sem tratamento antidepressivo, incluindo 35 ECAC publicados entre 2003 e 2013, com um total de 11038 participantes. Dos 23 estudos que não incluíram diagnóstico de depressão, 15 foram avaliados em regime adjuvante e oito em monoterapia. Os autores concluíram que, entre os participantes com depressão, formulações predominantes em EPA demonstraram benefícios clínicos em comparação com o placebo (*Hedges g*: 0,34; *IC* 95%: 0,21 a 0,47,  $p = 0,001$ ,  $I^2 = 61\%$ ), contrariamente a formulações predominantes em DHA, que não demonstraram benefício clínico (*Hedges g*: 0,03; *IC* 95%: -0,12 a 0,19,  $p = 0,66$ ,  $I^2 = 35\%$ ). O EPA foi eficaz quer como tratamento adjuvante quer em monoterapia (*Hedges g*: 0,33; *IC* 95%: 0,13 a 0,52,  $p = 0,003$ ,  $I^2 = 68\%$ ). Entre as populações com um episódio depressivo diagnosticado, as formulações predominantes de EPA demonstraram um benefício significativo em comparação ao placebo (*Hedges g*: 0,61; *IC* 95%: 0,38 a 0,85,  $p = 0,001$ ,  $I^2 = 61\%$ ). Não houve benefício consistente para populações sem diagnóstico formal de depressão (*Hedges g*: 0,08; *IC* 95%: -0,01 a 0,17,  $p = 0,07$ ,  $I^2 = 5\%$ ).

A revisão sistemática de *Ciappolino V et al.*<sup>21</sup>,

publicada em 2017 (NE 2), pretendeu rever a evidência da suplementação com ômega-3 no tratamento de sintomas depressivos na perturbação depressiva *major*, em adultos com ou sem tratamento antidepressivo. Os estudos incluídos abrangeram diversos grupos tratados com formulações de EPA e/ou DHA, com e sem associação de antidepressivos. Os autores concluíram que na perturbação depressiva *major* a suplementação com EPA ou DHA é uma terapêutica promissora em monoterapia ou combinada com antidepressivo, quando comparada com o placebo. Contudo, não foi encontrada uma eficácia significativa da suplementação com EPA ou DHA na redução dos sintomas depressivos, uma vez que apenas ECAC com tamanho amostral reduzido mostraram um efeito positivo da suplementação com EPA e/ou DHA. A evidência dos quatro maiores ensaios clínicos (n = 3245) não encontrou efeitos significativos da suplementação em doentes com perturbação depressiva *major*.

A revisão sistemática de *Gartlehner G et al.*<sup>22</sup>, publicada em 2017, trata-se de uma revisão de revisões sistemáticas que abordaram a eficácia de diversas intervenções farmacológicas e não farmacológicas no tratamento da perturbação depressiva *major*. Das 19 revisões incluídas, duas abordaram a terapêutica com ômega-3, sendo uma delas a de *Appleton KM et al.*<sup>10</sup> já descrita anteriormente. A outra, de *Gartlehner et al.* (2015), abrangeu um ECAC que testou a associação EPA + DHA + outros PUFA vs antidepressivo, e um outro ensaio de três braços que estudou

a associação EPA + antidepressivo vs EPA isolado vs antidepressivo isolado. Dado que estes estudos focavam comparações com antidepressivos, foram excluídos por não se encontrarem no âmbito desta revisão. A análise dos estudos que compararam ômega-3 vs placebo (n = 308) demonstrou uma tendência geral para o benefício no seu uso, embora os resultados não tenham atingido significância estatística (DP: -0,32; IC 95%: -0,86 a 0,21).

O ECAC de *Tayama J et al.*<sup>23</sup>, publicado em 2018 (NE 1), abordou a eficácia do tratamento da depressão ligeira a moderada num grupo de trabalhadores no Japão (n = 90), avaliada segundo a escala *Beck Depression Inventory-II*. Tratou-se de um estudo duplamente cego com dois braços paralelos com duração de 12 semanas, em que o grupo de intervenção foi tratado com uma combinação de ômega-3 (maioritariamente EPA e DHA) e psicoterapia, enquanto o grupo de controlo recebeu um placebo para além da psicoterapia. A análise estatística revelou uma redução na severidade dos sintomas depressivos em ambos os grupos, contudo não se verificou diferença estatisticamente significativa entre o grupo tratado com ômega-3 e o grupo tratado com placebo (*net change*: 0,7; IC 95%: -0,7 a 2,1). Estes resultados não foram influenciados pelas variáveis sexo, idade ou score inicial de depressão; os autores colocam a hipótese de o consumo de peixe e as concentrações séricas de ômega-3 (que não foram avaliadas) possivelmente influenciarem estes resultados.

**Quadro III.** Descrição resumida das meta-análises incluídas

Referência	Objetivo	População	Intervenção	Resultados	NE
<i>Grosso G et al.</i> <sup>14</sup> (2014) Meta-análise	Rever a evidência do tratamento com ômega-3 em doentes com diferentes perturbações depressivas	<b>PDM</b> 10 ECAC (n = 464) Sem e com AD Idades: ≥ 18A Follow-up: 4-16 semanas <b>Dm</b> 13 ECAC (n = 1045) Sem e com AD Idades: ≥ 18A Follow-up: 4-24 semanas <b>SDAS</b> 6 ECAC (n = 725) Sem AD Idades: ≥ 18A Follow-up: 4-26 semanas Origem não especificada	<b>PDM</b> - Associação EPA + DHA (0,6 - 4,4/0,75 - 2,2 g/dia) vs placebo (6 ECAC) - EPA monoterapia (1,0 - 2,0 g/dia) vs placebo (3 ECAC) - DHA monoterapia (2,0 g/dia) vs placebo (1 ECAC) <b>Dm</b> - Associação EPA + DHA (0,14 - 1,2/0,09 - 2,4 g/dia) vs placebo (9 ECAC) - EPA monoterapia (1,0 - 4,0 g/dia) vs placebo (3 ECAC) - EPA ou DHA monoterapia (1,0 g/dia) vs placebo (1 ECAC) <b>SDAS</b> - Associação EPA + DHA (0,226 - 3/0,176 - 0,847 g/dia) vs placebo (5 ECAC) - Associação EPA + DHA + outros PUFA (1,60/0,80/0,40 g/dia) vs placebo (1 ECAC)	Meta-análise demonstra: - Benefício do uso de ômega-3 no tratamento do humor depressivo em doentes com PDM (DP: 0,47; IC 95%: 0,29 a 0,66). - Ligeiro benefício no grupo de doentes com Dm (DP: 0,15; IC 95%: 0,01 a 0,30), apesar de estes serem clinicamente mais heterogêneos. - Análise conjunta destes dois grupos manteve benefício (DP: 0,27; IC 95%: 0,16 a 0,39), apesar de algumas dúvidas quanto à heterogeneidade. - Efeito praticamente nulo na melhoria do humor em indivíduos saudáveis (DP: 0,00; IC 95%: -0,13 a 0,13). Meta-regressão demonstra: - Sem efeito da gravidade da depressão na <i>baseline</i> nos grupos PDM e Dm na eficácia do tratamento com ômega-3 (CR = 0,019; IC 95%: 20,009 a 0,047; p = 0,167). - Dose de EPA correlacionou-se com eficácia (CR = 0,477; IC 95%: 0,084 a 0,869; p = 0,02), ao contrário da dose de DHA (CR = -0,066; IC 95%: -0,471 a 0,603; p = 0,801). Não foram reportados efeitos adversos.	1

<p><i>Appleton KM et al.</i><sup>15</sup> (2016) Meta-análise  <i>Cochrane</i></p>	<p>Rever o efeito da suplementação com ômega-3 nos sintomas depressivos em adultos</p>	<p>26 ECAC (n = 1438) Sem e com AD Idades: ≥ 18A Follow-up: 6-16 semanas América e Oceânia</p>	<p>- Associação EPA + DHA (0,56 - 4,4/0,15 - 2,2 g/dia) vs placebo (12 ECAC) - Associação EPA + DHA + outros PUFA (0,18 - 1,8/0,27 - 0,9/0,1 - 0,6 g/dia) vs placebo (4 ECAC) - EPA monoterapia (1,0 - 4,0 g/dia) vs placebo (8 ECAC) - DHA monoterapia (2,0 g/dia) vs placebo (1 ECAC)</p>	<p>Meta-análise demonstra: - Benefício pequeno/modesto entre a suplementação de ômega-3 vs placebo e a melhoria dos sintomas depressivos (MD: -0,32; IC 95%: - 0,52 a - 0,12; p = 0,001), com significância clínica pequena, por evidência de baixa qualidade. - Sem diferença significativa de eventos adversos entre os grupos (OR: 1,24; IC 95%: 0,95 a 1,62; p = 0,12).</p>	<p>2</p>
<p><i>Mocking RJ et al.</i><sup>16</sup> (2016) Meta-análise</p>	<p>Rever a eficácia dos ômega-3 no tratamento da PDM</p>	<p>15 ECAC (n = 1233) Com AD Idades: ≥ 18A Follow-up: 11-28 semanas Europa, América e Ásia</p>	<p>- AD + Associação EPA + DHA adjuvante (0,93 - 4,4/0,15 - 2,2 g/dia) vs placebo (5 ECAC) - AD + EPA adjuvante (1,0 - 2,0 g/dia) vs placebo (4 ECAC) - AD + DHA adjuvante (1,0 g/dia) vs placebo (1 ECAC) - Associação EPA + DHA (0,18 - 1,06/0,15 - 0,90 g/dia) vs placebo (3 ECAC) - EPA monoterapia (1,0 g/dia) vs placebo (1 ECAC) - DHA monoterapia (2,0 g/dia) vs placebo (1 ECAC)</p>	<p>Meta-análise demonstra associação positiva global entre a suplementação com ômega-3 e a melhoria dos sintomas depressivos de doentes com PDM (MDP: 0,398; IC 95%: 0,114 a 0,682; p = 0,006) Meta-regressão demonstra associação positiva superior entre a suplementação de ômega-3 vs placebo e a melhoria dos sintomas de doentes com PDM: - Com doses superiores de EPA (<math>\beta = 0,00026</math>, 0,00008 a 0,00044; p = 0,005). - Como adjuvante de AD (<math>\beta = 0,0041</math>, 0,00011 a 0,00716; p = 0,008). - Sem associação significativa com a dose de DHA, rácio EPA/DHA, severidade da PDM ou idade. Sem referência a efeitos adversos.</p>	<p>1</p>
<p><i>Sarris J et al.</i><sup>17</sup> (2016) Meta-análise</p>	<p>Rever o efeito da suplementação com ômega-3 e outros PUFA no tratamento de sintomas depressivos em doentes com diagnóstico de PDM</p>	<p>8 ECAC (n = 448) Com AD Idades: média de idades 44 anos (DP = 11 anos) Follow-up: 4-12 semanas Oceânia</p>	<p>- Associação EPA + DHA (0,93 - 18/0,4 - 2,2 g/dia) vs placebo (3 ECAC) - Associação EPA (1,0 g/dia) vs DHA (1,0 g/dia) vs placebo (1 ECAC) - E-EPA (1,0 - 4,0 g/dia) vs placebo (3 ECAC) - E-EPA (1,0 g/dia) + fluoxetina vs E-EPA (1,0 g/dia) monoterapia vs fluoxetina monoterapia (1 ECAC)</p>	<p>- Redução estatisticamente significativa nos scores de avaliação de depressão no grupo de tratamento com ômega-3 vs grupo controlo (em 6 dos 8 estudos) (Hedges g: 0,61; IC 95%: 0,15 a 1,06; p = 0,009). - Redução significativa dos sintomas de depressão em doentes tratados com EPA vs placebo ou DHA (Hedges g: 0,69; p = 0,007). - Sem resultados favoráveis nas doses de 2 g (Hedges g: - 0,043; IC 95%: -0,682 a 0,596) e 4 g de E-EPA (Hedges g: 0,374; IC 95%: -0,28 a 1,027) vs placebo. - Redução significativa nos sintomas de depressão para a associação E-EPA + fluoxetina (Hedges g: 1,000; IC 95%: 0,282 a 1,719; p = 0,006), em comparação com E-EPA e fluoxetina isoladamente. Baixa taxa de desistências devido a efeitos adversos (menos de 2% das amostras).</p>	<p>1</p>
<p><i>Bae JH et al.</i><sup>18</sup> (2018) Meta-análise</p>	<p>Rever a evidência da suplementação com ômega-3 no tratamento dos sintomas depressivos em idosos</p>	<p>96 ECAC (n = 4605) Sem AD Idades: ≥ 65A Follow-up: 2-40 meses Europa, Ásia e Oceânia</p>	<p>- Associação EPA + DHA (0,3 - 2,5 g/dia) vs placebo (5 ECAC) - Associação EPA + DHA + ALA (0,3 - 2,5/2,0 g/dia) vs placebo (1 ECAC)</p>	<p>Meta-análise demonstra: - Associação positiva global entre a suplementação com ômega-3 e a melhoria dos sintomas de humor depressivo em idosos com depressão leve a moderada (Hedges g: -0,94; IC 95%: -1,37 a -0,5). - Sem benefício significativo no humor depressivo em idosos com boa saúde mental (Hedges g: 0,12; IC 95%: -0,05 a 0,29). Sem referência a efeitos adversos.</p>	<p>1</p>
<p><i>Bai ZG et al.</i><sup>19</sup> (2018) Meta-análise</p>	<p>Rever a eficácia da suplementação com ômega-3 no tratamento de sintomas depressivos em idosos</p>	<p>9 ECAC (n = 3549) Sem AD Idades &gt;60A Follow-up: 2-40 meses Europa, Ásia e Oceânia</p>	<p>- Associação EPA + DHA (0,18 - 1,8/0,12 - 1,72 g/dia) vs placebo (9 ECAC)</p>	<p>- Benefício não demonstrado na análise geral da população em estudo (Hedges g: -0,202; IC 95%: -0,463 a 0,060). - Subanálise demonstrou benefício estatisticamente significativo no grupo tratado com ômega-3 em doses superiores a 1,5 g/dia (Hedges g: -0,428; IC 95%: -0,822 a -0,035). - Não foi demonstrado efeito modelador condicionado pelo nível basal de depressão, presença de comorbilidades neuropsiquiátrica, proporção EPA:DHA nas formulações utilizadas ou duração do tratamento.</p>	<p>1</p>

**Legenda:** A - anos; AD - antidepressivo; ALA - ácido alfa-linoléico; CR - coeficiente de regressão; DHA - ácido docosahexanóico; Dm - depressão *minor*; DP - diferença padrão; ECAC - ensaio clínico aleatorizado e controlado; EPA - ácido eicosapentanoico; IC - intervalo de confiança; MD - média da diferença; MDP - média da diferença padrão; NE - nível de evidência; OR - odds ratio; PUFA - ácidos gordos polinsaturados; PDM - perturbação depressiva *major*; SDAS - sintomas depressivos em adultos saudáveis; vs - *versus*.

Quadro IV. Descrição resumida das revisões sistemáticas incluídas

Referência	Objetivo	População	Intervenção	Resultados	NE
Hallahan B et al. <sup>20</sup> (2016) Revisão sistemática	Rever a evidência da suplementação com ômega-3 no tratamento de sintomas depressivos em adultos, com ou sem tratamento AD	35 ECAC (n = 11038) Sem e com AD Idades: não especificadas Follow-up: 12 semanas Europa	- Fórmula DHA (> 50% DHA) (12 ECAC) - Fórmula EPA (< 50% DHA) (39 ECAC) - Formulações EPA vs placebo - 17 "strata" - Formulações EPA misturadas vs placebo (22 estudos) Os autores apenas fazem referência às seguintes doses: - Doses de EPA (≤ 0,8 g vs > 0,8 g) - Dose total de ômega-3 (≤ 1,5 g vs > 1,5 g)	- Benefício clínico com formulações predominantes em EPA nos participantes com depressão (Hedges g: 0,34; IC 95%: 0,21 a 0,47, p = 0,001, I <sup>2</sup> = 61%). - Sem benefício clínico com formulações predominantes em DHA (Hedges g: 0,03; IC 95%: -0,12 a 0,19, p = 0,66, I <sup>2</sup> = 35%). - Eficácia do EPA adjuvante (Hedges g: 0,59; IC 95%: 0,42 a 0,77, p = 0,004, I <sup>2</sup> = 57%) e em monoterapia (Hedges g: 0,33; IC 95%: 0,13 a 0,52, p = 0,003, I <sup>2</sup> = 68%). - Sem benefício nos participantes sem diagnóstico de depressão (Hedges g: 0,08, IC 95%: 0,01 a 0,17, p = 0,07, I <sup>2</sup> = 5%). Os autores não se referiram a efeitos adversos.	1
Ciappolino V et al. <sup>21</sup> (2017) Revisão sistemática	Rever o efeito da suplementação com ômega-3 depressão major	22 ECAC (n = 1856) Sem e com AD Idades: ≥ 6A Follow-up: 3-24 semanas Europa	- Associação EPA + DHA (0,38 - 1,67/0,18 - 1,4 g/dia) vs placebo (7 ECAC) - Associação EPA (1,14 g/dia) + DHA (0,6 g/dia) + outros PUFA vs placebo (1 ECAC) - EPA monoterapia (0,2 g/dia) vs placebo (1 ECAC) - DHA monoterapia (2 g/dia) vs placebo (1 ECAC) - EPA (1 g/dia) ou DHA (1 g/dia) monoterapia vs placebo (1 ECAC) - EPA (1,2 - 4 g/dia) + terapêutica standard vs placebo (2 ECAC) - EPA (1 g/dia) ou DHA (1 g/dia) + terapêutica standard vs placebo (1 ECAC) - EPA (0,6 - 4 g/dia) + DHA (0,12 - 2,4 g/dia) + terapêutica standard vs placebo (6 ECAC) - EPA (1 g/dia) + fluoxetina vs placebo (1 ECAC) - EPA (0,9 g/dia) + DHA (0,2 g/dia) + outros PUFA + escitalopram vs placebo (1 ECAC)	- Sem eficácia significativa da suplementação com EPA ou DHA na redução dos sintomas depressivos. - Impacto antidepressivo apenas em ECAC com tamanho amostral reduzido: dois ensaios clínicos demonstraram que o efeito combinado de doses mais altas de EPA com uma dose inferior de DHA foi eficaz na redução dos sintomas depressivos; enquanto seis ensaios clínicos verificaram que a combinação oposta (menor EPA e maior DHA) foi ineficaz. - Sem efeito significativo da suplementação em doentes com PDM (p > 0,05) nos quatro maiores estudos (n = 3245). - Os autores não se referiram a efeitos adversos.	2
Gartlehner G et al. <sup>22</sup> (2017) Umbrella review de revisões sistemáticas	Rever a evidência sobre a eficácia de diversas intervenções farmacológicas e não farmacológicas no tratamento da PDM	2 RS sobre o efeito dos ômega-3: - Appleton KM et al. (2015) (Quadro III) - Gartlehner G et al. (2015) 2 ECAC (n = 90) Com ou sem AD Idades: ≥ 18A Follow-up: 8 semanas EUA e Irão	Gartlehner: - Associação EPA + DHA + outros PUFA (1,80/0,40/0,20 g/dia) vs AD (1 ECAC) - Associação EPA (1,0 g) + AD vs EPA (1,0 g) isolado vs AD isolado (1 ECAC)	- Tendência benéfica no tratamento com ômega-3 relativamente ao placebo, contudo sem significância estatística (DP: -0,32; IC 95%: -0,86 a 0,21). - Risco elevado de viés nos estudos incluídos.	2

Legenda: A - anos; AD - antidepressivo; ALA - ácido alfa-linoleico; CR - coeficiente de regressão; DHA - ácido docosahexanóico; DP - diferença padrão; ECAC - ensaio clínico aleatorizado e controlado; EPA - ácido eicosapentanoico; IC - intervalo de confiança; NE - nível de evidência; PUFA - ácidos gordos polinsaturados; PDM - perturbação depressiva major; SDAS - sintomas depressivos em adultos saudáveis; vs - versus.



## Quadro V. Descrição resumida do ECAC incluído

Referência	Objetivo	População	Intervenção	Resultados	NE
Tayama J et al. <sup>23</sup> (2018) Ensaio clínico	Avaliar a eficácia de uma intervenção combinada com ômega-3 e psicoterapia no tratamento da depressão ligeira a moderada	n = 90 Sem AD Idades: não especificadas Follow-up: 12 semanas Japão	- Associação EPA + DHA - Associação EPA+DHA+outros ácidos gordos e psicoterapia vs placebo e psicoterapia  - Grupo de intervenção: utilizada fórmula EPA (1064 mg) + DHA (558 mg) + outros ácidos gordos em menor proporção	- Redução na severidade da depressão em ambos os grupos (intervenção <i>t student</i> : -7,3, <i>p</i> < 0,01; placebo <i>t student</i> : -4,6, <i>p</i> < 0,01).  - Sem diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ( <i>net change</i> : 0,7; IC 95%: -0,7 a 2,1).  - Sem diferenças quanto a idade, sexo ou severidade inicial dos sintomas.  Os autores não se referiram a efeitos adversos.	1

**Legenda:** AD – antidepressivo; DHA – ácido docosahexanóico; ECAC – ensaio clínico aleatorizado e controlado; EPA – ácido eicosapentanóico; IC – intervalo de confiança; NE – nível de evidência; vs – versus.

## DISCUSSÃO

Os ácidos gordos ômega-3 têm sido utilizados na prática clínica como modificadores do perfil lipídico, com o objetivo de prevenir a ocorrência de eventos cardiovasculares.<sup>7,8</sup> Recentemente tem sido estudado o efeito antidepressivo dos ômega-3, que atua potencialmente através da modulação da recaptação, degradação, síntese e ligação ao recetor de neurotransmissores como noradrenalina, dopamina e serotonina, entre outros mecanismos.<sup>10</sup> O objetivo do presente trabalho foi fazer uma revisão da evidência disponível sobre o seu uso no tratamento de perturbações depressivas.

Os estudos encontrados apontam, de uma forma geral, para um benefício no uso de formulações com ômega-3 no tratamento da depressão *major* ou depressão *minor* comparativamente ao placebo,<sup>14,16-18,22</sup> mas não comparativamente aos antidepressivos.<sup>22</sup> A eficácia da associação de ômega-3 e antidepressivos parece ser superior ao tratamento com qualquer um deles isoladamente.<sup>16,17,19</sup> O efeito terapêutico dos ômega-3 parece ser dependente da dose (doses mais elevadas parecem conferir um maior benefício clínico)<sup>19</sup>, mas não da gravidade do quadro clínico.<sup>14,16,19,23</sup>

Estes achados estão de acordo com publicações prévias, nomeadamente de Laino et al.<sup>24</sup>, que sugerem que a suplementação de ômega-3 em combinação com antidepressivos pode ter maior eficácia do que tratamentos individuais. O artigo sugere ainda que o efeito antidepressivo dos ômega-3 possa ser potencializado com doses baixas de fluoxetina, permitindo assim reduzir a dose do antidepressivo e minimizar os seus efeitos colaterais. Ainda não é completamente conhecido o mecanismo deste efeito sinérgico, mas acredita-se que esteja relacionado com as concentrações de ácido docosapentanóico no hipocampo, regulando assim a biossíntese destes ácidos gordos.<sup>24</sup>

O ECAC de Tayama et al. não demonstrou maior benefício no tratamento com ômega-3 comparativamente com placebo; contudo, o grupo tratado com ômega-3 apresentou uma redução da severidade de sintomas depressivos comparativamente com a *baseline*.<sup>23</sup> Trata-se de um ensaio clínico que incluiu apenas 90 doentes, todos provenientes do Japão, o que pode dificultar a generalização dos resultados. O padrão alimentar típico, caracterizado por maior consumo de peixes gordos comparativamente com os países ocidentais, é um dos fatores que poderá ter influenciado os resultados.

Quanto ao uso de ômega-3 no tratamento de sintomas depressivos em indivíduos saudáveis, apenas uma revisão apresentou um benefício modesto, embora sem significado clínico.<sup>15</sup> Os restantes estudos apontam para a ausência de benefício.<sup>14,18,20,21</sup> Uma das explicações poderá estar relacionada com a grande heterogeneidade de sintomas presentes nestes indivíduos e nos doentes com depressão *minor*, uma vez que alguns quadros serão reativos a situações vivenciais autolimitadas e assim terão pouco benefício com o tratamento antidepressivo.

Doentes com síndromes depressivas encontram-se em maior risco de desenvolver doença cardiovascular, podendo ainda apresentar um pior prognóstico comparativamente com doentes sem depressão.<sup>25</sup> Apesar de não existir uma relação causal estabelecida, para além da modelação do perfil lipídico é possível que a suplementação com ômega-3 tenha um benefício cardiovascular acrescido ao ser utilizado no tratamento de sintomas depressivos neste grupo de doentes.

Em termos de eventos adversos, os ômega-3 foram geralmente bem tolerados, embora frequentemente com efeitos gastrointestinais.<sup>17</sup> Existe, no entanto, preocupação quanto à segurança do uso em altas doses, por longos períodos de tempo e/ou quando combinados com certos fármacos.<sup>16</sup> A

suplementação em altas doses poderá aumentar o risco de hemorragias, prejudicar a função imunológica, aumentar a peroxidação lipídica e prejudicar o metabolismo dos lípidos e glicose.<sup>26</sup> Em doses de DHA e EPA/DHA combinados superiores a 2 g/dia, há evidência que poderão aumentar as concentrações séricas de colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL).<sup>26</sup>

As revisões sistemáticas e meta-análises incluídas nesta revisão apresentam algumas limitações. Entre os diversos estudos que as constituem, verificou-se uma grande heterogeneidade quanto às populações em estudo e quanto às formulações de ômega-3 utilizadas. Alguns dos ensaios clínicos basearam-se na administração de EPA ou DHA em monoterapia, enquanto outros utilizaram associações com diferentes proporções de EPA/DHA ou inclusivamente de outros ácidos gordos. Estas diferenças dificultam uma comparação direta entre grupos de tratamento; contudo, parece haver um maior efeito na redução de sintomas depressivos quando se utilizam EPA isolados ou associações com maior proporção destes ácidos gordos.<sup>16,17,20,21</sup> Pelo contrário, a eficácia do tratamento não tem associação demonstrada com a dose de DHA utilizada.<sup>16,20</sup>

Verificou-se também, nos estudos avaliados, uma grande heterogeneidade a nível da avaliação e instrumentos utilizados para quantificar os sintomas depressivos (diferentes escalas entre os estudos incluídos), tornando difícil homogeneizar a avaliação do *outcome*. Mais ainda, os critérios assumidos para a assunção de diferenças clinicamente significativas foram baseados nos critérios de significância assumidos por cada artigo, facto que contribui para a dificuldade de homogeneização do *outcome*. O facto de os estudos apresentarem períodos de seguimento distintos e, no geral, curtos (a maioria encontrou-se entre as 4 e as 28 semanas) poderá, também, limitar as conclusões quanto à eficácia do tratamento a longo prazo, considerando o curso natural das perturbações depressivas enquanto doenças crónicas com múltiplas recaídas.

No que diz respeito ao risco de viés, apenas algumas das revisões incluídas fazem referência à sua avaliação de forma sistematizada,<sup>15,18,20,22</sup> focando-se sobretudo no viés de publicação e salientando a sua possível influência nas conclusões obtidas, uma vez que estudos com resultados favoráveis são tendencialmente mais publicados relativamente a estudos com resultados negativos.

## CONCLUSÃO

Existe benefício no uso adjuvante de ômega-3 no tratamento da depressão *major* e depressão *minor* em adultos, com fármacos antidepressivos (SORT A). Os ômega-3 podem, ainda, ser usados em monoterapia, com as mesmas indicações, apresentando benefício quando comparados com o placebo (SORT A). Por outro lado, a evidência quanto ao benefício do seu uso para tratamento de sintomas depressivos em indivíduos saudáveis é inconsistente (SORT B), pelo que o seu uso não é recomendado por rotina.

Estudos futuros com metodologia mais homogênea poderão permitir confirmar com maior segurança e robustez os resultados apresentados nesta revisão.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1 - American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. 5 ed. Brasil 2014.
- 2 - Fils JM, Penick EC, Nickel EJ, Othmer E, Desouza C, Gabrielli WF, *et al.* Minor versus major depression: a comparative clinical study. Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry. 2010;12(1):PCC.08m00752.
- 3 - World Health Organization. Depression and other common mental disorders. Geneva 2017.
- 4 - Almeida J, Xavier M. Estudo epidemiológico nacional de saúde mental - 1º relatório. 2010.
- 5 - Bloch MH, Hannestad J. Omega-3 fatty acids for the treatment of depression: systematic review and meta-analysis. Molecular psychiatry. 2012;17(12):1272-82.
- 6 - Appleton KM, Hayward RC, Gunnell D, Peters TJ, Rogers PJ, Kessler D, *et al.* Effects of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids on depressed mood: systematic review of published trials. The American journal of clinical nutrition. 2006;84(6):1308-16.
- 7 - Calder PC. Mechanisms of action of (n-3) fatty acids. The Journal of nutrition. 2012;142(3):592s-9s.
- 8 - Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC, Moore HJ, *et al.* Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. The Cochrane database of systematic reviews. 2018;7:Cd003177.
- 9 - Wani AL, Bhat SA, Ara A. Omega-3 fatty acids and the treatment of depression: a review of scientific evidence. Integrative medicine research. 2015;4(3):132-41.
- 10 - Grosso G, Galvano F, Marventano S, Malaguarnera M, Bucolo C, Drago F, *et al.* Omega-3 fatty acids and depression: scientific evidence and biological mechanisms. Oxidative medicine and cellular longevity. 2014;2014:313570.
- 11 - Larrieu T, Hilal ML, Fourier C, De Smedt-Peyrusse V, Sans N, Capuron L, *et al.* Nutritional omega-3 modulates neuronal morphology in the prefrontal cortex along with depression-related behaviour through corticosterone secretion. Translational psychiatry. 2014;4:e437.
- 12 - Dyal SC. Long-chain omega-3 fatty acids and the brain: a review of the independent and shared effects of EPA, DPA and DHA. Frontiers in aging neuroscience. 2015;7:52.
- 13 - 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. American family physician. 2004;69(3):548-56.
- 14 - Grosso G, Pajak A, Marventano S, Castellano S, Galvano F, Bucolo C, *et al.* Role of omega-3 fatty acids in the treatment of depressive disorders: a comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials. PloS one. 2014;9(5):e96905.
- 15 - Appleton KM, Sallis HM, Perry R, Ness AR, Churchill R. omega-3 Fatty acids for major depressive disorder in adults: an abridged Cochrane review. BMJ open. 2016;6(3):e010172.
- 16 - Mocking RJ, Harmsen I, Assies J, Koeter MW, Ruhe HG, Schene AH. Meta-analysis and meta-regression of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for major depressive disorder. Translational psychiatry. 2016;6:e756.

- 17 - Sarris J, Murphy J, Mischoulon D, Papakostas GI, Fava M, Berk M, *et al.* Adjunctive Nutraceuticals for Depression: A Systematic Review and Meta-Analyses. *The American journal of psychiatry.* 2016;173(6):575-87.
- 18 - Bae JH, Kim G. Systematic review and meta-analysis of omega-3-fatty acids in elderly patients with depression. *Nutrition research (New York, NY).* 2018;50:1-9.
- 19 - Bai ZG, Bo A, Wu SJ, Gai QY, Chi I. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and reduction of depressive symptoms in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders.* 2018;241:241-8.
- 20 - Hallahan B, Ryan T, Hibbeln JR, Murray IT, Glynn S, Ramsden CE, *et al.* Efficacy of omega-3 highly unsaturated fatty acids in the treatment of depression. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science.* 2016;209(3):192-201.
- 21 - Ciappolino V, Delvecchio G, Agostoni C, Mazzocchi A, Altamura AC, Brambilla P. The role of n-3 polyunsaturated fatty acids (n-3PUFAs) in affective disorders. *Journal of affective disorders.* 2017;224:32-47.
- 22 - Gartlehner G, Wagner G, Matyas N, Titscher V, Greimel J, Lux L, *et al.* Pharmacological and non-pharmacological treatments for major depressive disorder: review of systematic reviews. *BMJ open.* 2017;7(6):e014912.
- 23 - Tayama J, Ogawa S, Nakaya N, Sone T, Hamaguchi T, Takeoka A, *et al.* Omega-3 polyunsaturated fatty acids and psychological intervention for workers with mild to moderate depression: A double-blind randomized controlled trial. *Journal of affective disorders.* 2019;245:364-70.
- 24 - Laino CH, Garcia P, Podesta MF, Hocht C, Slobodianik N, Reines A. Fluoxetine potentiation of omega-3 fatty acid antidepressant effect: evaluating pharmacokinetic and brain fatty acid-related aspects in rodents. *Journal of pharmaceutical sciences.* 2014;103(10):3316-25.
- 25 - Hare DL, Toukhsati SR, Johansson P, Jaarsma T. Depression and cardiovascular disease: a clinical review. *European heart journal.* 2014;35(21):1365-72.
- 26 - EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific opinion related to the tolerable upper intake level of eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA) and docosapentaenoic acid (DPA). *EFSA Journal.* 2012;10(7).

#### CONFLITOS DE INTERESSE:

Os autores declaram não possuir qualquer tipo de conflito de interesses.

#### CORRESPONDÊNCIA:

Catarina Isabel da Rocha Vieira  
catarinarochavieira@hotmail.com

RECEBIDO: 01 de abril de 2019 | ACEITE: 16 de agosto de 2019

## UM CASO DE HBP – DO PRINCÍPIO AO FIM

### CASE STUDY IN BHP – FROM BEGINNING TO END

Autores:

Diana André<sup>1</sup>, Bruno Vaz<sup>2</sup>

#### RESUMO

**Introdução:** A hiperplasia benigna da próstata (HBP) é uma patologia condicionada pelo envelhecimento, que se manifesta através de sintomas do aparelho urinário inferior (LUTS - *Lower Urinary Tract Symptoms*). Estima-se que 90% dos homens entre os 45 e os 90 anos de idade sofram destes sintomas, com prejuízo da sua qualidade de vida.

**Descrição do caso:** AS, sexo masculino, 73 anos, referiu pela primeira vez LUTS em 2010. Neste contexto realizou análise da urina, PSA (*Prostate Specific Antigen*) e ecografia suprapúbica - sem alterações de relevo; com diagnóstico clínico de HBP. Uma vez que as queixas tinham impacto na sua qualidade de vida iniciou terapêutica com tansulosina. Nos anos seguintes manteve-se estável, mas em 2013 apresentou agravamento dos sintomas, tendo recorrido ao serviço de urgência com quadro de retenção urinária aguda. Neste serviço realizou ecografia que mostrou “bexiga de esforço com divertículo de cerca de 7 cm, e próstata com peso aproximado de 50 g”. Dadas as complicações presentes, foi proposto para tratamento cirúrgico e foi submetido a ressecção transuretral da próstata, que decorreu sem intercorrências. Três meses após a cirurgia o doente não apresentava LUTS nem outras queixas urológicas, mantendo seguimento na consulta de Medicina Geral e Familiar.

**Comentário:** O caso clínico descrito é um exemplo representativo do curso da HBP, em que é possível distinguir o percurso desde o surgimento de LUTS ao agravamento progressivo dos sintomas e à necessidade de intervenção cirúrgica por complicações da HBP. Trata-se, portanto, de um caso de HBP “do princípio ao fim”. Pretende-se com este caso alertar para a importância do diagnóstico e tratamento precoces desta patologia, realçando a avaliação sistemática dos sintomas descritos pelo utente e a vigilância de eventuais complicações associadas.

**Palavras-chave:** antigénio específico da próstata; hiperplasia prostática; prostatectomia

**Keywords:** prostate-specific antigen; prostatic hyperplasia; prostatectomy

#### INTRODUÇÃO

A hiperplasia benigna da próstata (HBP) é uma patologia condicionada pelo envelhecimento, que se manifesta geralmente através de um conjunto de sintomas do aparelho urinário inferior (ou LUTS, do inglês *Lower Urinary Tract Symptoms*). Estima-se que 90% dos homens, entre os 45 e os 90 anos de idade sofram, em grau variável, destes sintomas, o que reduz significativamente a sua qualidade de vida.<sup>1,2</sup>

Devido às diferentes conotações associadas com o termo HBP, pode definir-se a presença de HBP microscópica (com evidência histológica de proliferação celular), HBP macroscópica (com evidência de aumento do volume prostático), e HBP clínica. A HBP clínica é representada maioritariamente pela presença de LUTS, mas pode também associar-se a disfunção vesical, hematuria, infeções do trato urinário (ITU) e incontinência. Muitos dos utentes com HBP apresentam sintomas que não alteram a sua qualidade de vida, e não apresentam complicações de

HBP, podendo manter apenas vigilância ativa. Caso contrário, pode haver necessidade de intervenção farmacológica; e, na presença de complicações como retenção urinária aguda (RUA), hematuria e ITU recorrentes, pode ser indicada a ressecção cirúrgica da próstata.<sup>3,4</sup>

Uma particularidade da vigilância clínica é a monitorização do antigénio prostático específico (PSA, do inglês *Prostate Specific Antigen*), enzima utilizada no rastreio do cancro da próstata. Esta análise deve ser realizada em todos os indivíduos com HBP sintomática, sempre que o possível diagnóstico de neoplasia possa alterar a estratégia terapêutica adotada.<sup>1,5</sup>

Este trabalho relata um caso clínico de um utente de 73 anos, seguido em consulta de Medicina Geral e Familiar (MGF), com diagnóstico de HBP desde 2010, sob vigilância clínica. Em 2013 o doente apresentou agravamento clínico e imagiológico, e posteriormente, complicações de HBP, tais como RUA, hematuria e ITU, tendo sido proposto para tratamento cirúrgico. Deste modo, foi submetido a ressecção transuretral da próstata (RTUP) em 2014, estando assintomático desde então. Considera-se, assim, que este caso destaca o percurso de um caso representativo de HBP, alertando para a importância da vigilância clínica, desde o período assintomático ao período pós-operatório.

1. Médica Interna de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF Afonso Henrique, ACES Alto Ave - Guimarães, Vizela e Terras de Basto

2. Assistente em Medicina Geral e Familiar, UCSP Porto de Mós, ACES Pinhal Litoral

## DESCRIÇÃO DO CASO

Apresenta-se AS, do sexo masculino, 73 anos, caucasiano, reformado (ex-empresário). Tem como antecedentes pessoais: hipertensão arterial (HTA); acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico (com discretas sequelas motoras) e dislipidemia. Está medicado cronicamente com losartan/hidroclorotiazida 50/12,5 mg - um comprimido ao pequeno-almoço, ácido acetilsalicílico 150 mg - um comprimido ao almoço, e rosuvastatina 10 mg - um comprimido depois do jantar. O utente não tem antecedentes cirúrgicos.

### Cronologia

#### - 2010

AS é um frequentador regular das consultas de MGF, cumprindo consultas programadas e programas de rastreio, bem como o acompanhamento previsto para o doente hipertenso e com risco cardiovascular. No ano de 2010 referiu pela primeira vez quadro de hesitação e jato fraco - LUTS. Neste contexto realizou análise do sedimento urinário e ecografia pélvica suprapúbica - sem alterações de relevo, e determinação do PSA, com valor de 2,93 ng/mL. É de notar que o doente realizava determinação anual de PSA, com valores prévios inferiores a 2,0 ng/mL.

Estes sintomas e resultados foram interpretados pelo Médico de Família (MF) no contexto de HBP. Uma vez que, inicialmente, os sintomas eram discretos, e não existiam complicações de HBP aparentes, o utente manteve vigilância clínica. Mais tarde, no mesmo ano, o doente passou a referir notúria (duas micções por noite), queixa que referia ter impacto na sua qualidade de vida. Nesse contexto iniciou terapêutica com tansulosina 0,4 mg *id* em dezembro de 2010.

#### - 2011 e 2012

Nos dois anos seguintes ao início da terapêutica, o doente manteve-se clinicamente estável. Referia manter hesitação, mas com melhoria do jacto urinário e da notúria, apenas com uma micção por noite. Neste período realizou duas avaliações de PSA, que se mostraram sobreponíveis e inferiores a 4,0 ng/mL (2,33 e 2,27 ng/mL). Por estes motivos, foi mantida a atitude terapêutica e a vigilância clínica.

#### - 2013

No início de 2013, o doente refere agravamento dos sintomas urinários, com queixas de sensação de esvaziamento vesical completo e jato fraco e gotejante. Neste sentido realizou análise de urina - sem alterações, PSA - 3,14 ng/mL, e ecografia prostática transretal (24/04/2013) que revelou “divertículos vesicais com trabeculação e próstata globosa com peso aproximado de 58,5 gramas (peso calculado)”. Neste sentido AS recorreu a uma consulta particular

de Urologia, tendo sido aconselhado a manter a terapêutica prescrita, repetir PSA e ecografia dentro de seis meses e a vigiar sinais de alarme, tendo já sido avançada a hipótese de terapêutica cirúrgica.

No dia 17/12/2013 o utente recorreu ao serviço de urgência (SU) de um Centro Hospitalar (CH), com quadro de RUA. Neste serviço realizou avaliação analítica (sem alterações de relevo) e ecografia prostática abdominal, que mostrou “bexiga de esforço com divertículo de cerca de 7 cm, e próstata com peso aproximado de 50 gramas”. Neste episódio o utente foi submetido a algaliação, e foi feito pedido de consulta de Urologia para o mesmo hospital.

Após conhecimento do episódio de RUA, e para esclarecimento do quadro e dos achados ecográficos, o MF requisitou tomografia computadorizada pélvica (TC pélvica), tendo esta revelado “bexiga muito distendida/de esforço, com divertículo lateral esquerdo com aproximadamente 7 cm e próstata globosa”, sem outras alterações.

Perante estes resultados o MF decidiu iniciar terapêutica com *Serenoa repens* 160 mg duas vezes por dia, mantendo a tansulosina, e o utente ficou a aguardar a consulta de Urologia no CH, uma vez que esta ocorreria brevemente.

#### - 2014

No dia 30/01/2014 o utente compareceu à primeira consulta de Urologia no CH, e após avaliação dos exames já descritos, foi considerada a presença de HBP com repercussões a nível vesical, pelo que foi proposta a realização de RTUP. É de notar que desde o primeiro episódio de urgência até à data da cirurgia, o doente manteve a algaliação, por impossibilidade de micção espontânea, e apresentou episódios transitórios de hematúria e ITU frequentes, confirmadas por exame microbiológico de urina. No dia 12/05/2014, AS foi submetido a RTUP, que decorreu sem intercorrências, tendo a algália sido removida sete dias após a cirurgia. A histologia da peça cirúrgica foi compatível com HBP.

### Seguimento

Após a cirurgia o utente manteve seguimento nas consultas de Urologia e de MGF. No período pós-operatório precoce, o utente apresentou disfunção erétil e incontinência urinária, mas estes sintomas regrediram ao fim de três meses, tendo ficado assintomático do ponto de vista urológico. Seis meses após a cirurgia (03/11/2014) realizou exames de controlo, com PSA de 2,91 ng/mL, e ecografia prostática transuretral que mostrou “próstata com volume residual de aproximadamente 25 gramas, bexiga com dois divertículos na vertente inferior externa esquerda, atingindo 7,2 cm e 2,7 cm, e resíduo pós-miccional muito aumentado e superior a 200 mL”. Um ano após a cirurgia realizou

novo controlo analítico do PSA (3,1 ng/mL) e controlo ecográfico, com evidência de “próstata residual com cerca de 33 gramas, sem lesões focais de natureza sólida ou líquida; na bexiga dois divertículos, um com cerca de 70 x 53 mm, e outro de pequenas dimensões, com 14mm; resíduo pós-miccional de 91 mL”. Por manter estabilidade clínica, analítica e imagiológica teve alta da consulta de Urologia.

Neste momento, AS mantém seguimento nas consultas de MFG e permanece sem LUTS e sem terapêutica do foro urológico. Realiza controlo anual com PSA e ecografia vesical e prostática, e mantém vigilância clínica.

Os valores de PSA apresentaram pequenas variações ao longo do curso deste caso clínico, como representado na Figura 1.



**Figura 1.** Evolução dos valores de PSA em ng/mL.

**Legenda:** PSA - *Prostate Specific Antigen*.

## COMENTÁRIO

A prevalência real da HBP é difícil de determinar; por um lado, não existe uma definição *standard* de HBP, por outro lado, não é possível estabelecer uma correspondência direta entre os achados histológicos, o aumento de volume prostático ou a presença de sintomas. Várias fontes referem que a HBP histológica não foi encontrada em indivíduos com menos de 30 anos, e que atinge o pico de incidência por volta dos 90 anos. Em resumo, sabe-se então, que a prevalência da HBP aumenta com a idade, apresentando as seguintes percentagens aproximadas: histológica - 50% aos 70 anos e 90% aos 85 anos; macroscópica (com aumento de volume prostático) - 25% aos 50 anos e 53% aos 80 anos; clínica (sintomática) - 20 a 30% aos 50 anos e 30 a 55% aos 80 anos.<sup>1</sup> Com o aumento da esperança média de vida e consequente envelhecimento da população, é de esperar um aumento na procura de cuidados médicos associados à HBP.

Como referido, a HBP manifesta-se maioritariamente por LUTS. Estes sintomas podem ser classificados como sintomas irritativos - urgência miccional e urgíntinência, polaquiúria diurna e noturna, e notúria; e sintomas obstrutivos - hesitação inicial, jato fino, fraco, gotejante ou interrompido, e sensação de esvaziamento vesical incompleto, podendo coexistir no mesmo doente. Os sintomas irritativos estão geralmente associados à perturbação do armazenamento vesical e à hiperatividade do músculo detrusor (“sintomas de armazenamento”); os sintomas obstrutivos estão geralmente associados ao esvaziamento vesical e à obstrução infravesical (“sintomas de esvaziamento”). No entanto, e apesar de serem mais frequentes na HBP, os LUTS podem estar presentes em várias patologias, urológicas ou não urológicas, nomeadamente no carcinoma da próstata, prostatite, ITU, neoplasia vesical, estenose uretral e doenças neurológicas.<sup>3</sup> Daí que a avaliação inicial de LUTS inclua história clínica, toque retal, urofluxometria e estimativa do resíduo pós miccional, ecografia suprapúbica, PSA e sedimento urinário. É de notar que a ecografia vesicoprostática suprapúbica é um exame essencial para a estimativa do volume prostático e resíduo pós-miccional, e para a identificação de complicações a nível vesical, como divertículos, cálculos ou bexiga trabeculada (a dita “bexiga de esforço”).<sup>2</sup>

O caso clínico apresentado mostra um utente previamente assintomático, do ponto de vista urológico, com aparecimento de LUTS em 2010. Inicialmente AS referia sintomas irritativos e obstrutivos, nomeadamente hesitação e jato fraco, mas em termos imagiológicos, não existia aumento relevante do volume prostático, pelo que este terá sido um diagnóstico clínico. Numa fase inicial os sintomas não representavam alteração na sua qualidade de vida, motivo pelo qual foi adotada uma estratégia de vigilância ativa.

Neste contexto importa referir que a gravidade da HBP pode ser determinada através da realização do auto-questionário IPSS (do inglês *International Prostatic Symptom Score*), que permite determinar o nível de sintomas, e que inclui o questionário QoL (do inglês *Quality of life*), que avalia a repercussão dos sintomas na qualidade de vida do utente. A título de exemplo, um utente com sintomas leves (IPSS < 7), ou moderados/severos (IPSS ≥ 8), sem repercussão na qualidade de vida e sem complicações de HBP, pode manter apenas vigilância ativa, sem necessidade de intervenção farmacológica.<sup>2,4</sup> Estes questionários estão acessíveis na norma 048/2011 de 26/12/2011 da Direção Geral de Saúde (DGS), como representado na Figura 2.

IPSS

	Nenhuma Vez	Menos de 1 vez em cada 5	Menos de metade das vezes	Metade das vezes	Mais que metade das vezes	Quase sempre
1 - No último mês, quantas vezes, em média, você teve a sensação de não esvaziar completamente a bexiga, depois de terminar de urinar ?	0	1	2	3	4	5
2- No último mês, quantas vezes, em média, você teve que urinar de novo menos de 2 horas depois de terminar de urinar ?	0	1	2	3	4	5
3 - No último mês, quantas vezes, em média, você notou que parava e recomeçava várias vezes quando urinava ?	0	1	2	3	4	5
4 - No último mês, quantas vezes, em média, você notou que foi difícil conter a vontade de urinar ?	0	1	2	3	4	5
5 - No último mês, quantas vezes, em média, você notou que o jato urinário estava fraco ?	0	1	2	3	4	5
6- No último mês, quantas vezes, em média, você teve que fazer força para começar a urinar ?	0	1	2	3	4	
	Nenhuma vez	1 vez	2 vezes	3 vezes	4 vezes	5 vezes ou mais
7 - No último mês, quantas vezes, em média, você teve que se levantar em cada noite para urinar ?	0	1	2	3	4	5

Total de pontuação obtida =

O IPSS é quantificado em três níveis de pontuação

- i. 0 – 7, como sintomas leves ;
- ii. 8 -19, como sintomas moderados;
- iii. 19 – 35, como sintomas severos.

QoL

Se você tivesse que passar o resto da vida urinando como está agora, como é que você se sentiria ?	Ótimo	Muito bem	Satisfeito	Mais ou menos	Insatisfeito	Mal	Péssimo
	0	1	2	3	4	5	6

Figura 2. Questionários IPPS e QoL para avaliação da sintomatologia de HBP, segundo a norma 048/2011 de 26/12/2011 da DGS.

Legenda: IPSS - *International Prostatic Symptom Score*; QoL - *Quality of Life*; HBP - hiperplasia benigna da próstata; DGS - Direcção Geral da Saúde.

Em 2010 o utente apresentou agravamento dos sintomas, com referência a notúria (duas micções por noite), queixa que já teria impacto na sua qualidade de vida. Nesse contexto iniciou terapêutica com tansulosina, um alfa-bloqueante uroseletivo, com indicação nos doentes com sintomas de grau moderado ou

grave, segundo a Direcção Geral de Saúde (DGS). É de referir que, segundo a mesma fonte, a terapêutica farmacológica da HBP assenta ainda na prescrição de fármacos inibidores da 5 alfa redutase, nos doentes com sintomas moderados a graves associados a próstata aumentada de volume.<sup>2</sup>

AS realizava periodicamente avaliações do PSA, sendo que apresentou valores sempre inferiores a 4 ng/mL, como representado na Figura 1, e por isso, sem necessidade de realização de biópsia prostática. É de notar que a determinação do PSA é efetivamente uma medida incluída na vigilância ativa dos doentes com HBP, para rastreio do carcinoma da próstata. Sobre este aspeto, há que realçar que o PSA não é uma análise específica para patologia tumoral, pelo que pode estar elevada em casos de HBP, e daí não ser considerado um marcador com elevada especificidade. Ainda assim é o método de rastreio recomendado pelas *guidelines* das Associações Europeia e Americana de Urologia.<sup>6,7</sup>

Em 2013, o doente refere agravamento dos sintomas urinários, e ecografia com aspetos compatíveis com “bexiga de esforço”, divertículos vesicais e próstata com volume aumentado (peso aproximado de 58,5 gramas), tendo sido avançada a hipótese de terapêutica cirúrgica numa consulta de Urologia particular. Apesar disso manteve a terapêutica e a vigilância clínica. No fim do mesmo ano tornou-se evidente a repercussão da HBP, com as complicações previstas pela obstrução vesical pelo aumento do volume prostático, tais como: RUA, hematúria, ITU de repetição e aumento dos divertículos vesicais. Sendo estas indicações para tratamento cirúrgico, o utente foi proposto para cirurgia. Neste ponto há que destacar outras indicações para tratamento cirúrgico tais como: litíase vesical, uretero-hidronefrose, insuficiência renal e sintomatologia refratária ao tratamento farmacológico.<sup>1,2</sup> A 12/05/2014 AS foi submetido a RTUP, sem intercorrências, tendo a histologia da peça revelado HBP.

No período pós-operatório precoce o utente referiu disfunção erétil e incontinência urinária, mas ao fim de três meses encontrava-se sem LUTS ou outras queixas urinárias. Importa referir que, apesar da RTUP ser o *gold standard* do tratamento cirúrgico da HBP, apresenta complicações, nomeadamente: incontinência de urgência (30-40%); ejaculação retrógrada (53-75%); disfunção erétil (3,4-32%) e retenção urinária (3-9%). A recidiva da HBP pode ocorrer devido a uma ressecção incompleta ou pela história natural da doença.<sup>8,9</sup>

Após a cirurgia o doente manteve seguimento nas consultas de Urologia, durante cerca de um ano e meio, com valores de PSA de controlo oscilantes, mas inferiores a 4 ng/mL e com a última ecografia a mostrar próstata residual com cerca de 33 gramas, mas sem lesões focais, e alterações vesicais já conhecidas. Por manter estabilidade clínica, analítica e

imagiológica teve alta para a consulta de MGF.

Neste momento é seguido na consulta de MGF, encontra-se assintomático e sem terapêutica urológica, e realiza PSA e ecografia anualmente. É de sublinhar que o utente deve manter vigilância clínica, sobretudo no que diz respeito a sinais de alarme, tais como recidiva de sintomas, hematúria ou RUA.

O caso clínico descrito é, pois, um caso representativo de HBP, em que é possível distinguir todo o percurso da abordagem diagnóstica e terapêutica: desde o surgimento de LUTS, à melhoria sintomática sob o tratamento preconizado, ao agravamento progressivo dos sintomas e à necessidade de intervenção cirúrgica por complicações derivadas da HBP. Revela-se, portanto, um caso clínico de HBP “do princípio ao fim”. Pretende-se com este exemplo alertar para a importância do diagnóstico e tratamento precoces desta patologia, realçando a avaliação sistemática dos sintomas descritos pelo utente (e o seu impacto na sua qualidade de vida) e a vigilância de eventuais complicações associadas com a HBP.



#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1 - Dias JS, Parada B, Vendeira PA. Cancro da Próstata. In: Urologia em 10 minutos - Associação Portuguesa de Urologia. Bayer HealthCare; 2007; 6-15 e 29-39;
- 2 - Direção Geral de Saúde. Abordagem terapêutica farmacológica da Hipertrofia Benigna da Próstata. Norma nº 048/2011 de 26/12/2011;
- 3 - Herbert L. Evaluating Men with Benign Prostatic Hyperplasia. Rev Urol. 2004; 6 (Suppl 1): S8-S15;
- 4 - Deters LA, Costabile RA, Leveillee RJ, Moore CR, Patel VR. Benign Prostatic Hypertrophy. Medscape. 2015;
- 5 - Direção Geral de Saúde. Prescrição e determinação do Antígeno Específico da Próstata - PSA. Norma nº 060/2011 de 29/12/2011, atualizada a 13/07/2017.
- 6 - Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. European Association of Urology guidelines on Prostate Cancer. 2011;
- 7 - Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, Etzioni R, Freedland SJ, Greene KL, et al. Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. 2013;
- 8 - Rassweiler J, Teber D, Kuntz R, Hofmann R. Complications of Transurethral Resection of the Prostate (TURP) - Incidence, Management, and Prevention. European urology. 2006; 50:969-80;
- 9 - Collins MA, Terris MK. Transurethral Resection of the Prostate. Medscape. 2014.

#### CONFLITOS DE INTERESSE:

Os autores declaram não possuir qualquer tipo de conflitos de interesse. O trabalho relatado neste manuscrito não foi objeto de qualquer tipo de financiamento externo.

#### CORRESPONDÊNCIA:

Diana Margarida Igreja André  
dandre.di@gmail.com

RECEBIDO: 18 de fevereiro de 2018 | ACEITE: 04 de junho de 2019



# LÍNGUA PILOSA NEGRA – RELATO DE CASO

## BLACK HAIRY TONGUE - CASE REPORT

Autores:

Carina Vaz de Freitas<sup>1</sup>, Joana Pinto Moreira<sup>1</sup>, Sabrina Pedone<sup>2</sup>

### RESUMO

**Introdução:** A língua pilosa negra é uma condição benigna, caracterizada por projeções filiformes semelhantes a pelos na região dorsal da língua. É uma patologia pouco frequente, mas de fácil diagnóstico e tratamento.

**Descrição do caso:** Apresenta-se um caso clínico de uma lactente de dois meses que foi trazida a uma consulta aberta na Unidade de Saúde Familiar, por alteração na coloração da língua, com um dia de evolução. Sem outras queixas. Previamente tratada com antibioterapia por conjuntivite com celulite peri-orbitária e com ingestão de chá de cidreira nos dois dias prévios ao surgimento das alterações. Fez-se o diagnóstico de língua pilosa negra. Foi recomendada a evicção da toma de chá de cidreira e atitude expectante, tendo a situação resolvido após duas semanas.

**Comentário:** O diagnóstico desta patologia é clínico. Embora língua pilosa negra possa resolver-se espontaneamente, a evicção dos fatores precipitantes deve ser recomendada.

**Palavras-chave:** doenças da língua; língua pilosa; língua; criança

**Keywords:** tongue disease; hairy tongue; tongue; child

### INTRODUÇÃO

A língua pilosa negra é uma condição benigna, caracterizada por projeções filiformes semelhantes a pelos na região dorsal da língua. É uma patologia pouco frequente, mas de fácil diagnóstico e tratamento.<sup>1,2</sup>

### DESCRIÇÃO DO CASO

Lactente do sexo feminino, dois meses de idade, caucasiana, sem antecedentes familiares relevantes. Insere-se numa família nuclear, em fase II do ciclo de vida de *Duvall*. Gravidez de baixo risco com parto eutócico às 38 semanas e 6 dias. Suspeita de dacriocisto esquerdo.

Aos cinco dias de vida, desenvolveu conjuntivite e celulite peri-orbitária esquerda, com necessidade de internamento hospitalar e tratamento com flucloxacilina 50 mg/kg/toma, de 8 em 8 horas, dez dias e gentamicina 3 mg/g pomada oftálmica, de 12 em 12 horas, oito dias.

A doente é trazida à consulta na Unidade de Saúde Familiar pelos pais, por surgimento de uma mancha de coloração escura, na língua, com um dia de evolução. Negavam outras lesões no restante tegumento ou outros sintomas. A bebé terá estado sempre bem disposta, ativa, sem febre. Negavam toma de novos fármacos e colocação de corpos estranhos na cavidade oral. Há dois dias teria bebido chá de cidreira. Aleitamento com leite de fórmula exclusivo. Apresentava o programa nacional de vacinação

atualizado (e uma dose de vacina contra o rotavírus) e encontrava-se medicada com colecalciferol 0,5 mg/mL, uma gota por dia.

Objetivamente a doente apresentava-se bem-disposta, com boa vitalidade. Pele e mucosas coradas e hidratadas. Apirética. À inspeção da cavidade oral, apresentava uma mancha acastanhada, com algumas papilas salientes e de bordos ligeiramente mais claros e esverdeados, a ocupar os dois terços posteriores do dorso da língua (Figura 1). Esta mancha não se desvanecia, nem destacava com a fricção da espátula. Sem outras lesões objetiváveis na restante cavidade oral e sem sinais de traumatismos. O restante tegumento não apresentava lesões.

Perante o caso e algumas dúvidas diagnósticas, foi contactado o serviço de urgência de pediatria, tendo sido recomendada a evicção da toma do chá de cidreira e uma atitude expectante. Após uma revisão bibliográfica, pelas alterações apresentadas e considerando os antecedentes de antibioterapia, foi feito o diagnóstico de língua pilosa negra. Objetivou-se a resolução espontânea do quadro ao fim de duas semanas, concordante com o diagnóstico.



Figura 1. Língua pilosa negra.

1. Médica Interna de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF Terras de Souza, ACES Tâmega II - Vale do Sousa Sul

2. Assistente em Medicina Geral e Familiar, USF Terras de Souza, ACES Tâmega II - Vale do Sousa Sul

## COMENTÁRIO

A língua pilosa (ou vilosa) negra é uma condição benigna, autolimitada, caracterizada pela hipertrofia, alongamento e pigmentação das papilas filiformes do dorso da língua, em consequência do aumento na produção de queratina ou por um decréscimo da sua descamação.<sup>1-3</sup> Os bordos laterais e extremidade anterior da língua estão raramente envolvidos.<sup>3</sup>

Clinicamente, a condição apresenta o aspeto de pelos, que podem adquirir uma tonalidade amarela, verde, castanha ou preta.<sup>1,3</sup>

Geralmente assintomática, no entanto, os sintomas podem incluir halitose, glossopirose, disgeusia e, em casos graves, dificuldade em deglutir.<sup>3</sup>

A etiologia definitiva desta condição ainda não é conhecida, no entanto, existem múltiplos fatores que predisõem à sua ocorrência, tais como: consumo de tabaco, álcool, café ou chá, maus hábitos de higiene oral, estados de imunossupressão (infecção por vírus da imunodeficiência humana, *status* pós-radioterapia), infecção por *Candida albicans*, uso de alguns fármacos (antibióticos, medicação psicotrópica, inibidores da bomba de prótons, ferro ou antissépticos orais), entre outros.<sup>4,5</sup> Em idade pediátrica, sobretudo em lactentes, raramente se identifica algum fator de risco.<sup>1</sup>

Existem casos descritos a partir dos dois meses de idade, no entanto a frequência tende a aumentar com a idade, pela maior prevalência de fatores de risco.<sup>1</sup>

Embora língua pilosa negra possa resolver-se espontaneamente, a evicção dos fatores precipitantes deve ser recomendada.<sup>3</sup>

O diagnóstico desta patologia é essencialmente clínico. Deverá, primeiramente, excluir-se a presença de restos alimentares.

Deve efetuar-se o diagnóstico diferencial com algumas doenças que podem provocar a hiperpigmentação da língua, nomeadamente a doença de Addison, síndrome de Peutz-Jeghers, melanoma, hemocromatose, acantose *nigricans*, reações tóxicas a metais e síndrome de Laugier-Hunziker.<sup>3,4</sup>

O tratamento consiste numa correta higiene oral e na cessação da situação potencialmente desencadeante. Outras alternativas envolvem mudanças no estilo de vida, que inclui, quando possível, ingerir mais água e comer frutas e vegetais crus para promover descamação da língua. Intervenções farmacológicas raramente são necessárias, embora, em casos mais severos possam ser usados queratolíticos, retinóides ou antifúngicos tópicos. Em última instância, e na falha do tratamento não

invasivo, poderá recorrer-se a uma ablação cirúrgica superficial da mucosa.<sup>1,4,6</sup>



### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1 - Oliveira EH, Coelho ILR, Bezerra MM, Chaves HV, Gondim DV, Silva AAR. Diagnóstico de língua pilosa negra durante campanha de prevenção ao câncer de boca. IJD. 2010; 9(1): 44-7.
- 2 - Schlager E, St Claire C, Ashack K, Khachemoune A. Black Hairy Tongue: Predisposing Factors, Diagnosis, and Treatment. Am J Clin Dermatol. 2017; 18(4): 563-9.
- 3 - Emmet E, McGrath MB, Philip Bardsley MD, Gurnan Basran MD. Black hairy tongue: What is your call?. CMAJ. 2008; 178(9): 1137-38.
- 4 - Yan, P, Mistry N, Au S. Dermacase: can you identify this condition? Black hairy tongue. Can Fam Phys. 2010; 56(5): 439-41.
- 5 - Nisa L, Giger R. Black Hairy Tongue. Am J Med. 2011; 124(9): 8167.
- 6 - Tamam, L, Annagur BB. Black hairy tongue associated with olanzapine treatment: a case report. Mt Sinai J Med. 2006; 73: 891-4.

### CONFLITOS DE INTERESSE:

Um dos autores declara pertencer ao Conselho Científico da Revista AIMGF Magazine. Sem outros conflitos de interesse. Os restantes autores declaram a inexistência de conflitos de interesse.

### CORRESPONDÊNCIA:

Carina Alexandra Vaz de Freitas  
cavfreitas@arsnorte.min-saude.pt

RECEBIDO: 11 de abril de 2019 | ACEITE: 01 de julho de 2019

# CÂIMBRA DO ESCRIVÃO: A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

## WRITER'S CRAMP: A CASE REPORT

Autores:

Susana Ferraz<sup>1</sup>, Jones Fonseca<sup>2</sup>

### RESUMO

**Introdução:** A distonia é um distúrbio neurológico associado a atividade muscular involuntária. Classifica-se segundo a idade de aparecimento, a etiologia ou a distribuição anatômica. Consoante a distribuição anatômica pode ser classificada em focal, segmentar, multifocal ou generalizada. A câimbra do escritor é uma distonia focal específica de tarefa, com aparecimento geralmente entre os 30 e os 50 anos, que acomete os músculos da mão e que provoca sintomas durante a realização de uma tarefa específica, neste caso a escrita.

**Descrição do caso:** Apresentamos o caso de uma mulher de 36 anos, sem antecedentes relevantes, que apresenta tremor da mão quando inicia a escrita e com alterações na caligrafia com seis meses de evolução, sem alterações ao exame objetivo. Nesse contexto, realizou eletromiografia do membro superior direito que revelou alterações compatíveis com câimbra do escritor.

**Comentário:** Este caso clínico alerta e sensibiliza para a suspeição clínica permitindo um diagnóstico precoce e instituição de terapêutica adequada.

**Palavras-chave:** distonia; distonia focal; câimbra do escritor

**Keywords:** dystonic disorder; focal dystonia; writer's cramp

### INTRODUÇÃO

A distonia define-se como um distúrbio neurológico de movimento caracterizado por contrações musculares involuntárias, sustentadas ou intermitentes, que produzem movimentos repetitivos, posturas anormais ou ambos.<sup>1,2</sup>

As distonias podem ser classificadas segundo a idade de aparecimento, a etiologia e a distribuição anatômica. De acordo com a etiologia esta deve-se geralmente a alterações dos núcleos da base, podendo ser primária, na qual a causa específica não é identificada (com padrão hereditário ou esporádico), e/ou secundária, devido a lesões cerebrais focais, a alterações metabólicas ou degenerativas do sistema nervoso central (SNC), drogas ou químicos.<sup>1,3,4</sup>

Além da classificação etiológica, as distonias podem, ainda, ser classificadas de acordo com a distribuição de acometimento corporal em focal, segmentar, multifocal e generalizada. As distonias focais acometem uma região limitada do corpo e os tipos mais comuns recebem denominação específica de acordo com a parte do corpo afetada que incluem: blefaroespasmo, distonia oromandibular e facial, torcicolo espasmódico, disфонia espasmódica, distonia específica de tarefa (distonia do escritor, distonia do músico, distonia da embocadura).<sup>3,4</sup>

No caso da distonia focal específica de tarefa, geralmente aparece na idade adulta, entre os 30 e os 60 anos, e é mais comum no sexo masculino.<sup>2</sup>

A distonia do escritor, também designada de câimbra do escritor, é um tipo de distonia focal específica de tarefa que acomete os músculos da mão e a grande maioria dos casos é de etiologia primária. Normalmente ocorre entre os 30 e os 50 anos, tanto em homens como mulheres, e os sintomas podem incluir descoordenação, câimbras, desconforto, flexão, extensão e/ou desvio involuntário dos dedos, punho e, menos frequentemente, do cotovelo e ombro, especialmente durante a realização de uma tarefa específica, neste caso a escrita.<sup>4</sup> O ato de escrever passa a ser uma tarefa cada vez mais árdua e a caligrafia pode tornar-se tão distorcida que se torna ilegível.<sup>3,5,6</sup> Outra tarefa motora executada pelos mesmos grupos musculares pode não desencadear o movimento distónico ou provoca uma distonia menos intensa. Numa fase mais avançada da doença outros grupos musculares mais proximais podem ficar envolvidos, como os do punho e cotovelo, assim como ser desencadeada por outro tipo de tarefa ou mesmo atingir a mão contra-lateral.<sup>2,3,7</sup>

A etiologia ainda não é conhecida, contudo existe evidência de que fatores genéticos (5 a 25% tem história familiar de distonia) e fatores anatômicos (estrutura da mão) ou comportamentais (ansiedade, perfeccionismo) são importantes.<sup>2,3,5</sup>

Estes doentes devem ser enviados para consulta hospitalar da especialidade de Neurologia para avaliação e orientação terapêutica, com a possibilidade de encaminhamento para a especialidade de Medicina Física e de Reabilitação para tratamento adjuvante.

1. Médica Interna de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF Esposende Norte, ACES Cávado III - Barcelos / Esposende

2. Assistente em Medicina Geral e Familiar, USF Esposende Norte, ACES Cávado III - Barcelos / Esposende

Este caso clínico tem como objetivo alertar para as distonias específicas de tarefa, em particular a distonia da mão, que apesar de pouco comum na atualidade interfere bastante com a qualidade de vida dos doentes, assim como abordar a evidência terapêutica existente até à data.

## DESCRIÇÃO DO CASO

Apresentamos o caso clínico de uma doente do sexo feminino de 36 anos de idade, que trabalha como secretária, sem antecedentes pessoais ou familiares relevantes, medicada apenas com contraceptivo oral combinado. Recorreu à consulta médica por tremor da mão direita quando inicia a escrita referindo “já não saber escrever” e destacando que quando escrevia a mão direita bloqueava, ocorrendo flexão persistente do 4º e 5º dedo dessa mão associada a câimbra, com alterações na caligrafia, com início desde há aproximadamente seis meses. O exame físico evidenciava tremor de ação da mão direita, de baixa frequência e amplitude, com alívio com o repouso e agravamento com a escrita. Negava história de trauma, queda ou a presença de outra sintomatologia acompanhante, como dor, parestesias ou perda de força. Não apresentava alterações no exame neurológico sumário bem como no restante exame objetivo.

Nesse contexto, foi pedido estudo analítico, radiografia da coluna cervical e eletromiografia (EMG) do membro superior direito (Quadro I). O estudo analítico não revelou alterações hepáticas, renais, tireóideas, assim como défices vitamínicos e doenças sexualmente transmissíveis. A radiografia não apresentava alterações significativas. A EMG revelou alterações compatíveis com “câimbra do escrivão” – “no repouso muscular, sem atividade involuntária; na contração voluntária traçados musculares (...) ao início do trabalho da escritura, registou-se atividade elétrica agrupada por surtos de início e fim abrupto (...)”. Assim, assumiu-se o diagnóstico de distonia do escrivão tendo a doente sido orientada para a consulta de Neurologia. A terapêutica de primeira linha neste caso é a injeção intramuscular de toxina botulínica.

Por preferência da utente, tendo em conta tratar-se de uma técnica minimamente invasiva e com necessidade de tratamentos periódicos, foi prescrita terapêutica farmacológica oral com tri-hexilfenidilo 1 mg, duas vezes ao dia. Perante a ausência de resposta e aos efeitos colaterais, a utente concordou em ser orientada para consulta de Medicina Física e Reabilitação para eventual tratamento com injeção intramuscular de toxina botulínica.

Quadro I. Resultados detalhados dos exames de imagem

Exames de imagem	
Radiografia coluna cervical (duas incidências)	“Ligeira perda inespecífica da lordose cervical fisiológica. Não há sinais de significativa osteofitose nem de significativa uncartrose. Espaços intersomáticos mantidos.”
EMG membro superior direito	“Resultados compatíveis com um quadro de “câimbra do escrivão” (No repouso muscular, sem atividade involuntária. Na contração voluntária traçados musculares, com padrão intermédio rico, bem graduado ao esforço, com potenciais de unidade motora de morfologia e ritmo globalmente normais em todas as derivações efetuadas a 3 - 4 mv. Ao início do trabalho da escritura, registou-se atividade elétrica agrupada por surtos, de início e fim abrupto, de 50 a 100 ms de duração, de PUM batendo a frequências rápidas - > 50 Hz - e amplitude variável no músculo extensor comum dos dedos).”

Legenda: EMG - Eletromiografia; PUM - Potenciais de Unidade Motora.

## COMENTÁRIO

A distonia focal da mão é caracterizada clinicamente pelo aparecimento de sintomas aquando da realização de uma tarefa específica e por achados característicos na eletromiografia.

Os estadios iniciais da doença, o diagnóstico e o tratamento efetivo são habitualmente desafiadores. Os sintomas podem variar de leves a graves e mudar diariamente, podendo criar a necessidade de uma nova aprendizagem na realização de determinadas tarefas diárias, especialmente aquelas que usam movimentos motores finos.<sup>8</sup>

A causa responsável por esta doença na maioria dos casos não é identificável, tornando o tratamento ideal e efetivo difícil de alcançar. Não existindo um tratamento definitivo e curativo, o objetivo principal do tratamento é a redução da intensidade dos sintomas, diminuição da incapacidade e melhoria da funcionalidade e qualidade de vida do doente.<sup>9</sup>

A duração do tratamento baseia-se na efetividade do mesmo. As opções terapêuticas disponíveis são a aplicação intramuscular de toxina botulínica, o tratamento farmacológico oral, cirurgia e fisioterapia.<sup>1,2,10</sup>

Atualmente, o tratamento mais eficaz para as distonias focais é a toxina botulínica, sendo a única abordagem com evidência científica comprovada.<sup>1,9,11</sup> O tratamento é local e a ação ocorre exclusivamente a nível muscular com efeitos adversos discretos e transitórios. O tratamento visa a melhoria da postura, função e alívio da dor associada.<sup>10</sup> No entanto, o efeito do tratamento dura aproximadamente 12

semanas, havendo necessidade de administrações regulares, e pode não ter eficácia em todos os doentes.<sup>11</sup>

Vários fármacos foram estudados e usados para tratar as distonias, mas não existem muitos estudos controlados e randomizados.<sup>9</sup> Alguns estudos sugerem eficácia terapêutica com os agonistas da dopamina (levodopa), anticolinérgicos (tri-hexilfenidilo) e com a tetrabenazina no tratamento da distonia focal. Outros como o clonazepam, baclofeno, zolpidem, também têm sido usados com algum benefício.<sup>9</sup> Porém, este tipo de terapêutica tem resultados variáveis e associa-se frequentemente a efeitos colaterais, tais como, náusea, vômitos, obstipação, ansiedade, tonturas, confusão, entre outros.<sup>9</sup>

O tratamento cirúrgico, com a terapia de estimulação cerebral profunda, fica reservado a casos selecionados com sintomas refratários às terapêuticas com a toxina botulínica e/ou o tratamento farmacológico.<sup>9,11</sup> Outra técnica que tem vindo a ser estudada com resultados promissores é a estimulação magnética transcraniana, contudo são necessários mais estudos.<sup>9</sup>

Além destas terapêuticas, podemos ainda recorrer à Medicina Física e de Reabilitação que parece ter um papel complementar e importante na reabilitação e ganho de funcionalidade dos doentes. A reabilitação baseia-se nos princípios de neuroplasticidade e o objetivo é melhorar a disgrafia com um movimento mais controlado e flexível. Os tratamentos podem incluir atividades para mobilização do membro superior, em particular da mão com alongamentos; atividades visando fortalecimento muscular da mão aumentando a estabilidade articular; treino de destreza manual e escrita; estimulação sensoriomotora da mão; ortótese de repouso; estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS) a nível dos músculos flexores do antebraço.<sup>1,11-13</sup>

A eficácia do tratamento assim como o prognóstico são imprevisíveis. As remissões são incomuns e os sintomas podem progredir e mesmo atingir o lado contralateral em 5% dos casos.<sup>6</sup> Alguns fatores estão associados a mau prognóstico nomeadamente a distonia secundária, tremor, uma longa duração ou progressão dos sintomas.<sup>5</sup>

Este caso clínico, apesar da raridade da patologia, realça a importância de uma boa anamnese, com valorização da sintomatologia, permitindo através da suspeição clínica, um diagnóstico e tratamento numa fase inicial e de forma adequada. A orientação para Neurologia é fundamental neste caso para

orientação terapêutica. Adicionalmente e de realçar, o impacto negativo que estes distúrbios têm na qualidade de vida e estabilidade emocional dos doentes, o que justifica a realização de mais estudos a nível de tratamento farmacológico e de reabilitação de forma a proporcionar um acompanhamento mais apropriado e uma maior funcionalidade dos doentes.



#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1 - Almeida TLT, Falkenburg L, Gianni MAC, Lourenção MIP, Nacarato MI, Pedroso TD, *et al.* Distonias: reabilitação. *Acta Fisiatr.* 2013; 20(2):68-74.
- 2 - Stahl CM, Frucht SJ. Focal task specific dystonia: a review and update. *J Neurol.* 2017; 264(7):1536-41.
- 3 - Woellner SS, Marques D, Kienen M. Distonia focal da mão em músicos: implicações para a reabilitação. *Arq Catarin Med.* 2013; 42(3):82-8.
- 4 - Comella C. Classification and evaluation of dystonia. Post TW, ed. *UpToDate.* Consultado em 2019 Mar 30. UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com>.
- 5 - Patient.co.uk. UK. Patient Platform Limited. Writer's cramp. Consultado em 2019 Mar 28. Disponível em: <https://patient.info/doctor/writers-cramp>.
- 6 - Amouzandeh A, Grossbach M, Hermsdörfer J, Altenmüller E. Pathophysiology of writer's cramp: an exploratory study on task-specificity and non-motor symptoms using an extended fine-motor testing battery. *J Clin Mov Disord.* 2017; 4:13.
- 7 - Hallett M. Pathophysiology of writer's cramp. *Hum Mov Sci.* 2006;25:454-463.
- 8 - Dystonia-foundation.org. Chicago. Dystonia Medical Research Foundation. Consultado em 2019 Mar 28. Disponível em: [https://dystonia-foundation.org/wp-content/uploads/2018/09/Final\\_2015\\_Hand\\_Dystonia\\_Brochure\\_May15.pdf](https://dystonia-foundation.org/wp-content/uploads/2018/09/Final_2015_Hand_Dystonia_Brochure_May15.pdf).
- 9 - Comella C. Treatment of dystonia. Post TW, ed. *UpToDate.* Consultado em 2019 Mar 30. UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com>.
- 10 - Rieder CR, Picon PD, Amaral KM, Kliemann FAD. Distonias: Toxina tipo A de Clostridium Botulinum. *Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas*: 1ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2002, v.1, p.147-57.
- 11 - Prudente CN, Zetterberg L, Bring A, Bradnam L, Kimberley TJ. Systematic Review of Rehabilitation in Focal Dystonias: Classification and Recommendations. *Mov Disord Clin Pract.* 2018 Mar 13;5(3):237-45.
- 12 - Bleton JP. Physiotherapy of focal dystonia: a physiotherapists personal experience. *European Journal of Neurology* 2010, 17 (Suppl. 1): 107-12.
- 13 - Waissman FQB, Pereira JS. Câimbra do Escrivão: perspectivas terapêuticas. *Rev Neurocienc* 2008;16/3:237-41.

#### CONFLITOS DE INTERESSE:

Não existem subsídios ou bolsas que tenham contribuído para a realização do trabalho.

Os autores declaram não terem qualquer conflito de interesse relativamente ao presente artigo.

#### CORRESPONDÊNCIA:

Susana Isabel Costa Ferraz Fernandes  
sferrazfernandes@gmail.com

RECEBIDO: 05 de maio de 2019 | ACEITE: 29 de agosto de 2019

## A OBESIDADE COMO GERADORA DE DOENÇA: O IMPACTO DA ENTREVISTA MOTIVACIONAL

### OBESITY AS GENERATOR OF ILLNESS: THE IMPACT OF THE MOTIVATIONAL INTERVIEW

Autores:

Raquel Cerqueira Gomes<sup>1</sup>, Alfredo Couto<sup>2</sup>

#### RESUMO

**Introdução:** A obesidade é uma doença crónica, com etiologia multifatorial, que resulta do excesso de gordura corporal. É um importante fator de risco para o desenvolvimento e agravamento de outras doenças, como diabetes e hipertensão arterial. A sua prevalência tem vindo a aumentar a nível nacional e global. Perante este panorama, é necessário criar medidas eficazes de prevenção do excesso de peso e obesidade, bem como assegurar a abordagem adequada e eficaz desta doença.

**Descrição do caso:** Homem de 40 anos, caucasiano, casado, com o quarto ano de escolaridade e picheleiro de profissão. Integra uma família nuclear, em fase V do ciclo de vida de *Duvall* e de classe socioeconómica média, segundo a classificação de *Graffar*. O agregado familiar é constituído pelo utente, a esposa e dois filhos. Trata-se de uma família com APGAR familiar de *Smilkstein* com moderada disfunção (quatro pontos). Apresenta como antecedentes pessoais diabetes *mellitus* tipo 2, obesidade grau I, dislipidemia mista, hipertensão arterial grau I e síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS) de gravidade moderada, secundária à obesidade. Em consulta de vigilância da diabetes, na sua Unidade de Saúde Familiar (USF), o utente encontrava-se em fase de contemplação relativamente à perda de peso. Contudo, após uma entrevista motivacional, com abordagem centrada na pessoa e com enfoque na resolução da ambivalência, foi possível iniciar um processo de mudança que culminou numa perda de peso substancial e uma melhoria global da sua saúde.

**Comentário:** A obesidade é uma doença subdiagnosticada e subtratada. Para contrariar este paradigma, é necessário que a obesidade seja considerada, pela comunidade médica e população geral, uma doença crónica e não um problema meramente estético. A entrevista motivacional surge como uma importante ferramenta de intervenção clínica promotora de adesão comportamental ao tratamento da obesidade, principalmente em doentes resistentes à mudança de estilos de vida.

**Palavras-chave:** obesidade; entrevista motivacional

**Keywords:** *obesity; motivational interviewing*

#### INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define a obesidade como uma doença onde o excesso de gordura corporal acumulada no organismo pode atingir graus capazes de afetar a saúde. Este excesso de gordura resulta de sucessivos balanços energéticos positivos, em que a quantidade de energia ingerida é superior à quantidade de energia gasta.<sup>1</sup>

A obesidade é uma doença crónica com génese multifatorial, com envolvimento de fatores ambientais, metabólicos e genéticos, numa complexa interação de variáveis que incluem influências culturais, psicológicas e comportamentais.<sup>2</sup> Para além de provocar uma diminuição da qualidade de vida, é um fator de risco importante para o desenvolvimento e agravamento de outras doenças, tais como: diabetes *mellitus*, hipertensão arterial, outras doenças cardiovasculares (doença arterial coronária, arritmias cardíacas) e

alguns tipos de neoplasias, nomeadamente o cancro colorretal.<sup>2</sup> Sem retirar relevo a nenhuma das comorbilidades, o risco de incidência da diabetes *mellitus* tipo 2 e das doenças cardiovasculares têm particular relevância em Portugal, uma vez que contribuem de forma significativa para a mortalidade.<sup>3</sup>

O diagnóstico de excesso de peso e de obesidade faz-se através do cálculo do índice de massa corporal (kg/m<sup>2</sup>). Existe uma boa correlação entre este índice e a massa gorda corporal total.<sup>1</sup>

A evidência epidemiológica sustenta, de forma crescente e robusta, que a obesidade representa um problema de saúde pública à escala mundial.<sup>4</sup> Os dados apontam para uma tendência crescente global das prevalências de excesso de peso. Em Portugal, mais de metade da população adulta apresenta excesso de peso.<sup>2</sup> Perante este panorama, é necessário criar medidas eficazes de combate à obesidade, através da prevenção com a promoção de hábitos alimentares e de atividade física saudáveis e também assegurar o tratamento adequado da obesidade. A intervenção terapêutica exige, aos profissionais de saúde, não apenas conhecimentos técnicos quanto às formas mais eficazes no tratamento deste problema, mas também competências relacionais que

1. Médica Interna de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF d'As Terras de Lanhoso, ACES Cávado II – Gerês Cabreira

2. Assistente Graduado em Medicina Geral e Familiar, USF d'As Terras de Lanhoso, ACES Cávado II – Gerês Cabreira

promovam a motivação do doente, de forma a que ele seja agente ativo da resolução deste problema de saúde.<sup>5</sup> O objetivo terapêutico não consiste apenas em conseguir deixar de comer em excesso ou deixar de ser sedentário, mas também em manter o comportamento saudável a longo prazo de forma a evitar recaídas.

No contexto da prevenção e do tratamento da obesidade, é recorrente observar-se uma intervenção clínica com a promoção de comportamentos saudáveis (nomeadamente, dietas e atividade física), num estilo terapêutico diretivo, com abordagem centrada no médico.<sup>6</sup> O profissional de saúde elucida o doente quanto ao que está errado no seu estilo de vida (ou seja, o que tem conduzido ao aumento do peso) e quanto ao que é desejável fazer para evitar este problema, procurando, desta forma, orientá-lo para a adoção dos comportamentos que visam a redução ou manutenção do peso.<sup>6</sup> Face a este tipo de intervenção, é comum o doente adotar muitas vezes uma atitude passiva e/ou resistente, o que por si só é preditor do insucesso terapêutico.<sup>6</sup> A mudança comportamental é um fenómeno complexo, com múltiplos determinantes, incluindo variáveis motivacionais e, na maior parte das vezes, gerador de *stress* associado a processos ambivalentes, expressos no dilema entre manter o estado atual e o avançar para formas de estar diferentes.<sup>7,8</sup> Na abordagem terapêutica diretiva, informar o utente que, se mantiver um determinado comportamento está a aumentar o risco de contrair uma doença, é raramente suficiente para a mudança comportamental; as pessoas mudam quando acreditam que a mudança é realmente eficaz e que conseguem implementar essa mesma mudança.<sup>7,8</sup> Para além disso, estilos confrontativos do profissional de saúde estão associados a elevados níveis de resistência terapêutica por parte do doente. Por outro lado, se o médico promover uma linguagem de mudança por parte do próprio doente (em vez de impor a mudança), a possibilidade de o doente ultrapassar a ambivalência/resistência inerentes à mudança é maximizada.<sup>9</sup>

A entrevista motivacional é uma ferramenta de intervenção clínica promotora de adesão comportamental ao tratamento da obesidade, principalmente em doentes resistentes à mudança de estilos de vida, sendo importante para alcançar o sucesso terapêutico e preventivo.<sup>10</sup> É uma forma de aconselhamento colaborativo, centrada na pessoa, visando estimular uma alteração comportamental, através de mecanismos de exploração e resolução da ambivalência e do reforço da mudança.<sup>11</sup> Os objetivos da entrevista motivacional são: aumentar a consciência do problema (sentido de importância do problema e necessidade de mudar); explorar e ajudar a resolver a

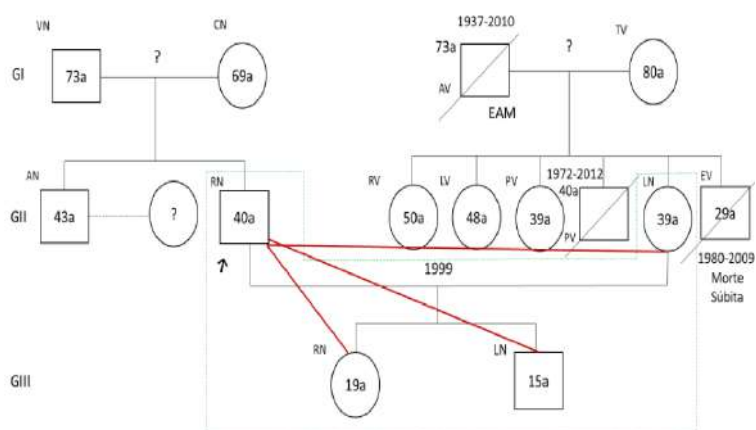
ambivalência, sentida como relutância à mudança; ajudar a ultrapassar os obstáculos; reforçar a autoeficácia e apoiar o processo de tomada de decisão para a mudança. Qualquer intervenção de redução ou controlo de peso só resulta se houver um investimento terapêutico no sentido de ultrapassar a ambivalência.<sup>5</sup>

O presente caso ilustra a importância da entrevista motivacional como forma de abordagem centrada na pessoa, com enfoque na resolução da ambivalência, de forma a atingir o sucesso terapêutico de uma doença multifatorial, com forte impacto nas comorbilidades associadas.

## DESCRIÇÃO DO CASO

### Identificação e Caracterização Familiar

Homem de 40 anos, caucasiano, casado, natural e residente em Póvoa de Lanhoso, com o quarto ano de escolaridade e picheleiro de profissão. Apresenta como antecedentes pessoais diabetes *mellitus* tipo 2, obesidade grau I, dislipidemia mista, hipertensão arterial grau I e síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS) de gravidade moderada secundária à obesidade. Encontra-se medicado com metformina 750 mg (1+0+1); perindopril 5 mg (1+0+0); atorvastatina 20 mg (0+0+1); *Continue Positive Airway Pressure* (CPAP). Sem antecedentes cirúrgicos. Desconhecem-se alergias medicamentosas ou alimentares. Como antecedentes familiares de relevo: mãe com diabetes *mellitus* tipo 2. Integra uma família nuclear, em fase V do ciclo de vida de *Duvall* e de classe socioeconómica média, segundo a classificação de *Graffar*. O agregado familiar é constituído pelo utente, a esposa e dois filhos. Trata-se de uma família com APGAR familiar de *Smilkstein* com moderada disfunção (quatro pontos). Expõe-se o genograma familiar na Figura 1. A psicofigura de *Mitchell* revela uma excelente relação com a esposa e os filhos.





**Figura 1.** Genograma familiar e psicofigura de *Mitchell* (data de elaboração: 20/08/2018).

**Legenda:** EAM - Enfarte Agudo do Miocárdio.

### História da Doença Atual

Em consulta de vigilância da diabetes na Unidade de Saúde Familiar (USF), a 02/04/2018, após a avaliação do utente, registaram-se os dados do estudo analítico e do exame objetivo representados no Quadro I. O utente apresentava, segundo *Systematic Coronary Risk Evaluation* (SCORE), risco cardiovascular muito alto. Encontrava-se em fase de contemplação (modelo *Prochaska e Diclemente*) em relação à perda de peso. O utente tinha consciência de que a obesidade era um problema para a sua saúde, e manifestava vontade de mudar, contudo, simultaneamente, mostrava-se ambivalente relativamente à sua capacidade de perda de peso e manutenção posteriormente. Através da entrevista motivacional centrada no utente, com o objetivo de ultrapassar a ambivalência, foram discutidos os benefícios da perda de peso e os riscos da obesidade para a sua saúde, identificando os obstáculos que podiam comprometer a perda de peso. Foi, também, trabalhado com o utente a sua importante colaboração neste processo de mudança, em articulação com o seu médico de família. No final da consulta o utente estava pronto para a mudança (fase de preparação), tendo sido prescrito pelo médico de família um programa para perda de peso com exercício aeróbico diário de 30 minutos de intensidade moderada a vigorosa (caminhada a passo rápido ou corrida), aconselhamento dietético geral com correção de erros alimentares e pedido controlo analítico para a próxima consulta. No final da consulta, foi lançado um desafio ao utente: que tirasse uma foto ao seu corpo (frente e perfil) antes do início da perda de peso, de forma a motivá-lo para as mudanças corporais durante o processo (representado na Figura 2). O utente consentiu o desafio e autorizou a publicação das fotografias no presente artigo.

Na consulta programada a 18/06/2018, o utente

encontra-se em fase de ação a cumprir a dieta hipocalórica e a atividade física diária. O estudo analítico pedido e os dados do exame objetivo desta avaliação estão representados no Quadro I. Apresentava uma melhoria significativa do peso, com perda de 13 kg em dois meses e meio, e uma melhoria do perfil lipídico. Por se apresentar altamente motivado, foi referenciado para a consulta de pneumologia para reavaliação do SAOS. Foi pedido hemoglobina glicada A1c (HgA1c) de controlo e marcação de nova consulta.

Na fase de ação é necessária uma mudança efetiva de comportamento por parte do utente. O profissional de saúde deve estimular e manter a motivação do utente para os seus objetivos e ajudar a lidar com possíveis lapsos ou retrocessos na adesão ao novo estilo de vida, bem como arranjar estratégias e soluções (*coping*) para os possíveis obstáculos que possam surgir. Trabalhar o comprometimento e a autoeficácia com o utente é crucial para o sucesso da fase da ação.

Na consulta programada a 24/08/2018, o utente encontra-se em fase de manutenção. Já tinha sido observado em consulta de pneumologia, onde realizou o estudo do sono através da polissonografia com índice de apneia/hipopneia < 5/hora. O utente teve alta da consulta de pneumologia com indicação para suspensão do tratamento com CPAP e manutenção do peso com seguimento no médico de família.

O controlo analítico pedido e os dados exame objetivo da consulta estão representados no Quadro I. O utente apresentava uma melhoria significativa do peso, com perda de 20 kg relativamente ao peso inicial e um perímetro abdominal reduzido (83 cm) como representado na Figura 3. A HgA1c apresentava-se com um valor (5,4%) que traduz um ótimo controlo metabólico da diabetes. Para além da melhoria do controlo metabólico, também o perfil tensional se encontrava melhor relativamente aos valores prévios à intervenção. De forma a acompanhar o utente nesta fase de manutenção, foi agendada uma consulta três meses depois para reforço dos comportamentos saudáveis.

Na fase de manutenção é necessário dar suporte ao utente no sentido de evitar recaídas. Nas consultas subsequentes evidenciou-se a melhoria do estado de saúde global do utente e o impacto da perda de peso nas múltiplas comorbilidades associadas. Foram reforçadas as estratégias de *coping*, comportamentais e cognitivas na gestão das barreiras e responsabilidade pessoal para a manutenção dos comportamentos da mudança.



**Quadro I.** Estudo analítico e dados do exame objetivo

Data da consulta	Colesterol Total	Colesterol LDL	Colesterol HDL	Triglicerídeos	HgA1c	Peso	IMC	Perímetro Abdominal	TA
02/04/2018	300 mg/dL	192 mg/dL	70 mg/dL	190 mg/dL	7,2%	89 kg	32,3 kg/m <sup>2</sup>	98 cm	145/92 mmHg
18/06/2018	190 mg/dL	82 mg/dL	80 mg/dL	140 mg/dL	-	76 kg	27,6 kg/m <sup>2</sup>	94 cm	138/92 mmHg
24/08/2018	-	-	-	-	5,4%	69 kg	25,0 kg/m <sup>2</sup>	87 cm	138/88 mmHg

**Legenda:** IMC - Índice de Massa Corporal; HgA1c - Hemoglobina A1c; TA - Tensão Arterial.



**Figura 2.** Utente em fase de preparação (data: 03/04/2018).



**Figura 3.** Utente em fase de manutenção (data: 23/08/2018).

### COMENTÁRIO

A obesidade é uma doença crónica subdiagnosticada e subtratada. A maior parte dos profissionais de saúde subestimam a doença e têm pouca confiança na sua capacidade de intervenção junto da população obesa.<sup>12</sup>

De forma a contrariar este paradigma, é urgente que a obesidade seja considerada pela comunidade médica e população geral como uma doença crónica e não um problema meramente estético. A obesidade é uma doença geradora de doenças, doenças essas que os médicos de família combatem efusivamente e diariamente nos cuidados de saúde primários, como a diabetes e a hipertensão arterial. A perda de peso, principalmente se mantida a longo prazo, traduz-se numa melhoria global da saúde, com redução da mortalidade e morbilidade associada às doenças crónicas e melhoria da qualidade de vida.<sup>1</sup>

O médico de família deve essencialmente atuar na prevenção da obesidade, contudo também tem um papel de destaque na deteção e correção deste

problema de saúde. O combate à obesidade obriga a uma especial atenção à sua efetiva prevenção, deteção e correção, não apenas no que diz respeito às ações que evitam a perda da saúde, mas, também, a todos os comportamentos que promovem a sua recuperação.

Nos últimos dez anos a entrevista motivacional tem sido utilizada como ferramenta clínica de intervenção em vários tipos de doença crónica, nomeadamente na mudança e adoção de estilos de vida mais saudáveis.<sup>13</sup> Importa salientar que, uma vez que a obesidade não é um comportamento, a intervenção motivacional nesta área clínica implica, antes de mais, a identificação dos comportamentos que contribuem para o ganho ponderal. A entrevista motivacional pode facilitar a mudança comportamental automotivada e autónoma (logo, mais prolongada) ao promover a interiorização e integração da regulação dos novos comportamentos, e ao garantir que estes novos comportamentos sejam compatíveis com os objetivos e valores do doente.

Neste caso a entrevista motivacional foi útil para ajudar a ultrapassar a ambivalência e a clarificar os aspetos motivacionais subjacentes à mudança. A abordagem centrada no utente e não no médico permitiu encorajar o utente para a mudança e clarificar sobre o impacto da obesidade na sua saúde e do benefício da perda de peso. Resolvendo a ambivalência, o utente saiu da fase de contemplação e foi planeado o início da mudança de comportamento e estilo de vida, que culminou numa perda de peso substancial com impacto importante nas diferentes comorbilidades e na sua qualidade vida.



#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1 - Direção Geral de Saúde. Programa nacional de combate à obesidade. Lisboa;2005.
- 2 - Direção Geral de Saúde. Obesidade: otimização da abordagem terapêutica no serviço nacional de saúde. Lisboa: Programa nacional para a promoção da alimentação saudável;2017.
- 3 - George F. Causas de morte em Portugal e desafios na prevenção. Acta Med Port. 2012;25(2):61-3.
- 4 - NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. Lancet. 2016;387(10026):1377-96.
- 5 - Osvaldo S. Entrevista motivacional na prevenção e tratamento da obesidade. Observatório Nacional da Obesidade e do Controlo do Peso. 2009;3(3): 109-15.
- 6 - Amrhein PC, Miller WR, Yahne CE, Palmer M, Fulcher L. Client commitment language during motivational interviewing predicts drug use outcomes. J Consult Clin Psychol. 2003;71(5):862-78.
- 7 - Marteau TM, Lerman C. Genetic risk and behavioural change. BMJ. 2001;28;322(7293):1056-9.
- 8 - Bandura A. Self-efficacy: the exercise of control. New York: Freeman & Company. 1997.
- 9 - Rollnick S, Butler CC, McCambridge J, Kinnerley P, Elwyn G, Resnicow K. Consultations about changing behaviour. BMJ. 2005;22;331(7522):961-3.
- 10 - Rogers CR. Client-centered therapy. Boston: Houghton-Mifflin. 1951.
- 11 - Prochaska JO, DiClemente CC, Norcross JC. In search of how people change. Applications to addictive behaviors. Am Psychol. 1992;47(9):1102-14.
- 12 - Bordin, ES. The generalizability of the psychoanalytic concept of the working alliance. Psychotherapy, Theory, Research and Practice. 1979; 16:252-60.
- 13 - Resnicow K, Davis R, Rollnick S. Motivational interviewing for pediatric obesity: Conceptual issues and evidence review. J Am Diet Assoc. 2006;106(12):2024-33.

#### CONFLITOS DE INTERESSE:

Os autores não têm conflitos de interesses a declarar.

#### CORRESPONDÊNCIA:

Raquel Maria Cerqueira Gomes  
r.cerqueiragomes@gmail.com

RECEBIDO: 10 de junho de 2019 | ACEITE: 09 de setembro de 2019

# UMA CAUSA INCOMUM DE ENTEROPATIA

## AN UNUSUAL CAUSE OF ENTEROPATHY

Autores:

Catarina Macedo<sup>1</sup>, Rita Pinheiro<sup>2</sup>

### RESUMO

**Introdução:** A diarreia crónica é um problema clínico comum, cujo diagnóstico etiológico se torna, muitas vezes, um desafio clínico. O olmesartan foi recentemente descrito como uma causa de enteropatia induzida por fármacos caracterizada por diarreia crónica e atrofia da mucosa duodenal semelhante à doença celíaca.

**Descrição do caso:** Doente do sexo masculino, 77 anos, com antecedentes pessoais de hipertensão arterial e dislipidemia, medicado com amlodipina + olmesartan (5 mg + 20 mg) 24/24h, desde há 15 anos, e sinvastatina 40 mg 24/24h, desde há 8 anos. Recorreu ao serviço de urgência por quadro de vômitos alimentares pós-prandiais, diarreia aquosa e perda ponderal com três semanas de evolução. Ficou internado no serviço de Medicina Interna por lesão renal aguda por componente pré-renal e acidose metabólica com hipocaliémia no contexto de provável gastroenterite aguda. Teve alta com resolução sintomática do quadro clínico. Por recorrência do quadro clínico associado a hipotensão ortostática recorreu aos cuidados de saúde primários, onde foi suspensa a terapêutica anti-hipertensora e pedidas as serologias para a doença celíaca, que se revelaram negativas. Endoscopicamente apresentava mucosa duodenal com atrofia vilositária. Após suspensão do anti-hipertensor, o doente revelou progressiva melhoria clínica com normalização do trânsito intestinal ao sexto dia após suspensão do fármaco. Realizou endoscopia digestiva alta de controlo seis meses depois, sem alterações histológicas.

**Comentário:** A enteropatia induzida por olmesartan constitui uma nova entidade clínica que deve ser incluída no diagnóstico diferencial de atrofia vilositária seronegativa. Este caso clínico evidencia o papel do Médico de Família como pedra angular na prestação de cuidados continuados longitudinalmente, permitindo um diagnóstico antecipado e consequente impacto na melhoria da qualidade de vida do utente.

**Palavras-chave:** doenças gastrointestinais; atrofia; olmesartan medoxomil

**Keywords:** gastrointestinal diseases; atrophy; olmesartan medoxomil

### INTRODUÇÃO

O olmesartan é um antagonista do recetor da angiotensina II aprovado para o tratamento da hipertensão arterial desde 2002.<sup>1</sup> O olmesartan foi recentemente descrito como uma causa de enteropatia induzida por fármacos caracterizada por diarreia crónica, perda ponderal significativa e atrofia vilositária da mucosa duodenal semelhante à doença celíaca. A enteropatia induzida pelo olmesartan foi descrita pela primeira vez em 2012, pela Clínica Mayo, quando reportaram 22 casos clínicos, e desde então, têm sido descritos casos semelhantes.<sup>2-12</sup>

Os autores apresentam um caso de enteropatia induzida pelo olmesartan num doente do sexo masculino, cujo objetivo é alertar para esta nova entidade clínica, uma vez que carece de elevado índice de suspeição associado a uma anamnese detalhada, podendo mimetizar clínica e endoscopicamente outras patologias.

### DESCRIÇÃO DO CASO

Doente do sexo masculino, 77 anos de idade, raça caucasiana, reformado, pertencente a uma família nuclear, na fase VII do ciclo de Duvall (genograma representado na Figura 1). Como antecedentes pessoais apresentava hipertensão arterial e dislipidemia, medicado com amlodipina + olmesartan 5 mg + 20 mg 24/24h, desde há 15 anos, e sinvastatina 40 mg 24/24h, desde há 8 anos. De salientar a ausência de alergias medicamentosas conhecidas, hábitos tabágicos ou etílicos, bem como contactos com animais ou viagens recentes. De referir, ainda, hábitos de alimentação saudável, sem restrições e com predomínio de fruta, hortícolas e leguminosas.

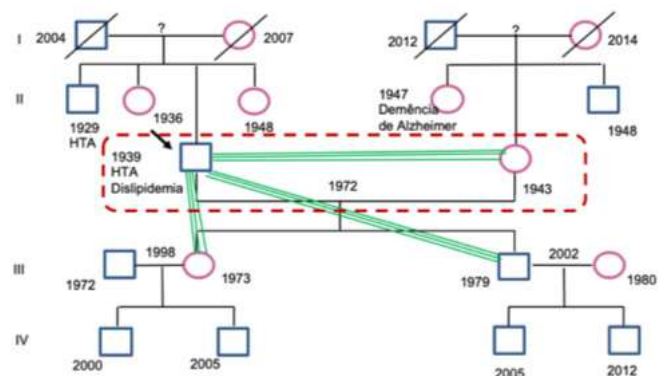


Figura 1. Genograma do doente (data de elaboração: 10/9/2018).

1. Médica Interna de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF Pró-Saúde, ACES Cávado II – Gerês/Cabreira

2. Assistente Graduada Sénior em Medicina Geral e Familiar, USF Pró-Saúde, ACES Cávado II – Gerês/Cabreira

Recorreu ao serviço de urgência do hospital da área de residência por quadro clínico de vômitos alimentares pós-prandiais, diarreia aquosa sem sangue ou muco com sete dejeções por dia e perda ponderal de 7,5 Kg, com três semanas de evolução. Ficou internado no serviço de Medicina Interna por lesão renal aguda (creatinina: 2,9 mg/dL) por componente pré-renal e acidose metabólica com hipocaliémia (3,1 mEq/L) no contexto de provável gastroenterite aguda. Durante o internamento realizou endoscopia digestiva alta com mucosa eritematosa de forma difusa, tendo sido realizada biópsia gástrica e duodenal, que posteriormente revelou gastrite crónica superficial do antro e corpo e mucosa com atrofia vilositária e infiltrado inflamatório linfoplasmocitário. Realizou colonoscopia, sem alterações. Realizou tomografia computadorizada abdomino-pélvica que revelou discreta densificação difusa na raiz mesentérica com múltiplas adenopatias, bem como ecografia abdominal e renal sem alterações. Realizou, ainda, ressonância magnética abdomino-pélvica, exame parasitológico das fezes, bem como pesquisa de rotavírus, adenovírus e *clostridium* nas fezes, que se revelaram negativos. Foi suspenso o olmesartan, por tendência para quadro hipotensivo e por apresentar hipertensão arterial controlada. Após 12 dias de internamento, teve alta clínica, com resolução sintomática do quadro clínico e reintrodução do anti-hipertensor, tendo ficado orientado para a consulta externa de Medicina Interna. Aproximadamente 15 dias depois, o doente recorreu à consulta aberta dos cuidados de saúde primários por quadro clínico de lipotímia, vômitos pós-prandiais, diarreia aquosa sem sangue ou muco. Negava febre, toracalgia, dor abdominal ou sintomatologia genito-urinária. Ao exame objetivo apresentava-se consciente, apirético, com valores de pressão arterial de 90/61 mmHg e frequência cardíaca de 100 batimentos por minuto e com perda ponderal de 12 kg nos últimos 15 dias, após alta hospitalar. Perante o quadro clínico, optou-se por suspender a terapêutica anti-hipertensiva e solicitar estudo analítico com anticorpo anti-transglutaminase IgA, tendo ficado com consulta agendada na Unidade de Saúde Familiar. Na consulta subsequente, o doente referiu melhoria significativa do quadro clínico com normalização do trânsito intestinal, após o sexto dia da suspensão do fármaco. O resultado da serologia para a doença celíaca foi negativo. O quadro clínico foi interpretado como enteropatia induzida pelo olmesartan, semelhante à doença celíaca. Optou-se por substituir o anti-hipertensor pela amlodipina 5 mg 24/24h. O doente realizou endoscopia digestiva

alta de controlo seis meses após, com remissão completa da atrofia vilositária intestinal.

## COMENTÁRIO

A enteropatia induzida por olmesartan constitui uma nova entidade clínica que deve ser incluída no diagnóstico diferencial de atrofia vilositária seronegativa. Os doentes com enteropatia induzida pelo olmesartan normalmente apresentam um quadro clínico de diarreia crónica, perda ponderal, vômitos, dor abdominal e fadiga.<sup>2,3,7</sup> Nos casos mais graves podem apresentar-se com desidratação, insuficiência renal aguda e perfuração do cólon.<sup>2,5-7</sup> De acordo com a descrição de outros casos reportados de enteropatia induzida pelo olmesartan, a duração da exposição ao olmesartan antes do início dos sintomas variou entre vários meses a anos.<sup>2-3</sup> O mecanismo exato através do qual o olmesartan induz esta enteropatia permanece desconhecido. Em 2012, *Rubio-Tapia et al.* descreveram uma média de 3,1 anos entre o início de terapêutica com o olmesartan e o início dos sintomas, o que sugere uma reação de hipersensibilidade tardia mediada por células. No caso reportado aqui pelos autores, o tempo entre a exposição do olmesartan e o início dos sintomas foi de 15 anos. Assim, o médico deve considerar o diagnóstico de enteropatia induzida pelo olmesartan independentemente do tempo de exposição ao fármaco sem efeitos secundários. Apesar de o resultado da biópsia mimetizar a doença celíaca, os autores excluíram esta entidade nosológica pela presença das serologias normais para a doença celíaca. Outras entidades nosológicas são importantes considerar no diagnóstico diferencial de atrofia vilositária seronegativa. É importante inquirir sobre viagens recentes a países tropicais, de modo a excluir uma potencial enteropatia tropical ou giardíase. É igualmente necessário questionar sobre o uso de fármacos como o metotrexato, a azatioprina e o micofenolato de mofetil, uma vez que causam igualmente enteropatia induzida por fármacos. As características do resultado da biópsia duodenal também podem ser úteis no diagnóstico diferencial de enteropatia autoimune, linfoma e imunodeficiência comum variável.<sup>11</sup>

Não obstante o tratamento, todos os doentes reportados previamente obtiveram uma remissão clínica após a descontinuação do olmesartan.<sup>2-12</sup> Ao contrário de outras enteropatias, tais como a doença celíaca que pode demorar anos até à recuperação histológica, apesar do tratamento instituído, a enteropatia induzida pelo olmesartan está associada a uma recuperação rápida da mucosa, com uma

mediana de oito meses após a suspensão do fármaco.<sup>2</sup> No caso clínico aqui apresentado a remissão histológica ocorreu seis meses após a suspensão do fármaco. A enteropatia induzida pelo olmesartan carece de elevado índice de suspeição associado a uma anamnese detalhada. As alterações clínicas e histológicas resolvem rápida e completamente após a suspensão do fármaco restaurando a qualidade de vida aos doentes e evitando, muitas vezes, investigações invasivas desnecessárias e dispendiosas. Este caso clínico evidencia o papel do Médico de Família como pedra angular na prestação de cuidados continuados longitudinalmente, de acordo com a sequência temporal da sintomatologia do doente, permitindo um diagnóstico clínico antecipado, com atitudes terapêuticas adequadas e consequente impacto na melhoria da qualidade de vida do doente.



#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1 - National High Blood Pressure Education Program. The Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. US Department of Health and Human Services; 2004.
- 2 - Rubio-Tapia A, Herman ML, Ludvigsson JF, Kelly DG, Mangan TF, Wu T-T, *et al*. Severe spruelike enteropathy associated with Olmesartan. *Mayo Clin Proc*. 2012;87:732-8.
- 3 - Laniro G, Bibbò S, Montalto M, Ricci R, Gasbarrini A, Cammarota G. Systematic review: sprue-like enteropathy associated with Olmesartan. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40:16-23.
- 4 - Fiorucci G, Puxeddu E, Colella R, Reboldi GP, Villanacci V, Bassotti G. Severe spruelike enteropathy due to Olmesartan. *Rev Esp Enferm Dig*. 2104;106:142-4.
- 5 - Dreifuss SE, Tomizawa Y, Farber NJ, Davison JM, Sohen AE. Spruelike enteropathy associated with olmesartan: an unusual case of severe diarrhea. *Case Rep Gastrointest Med*. 2013;2013:e618071.
- 6 - Théophile H, David X-R, Miremont-Salamé G, Haramburu F. Five cases of sprue-like enteropathy in patients treated by olmesartan. *Dig Liver Dis*. 2014;46:465-9.
- 7 - Abdelghany M, Iii LG, Slater J, Begley C. Case report: Olmesartan associated sprue-like enteropathy and colon perforation. *Case Rep Gastrointest Med*. 2014;2014:e494098.
- 8 - Bhat N, Anupama NK, Yelsangikar A, Vizhi K. Olmesartan-related sprue-like enteropathy. *Indian J Gastroenterol*. 2014;33:564-7.
- 9 - Heerasing N, Hair C, Wallace S. Olmesartan-induced enteropathy. *Intern Med J*. 2015;45:117-8.
- 10 - Adike A, Corral J, Rybnicek D, Sussman D, Shah S, Quigley E. Olmesartan-induced enteropathy. *MDCVJ*. 2016;12(4):230-2.
- 11 - Silva BM, Neves SJ, Martínez AG, Geneux KJ, García JL, Entolín S *et al*. Enteropathy associated with olmesartan. *GE Port J Gastroenterol*. 2016; 23(2):96-100.
- 12 - Carneiro L, Moreira A, Pereira A, Andrade C, Soares J, Silva J. Olmesartan-induced sprue like enteropathy. *GE Port J Gastroenterol*. 2016;23(2):101-5.

#### CONFLITOS DE INTERESSE:

Os autores declaram não possuir conflitos de interesses.

#### CORRESPONDÊNCIA:

Catarina Martins de Macedo  
 catarinamartinsmacedo@gmail.com

RECEBIDO: 12 de julho de 2019 | ACEITE: 28 de setembro de 2019

## CLOZAPINA E ISQUEMIA INTESTINAL: RELATO DE CASO E MEDIDAS PREVENTIVAS

### CLOZAPINE AND INTESTINAL ISCHEMIA: CASE REPORT AND PREVENTIVE ACTIONS

Autores:

Sandra Rodrigues Carneiro<sup>1</sup>, Nivaldo Marins<sup>2</sup>, Daniela Medeiros Coelho<sup>3</sup>

#### RESUMO

**Introdução:** A clozapina é um antipsicótico atípico, considerado o tratamento mais efetivo nos casos resistentes de esquizofrenia. O risco de isquemia intestinal associado ao uso da clozapina, apesar de não ser dos efeitos adversos mais frequentes, é bem descrito na literatura e explicado por diferentes mecanismos. O objetivo deste trabalho é fazer um relato de um caso de isquemia intestinal num doente com esquizofrenia medicado com clozapina.

**Descrição do caso:** Doente com esquizofrenia, 43 anos, institucionalizado com atividade alucinatória, delirante e comportamentos auto e hétero-agressivos. Após várias tentativas de controlo e sucessivas recaídas com diferentes antipsicóticos foi introduzida a clozapina, resultando melhoria clínica. Onze anos após introdução desta terapêutica, o utente desenvolve um quadro de dor abdominal ligeira inespecífica, que culmina em choque séptico, tendo como ponto de partida uma isquemia intestinal. O utente foi submetido a laparotomia exploradora de urgência com hemicolectomia esquerda e colostomia terminal. A terapêutica de base foi otimizada e foi realizada a reconstrução do trânsito intestinal.

**Comentário:** Este caso clínico alerta para a importância de um alto nível de suspeição de eventos relacionados com a hipomotilidade intestinal, mesmo perante sintomas ligeiros e inespecíficos. Na impossibilidade de suspensão terapêutica, é fulcral reduzir os possíveis fatores de risco para obstipação, ponderar terapêutica laxante, e manter uma vigilância adequada de modo a atuar precocemente para prevenir complicações.

**Palavras-chave:** colite isquémica; clozapina; esquizofrenia; efeitos adversos raros

**Keywords:** ischemic colitis; clozapine; schizophrenia; rare adverse effects

#### INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é uma doença psiquiátrica que afeta 23 milhões de pessoas em todo o mundo.<sup>1</sup> Pelas suas manifestações de delírios, alucinações, alterações afetivas e volitivas, défice cognitivo e perturbações do comportamento, esta patologia pode tornar-se altamente incapacitante, impossibilitando uma vida em comunidade. O controlo sintomático torna-se por isso fulcral, mas nem sempre é fácil. Cerca de 25-60% dos pacientes não respondem à terapêutica convencional, nem à combinação de vários antipsicóticos com a psicoterapia.<sup>2,3</sup> Quando a esquizofrenia não responde a pelo menos duas tentativas de tratamento com antipsicóticos na dose e duração adequadas, define-se como “resistente”. Nestes casos, a clozapina foi considerada o fármaco de eleição.<sup>4</sup> Mesmo nos casos “resistentes” de esquizofrenia, a introdução da clozapina, apesar de estar indicada, deve ser realizada com cautela e atenta aos seus efeitos adversos. O efeito adverso gastrointestinal mais frequente da clozapina é a obstipação, que pode ocorrer

em 60% dos casos; existem outros efeitos gastrointestinais raros, mas potencialmente fatais, tais como, disfagia, íleo paralítico, obstrução intestinal e colite isquémica.<sup>5,6</sup> Segue-se um relato de caso de isquemia intestinal que ocorreu num doente com esquizofrenia medicado com clozapina.

#### DESCRIÇÃO DO CASO

Doente do sexo masculino, 43 anos, raça caucasiana, solteiro, reformado, institucionalizado há 25 anos com o diagnóstico de esquizofrenia paranoide. Referia como antecedentes pessoais: hipertensão arterial, dislipidemia, obesidade, quistos renais bilateralmente, insuficiência renal crónica atualmente em estadio 3. A história psiquiátrica faz referência a 12 internamentos por descompensação psicótica, abuso de álcool, consumo de canábis e várias fugas do hospital. Foi institucionalizado aos 18 anos por atividade alucinatória, delirante cariz místico e persecutório, alterações da consciência do eu, alterações formais do pensamento e comportamentos auto e hétero-agressivos. Realizaram-se várias tentativas de controlo sintomático com recurso a três antipsicóticos (haloperidol, risperidona e tioridazina) em dosagens e períodos eficazes, sem resposta terapêutica satisfatória. Posteriormente, introduziu-se a clozapina, com aumento gradual da dose, acompanhamento hematólogico e vigilância dos parâmetros vitais. A introdução da clozapina resultou em melhoria clínica que

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

2. Assistente Hospitalar em Psiquiatria e Saúde Mental, Centro Hospitalar do Conde de Ferreira

3. Médica Interna de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, UCSP Santa Maria, ACES Alto Trás-os-Montes - Nordeste

permitiu ao doente uma boa adaptação à enfermaria, aos colegas e aos profissionais, tendo iniciado terapia ocupacional e sendo-lhe já permitida a saída da instituição por períodos. Onze anos após introdução desta terapêutica, o utente desenvolveu um quadro de dor abdominal ligeira inespecífica, acompanhada de hipotensão e sudorese profusa, pelo que foi encaminhado para o serviço de urgência. A sua medicação habitual incluía: lisinopril 10 mg/dia, furosemida 40 mg/dia, sinvastatina 20 mg/dia, diazepam 30 mg/dia; escitalopram 10 mg/dia, clozapina 450 mg/dia, olanzapina 30 mg/dia, biperideno 8 mg/dia. Ao exame físico apresentava abdómen mole, depressível, difusa e ligeiramente doloroso à palpação, sem massas palpáveis, sem defesa ou sinais de irritação peritoneal. Analiticamente: leucocitose 13500/mm<sup>3</sup>, proteína c reativa 18 mg/L e agravamento da função renal basal. Após realização de ecografia abdominal que revelou intensa aerocolia, foi submetido a angio-tomografia axial computadorizada abdomino-pélvica, observando-se marcada distensão do cólon transversal e espessamento parietal a nível do cólon descendente, com sinais de isquemia, mas sem perfuração. A colonoscopia não progrediu além dos 70 cm, por edema e má preparação cólica. Do reto até aos 50 cm de progressão a mucosa apresentava padrão vascular visível (normal); dos 50 aos 55 cm já apresentava edema e congestão; e dos 55 aos 70 cm a mucosa tinha aspeto violáceo/acinzentado (necrose) com edema muito marcado, em algumas zonas assumindo aspeto empedrado/pseudomembranas. Perante estes achados imagiológicos associados ao quadro de sépsis, estabelece-se o diagnóstico de colite segmentar provavelmente isquémica, secundariamente infetada. O utente foi submetido a laparotomia exploradora de urgência constatando-se necrose transmural na transição do cólon sigmóide para o cólon descendente, com cerca de 10 cm de extensão, sem rotura da parede visceral. Foi realizada hemicolectomia esquerda e colostomia terminal, com boa evolução clínica. A terapêutica anti-psicótica foi ajustada durante o internamento hospitalar conseguindo-se uma redução da dose diária de clozapina para (200 mg/dia) e olanzapina (20 mg/dia). Para além disso, iniciou lactulose 100 mg/dia e bisacodil 5 mg/dia. Procedeu-se posteriormente a reconstrução do trânsito intestinal com sucesso. O paciente manteve-se clinicamente estável do ponto de vista psiquiátrico, após um reajuste da dose de clozapina para 250 mg/dia.

## COMENTÁRIO

A colite isquémica é um processo inflamatório do cólon, com início relativamente abrupto (pode evoluir em poucas horas), que resulta da privação súbita do fluxo vascular do cólon. Manifesta-se por um quadro de dor abdominal, frequentemente inespecífica, que

pode acompanhar-se de hematoquézias, náuseas/vómitos e diarreia.<sup>7</sup> A etiologia da colite isquémica é variada e multifatorial, e alguns fármacos podem contribuir para o seu desenvolvimento,<sup>7</sup> incluindo antipsicóticos utilizados no tratamento da esquizofrenia. De facto, o risco de isquemia intestinal associado ao uso da clozapina está bem documentado pela literatura.<sup>5,6,8</sup>

Fármacos com propriedades anticolinérgicas e serotoninérgicas (por exemplo, a clozapina), diminuem a motilidade intestinal, provocando obstipação.<sup>7,8</sup> A acumulação de conteúdo intestinal provoca o estiramento das paredes intestinais, interrompendo o fluxo vascular podendo mesmo culminar em colite isquémica com necrose dos tecidos.<sup>7,8</sup> Para além disso, o potencial sedativo da clozapina torna o quadro clínico de dor abdominal pouco expressivo apesar da gravidade subjacente, podendo atrasar o diagnóstico.

Neste caso clínico, outros fatores podem ter potenciado a isquemia intestinal. Para além da clozapina (450 mg/dia), a olanzapina contribui para a isquemia intestinal por mecanismos semelhantes aos da clozapina. O biperideno possui igualmente propriedades anticolinérgicas, relacionadas com hipomotilidade intestinal. O uso concomitante de benzodiazepinas, com efeito de sedação, reduz a expressão do quadro clínico que em doentes com esquizofrenia já é subtil, por si só, devido à relativa insensibilidade à dor destes doentes.<sup>9</sup>

Apesar da clozapina ter sido provavelmente o principal fator etiológico da colite isquémica neste caso clínico, o fármaco não foi descontinuado: valorizou-se a boa evolução clínica ao longo de 11 anos de tratamento com clozapina; teve-se em conta o elevado risco de descompensação num doente com esquizofrenia resistente a outros antipsicóticos nos quais a clozapina é o fármaco de eleição.<sup>4</sup> Para além disso, apesar da suspensão imediata (sem reposição) ser recomendada quando surgem outros eventos adversos da clozapina, o mesmo não é válido para a isquemia intestinal.<sup>10</sup>

Optou-se sim, por um acompanhamento regular, diminuição dos fatores de risco (sedentarismo, obesidade, dieta pobre em fibras, desidratação) e manutenção de um alto nível de suspeição perante sintomas gastrointestinais subtis e inespecíficos, tendo em conta a prevenção de complicações.

Deve ter-se em conta que o risco de isquemia intestinal não depende da duração da terapêutica com clozapina. Apesar do caso clínico apresentado ter ocorrido após 11 anos de tratamento, há casos de isquemia intestinal descritos na literatura, que ocorreram logo na primeira semana de tratamento.<sup>11,12</sup> Deve, portanto, ser encarado como um risco que existe ao longo de todo o tratamento.

## Conclusão

Em casos resistentes de esquizofrenia, está recomendado o tratamento com clozapina. Os efeitos gastro-intestinais da clozapina não são, por si só, motivo para descontinuar o fármaco. A colite isquêmica é um dos efeitos adversos da clozapina, que se apresenta frequentemente como um quadro de dor abdominal inespecífica, nem sempre valorizado pelo paciente com esquizofrenia. No entanto, a progressão é rápida e podem surgir complicações graves, eventualmente fatais. Torna-se por isso fulcral que os psiquiatras e médicos de família que acompanham estes doentes reforcem as medidas de vigilância do trânsito intestinal e controlem os fatores de risco, mantendo sempre um alto nível de suspeição para estes efeitos adversos, cujo diagnóstico precoce é essencial para conter a sua evolução.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1 - World Health Organization. Fact sheet: Mental Disorders. [consultado em 30/04/2019] Disponível em: <https://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs396/en/>
- 2 - Solanki RK, Singh P, Munshi D. Current perspectives in the treatment of resistant schizophrenia. *Indian J Psychiatry*. 2009; 51(4):254-60.
- 3 - Taylor S. Electroconvulsive therapy: a review of history, patient selection, technique, and medication management. *South Med J*. 2007; 100(8):494-8.
- 4 - National Collaborating Centre for Mental Health. Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management. Updated Edition 2014. London: National Collaborating Centre for Mental Health; 2014.
- 5 - Palmer SE, McLean RM, Ellis PM, Harrison-Woolrych M. Life-threatening clozapine-induced gastrointestinal hypomotility: an analysis of 102 cases. *J Clin Psychiatry*. 2008; 9(5):759-68.
- 6 - Flanagan RJ, Ball RY. Gastrointestinal hypomotility: An under-recognised life-threatening adverse effect of clozapine. *Forensic Sci Int*. 2011; 206(1-3):31-6.
- 7 - Washington C, Carmichael JC. Management of Ischemic Colitis. *Clin Colon Rectal Surg*. 2012; 25(4):228-35.
- 8 - Shirazi A, Stubbs B, Gomez L, Moore S, Gaughran F, Flanagan RJ, *et al*. Prevalence and Predictors of Clozapine-Associated Constipation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2016; 17(6):863.
- 9 - Stubbs B, Thompson T, Acaster S, Vancampfort D, Gaughran F, Correll CU. Decreased pain sensitivity among people with schizophrenia: A meta-analysis of experimental pain induction studies. *Pain*. 2015; 156(11):2121-31.
- 10 - Nielsen J, Correll CU, Manu P, Kane JM. Termination of clozapine treatment due to medical reasons: when is it warranted and how can it be avoided? *J Clin Psychiatry*. 2013; 74(6):603-13.
- 11 - Townsend G, Curtis D. Case report: rapidly fatal bowel ischaemia on clozapine treatment. *BMC Psychiatry*. 2006; 6:43.
- 12 - Yu SC, Chen HK, Lee SM. Rapid development of fatal bowel infarction within 1 week after clozapine treatment: a case report. *Gen Hosp Psychiatry*. 2013. 35(6):679.

## CONFLITOS DE INTERESSE:

Nada a declarar.

## CORRESPONDÊNCIA:

Sandra Cristiana Rodrigues Carneiro  
sandra\_cristiana@hotmail.com

RECEBIDO: 31 de maio de 2019 | ACEITE: 22 de setembro de 2019



# COMO SÃO OS PAIS DAS CRIANÇAS OBESAS?

## HOW ARE THE OBESE CHILDREN PARENTS?

### Autores:

Ana Luísa Pires<sup>1</sup>, Ana Carolina Araújo<sup>1</sup>, Ana Rita Reis<sup>1</sup>, Flávia Soares<sup>1</sup>, Juliana Castro<sup>1</sup>, Sara Silva<sup>1</sup>

### RESUMO

**Introdução:** O excesso ponderal infantil tem aumentado e está associado a graves problemas de saúde. O objetivo foi estudar a associação entre o excesso ponderal infantil e dos progenitores.

**Material e métodos:** Estudo retrospectivo, de caso-controlo. População: utentes de uma Unidade de Saúde Familiar em área suburbana, com 2 ou mais anos e menos de 17 anos e 364 dias, obtida através do programa Módulo de Informação e Monitorização das Unidades Funcionais (MIM@UF<sup>®</sup>). Amostra do grupo estudo: utentes com 2 ou mais anos e menos de 17 anos e 364 dias com codificação T82 - obesidade ou T83 - excesso de peso, nos problemas ativos. Amostra do grupo controlo: utentes da mesma faixa etária, sem a codificação referida. Foram selecionados casos até obtenção da amostra completa, com proporção de 2 para 1 em relação ao grupo estudo, com reposição de excluídos. Tratamento dos dados: SPSS<sup>®</sup>; teste  $\chi^2$  para estudar a associação entre crianças e pais com excesso ponderal. Significância estatística:  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Foram identificados 1692 utentes com idade no intervalo definido; 118 faziam parte do grupo de estudo, 59 com obesidade e 59 com excesso de peso. Das crianças com peso não normal, 62,8% tinham pelo menos um progenitor com peso não normal ( $\chi^2 = 31,9; p < 0,0001$ ). Das crianças obesas 67,6% tem pelo menos um progenitor com peso não normal ( $\chi^2 = 29,5, p < 0,0001$ ). Por outro lado, apenas 27,1% das crianças com excesso de peso têm pelo menos um progenitor com o mesmo problema e 44,1% têm pelo menos um pai com obesidade, sem significância estatística.

**Discussão:** A intervenção do médico de família terá que ser ajustada, de modo a conseguir alcançar diferentes faixas etárias e dinâmicas familiares. As autoras apontam como possível solução deste problema a criação de uma consulta de obesidade familiar.

**Conclusão:** Este estudo mostra uma relação clara de obesidade entre pais e filhos, o que pode traduzir um problema familiar.

**Palavras-chave:** obesidade pediátrica; excesso de peso

**Keywords:** pediatric obesity; overweight

### INTRODUÇÃO

A obesidade infantil tem aumentado; dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) estimam que 41 milhões de crianças sejam obesas ou tenham excesso de peso em todo o mundo e prevê-se que até 2025, 70 milhões de crianças estarão acima do peso ideal ou terão obesidade.<sup>1</sup> Em Portugal, em 2013, 31% dos rapazes e 18% das raparigas tinham excesso de peso.<sup>2</sup> Aos 15 anos a obesidade atinge os 24% e os 17%, para cada sexo. De acordo com esta organização, a prevalência de obesidade em crianças reflete mudanças comportamentais que privilegiam dietas não saudáveis e inatividade física.<sup>1</sup>

Obesidade é definida como uma acumulação de excesso de gordura corporal, sendo uma entidade multifatorial que resulta da combinação de fatores genéticos, não genéticos e da combinação entre eles. O excesso de peso é definido por peso a mais, relativamente ao padrão da população.<sup>3</sup>

O índice de massa corporal (IMC) é uma razão simples entre o peso e a altura que é frequentemente usada para classificar a obesidade e excesso de peso. É definida como o peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ).

De acordo com o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), o excesso de peso nas crianças com idade igual ou superior a 2 anos é definido por percentil de IMC entre 85 e 94,99 e obesidade quando este percentil é maior ou igual a 95.<sup>3</sup>

As crianças com níveis mais elevados de IMC têm risco de obesidade na idade adulta, bem como incapacidade e risco de morte prematura.<sup>1,3</sup> As crianças com peso excessivo têm um risco acrescido de perturbações ao nível psicológico, dificuldades respiratórias, fraturas e distúrbios músculo-esqueléticos, hipertensão, doenças cardiovasculares, resistência à insulina e alguns tipos de cancro.<sup>1,3</sup> O risco de obesidade na idade adulta é aparentemente maior para crianças obesas mais velhas, que têm obesidade mais severa e para aqueles com pais obesos.<sup>3</sup>

Para além dos efeitos sobre a saúde populacional, realçam-se os custos cada vez mais excessivos para o controlo deste problema.

1. Médica Interna de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF Terras de Santa Maria, ACES Entre Douro e Vouga I - Feira e Arouca

De acordo com a Classificação Internacional de Cuidados de Saúde Primários 2 (ICPC-2), excesso de peso é codificado como T83, enquanto que obesidade corresponde ao código T82.<sup>4</sup>

O médico de família, enquanto agente gestor holístico da família, pode ter um papel essencial na prevenção, no diagnóstico precoce e no controlo deste problema cada vez mais frequente.

O objetivo deste estudo é estudar se existe associação entre o excesso ponderal infantil e excesso ponderal dos progenitores.

## MATERIAL E MÉTODOS

**Tipo de estudo:** Estudo retrospectivo tipo caso-controlo.

**Local de realização do estudo:** Unidade de Saúde Familiar (USF) em área suburbana.

**Período e duração de estudo:** O estudo foi desenvolvido entre março e julho de 2018.

**População:** Todas as crianças e jovens com idade igual ou superior a 2 anos e igual ou inferior a 17 anos e 364 dias inscritos na USF.

**Amostra (Figura 1):**

### - Grupo Estudo:

A amostra foi constituída por todos os utentes com idade igual ou superior a 2 anos e igual ou inferior a 17 anos e 364 dias inscritos na USF, com codificação T82 - obesidade ou T83 - excesso de peso, da ICPC-2, nos problemas ativos.

### - Grupo Controlo:

A amostra foi constituída por utentes com idade igual ou superior a 2 anos e igual ou inferior a 17 anos e 364 dias inscritos na USF, sem a codificação T82 - obesidade ou T83 - excesso de peso, da ICPC-2, nos problemas ativos.

### Critérios de inclusão:

#### - Grupo Estudo:

- Crianças com idade igual ou superior a 2 anos e inferior ou igual a 17 anos e 364 dias, inscritos na USF, com codificação T82 - obesidade ou T83 - excesso de peso da ICPC-2;

- Crianças com ambos os pais inscritos no mesmo agregado familiar, na USF.

#### - Grupo Controlo:

- Crianças com idade igual ou superior a 2 anos e igual ou inferior a 17 anos e 364 dias inscritos na USF, sem a codificação T82 - obesidade ou T83 - excesso de peso, da ICPC-2 nos problemas ativos;

- Crianças com ambos os pais inscritos na USF.

### Critérios de exclusão:

Crianças que não têm ambos os pais inscritos no mesmo agregado familiar, na USF; crianças selecionadas que tenham falecido entre a data de seleção e a data de colheita de dados.

### Variáveis:

As variáveis a analisar encontram-se listadas e descritas no Quadro I.

**Quadro I.** Apresentação das variáveis

Nome da variável	Tipo de variável	Forma de classificação	Descrição/Nota explicativa
Sexo da criança	Categórica nominal	1 - Masculino 2 - Feminino	Sexo da criança.
Idade da criança	Numérica contínua	2 - 17 Anos	Idade da criança, em anos completos.
Excesso de peso na criança	Categórica nominal	1 - Sim 2 - Não	Se a criança tem excesso de peso, codificado com o código T83, da Classificação Internacional de Cuidados de Saúde Primários - ICPC-2, nos problemas ativos.
Obesidade na criança	Categórica nominal	1 - Sim 2 - Não	Se a criança tem obesidade, codificado com o código T82, da Classificação Internacional de Cuidados de Saúde Primários - ICPC-2, nos problemas ativos.
Idade do diagnóstico T82/T83	Numérica contínua	2 - 17 Anos	Idade da criança, em anos completos, em que foi codificado o código T82 ou T83, da Classificação Internacional de Cuidados de Saúde Primários - ICPC-2, nos problemas ativos.
Número de progenitores obesos (T82)	Categórica ordinal	0 - Nenhum 1 - Um deles 2 - Ambos	Se nenhum dos progenitores, se apenas um deles ou se ambos os progenitores têm codificado o código T82 da Classificação Internacional de Cuidados de Saúde Primários - ICPC-2, nos problemas ativos.
Número de progenitores com excesso de peso (T83)	Categórica ordinal	0 - Nenhum 1 - Um deles 2 - Ambos	Se nenhum dos progenitores, se apenas um deles ou se ambos os progenitores têm codificado o código T83 da Classificação Internacional de Cuidados de Saúde Primários - ICPC-2, nos problemas ativos.

**Legenda:** ICPC-2 - Classificação Internacional de Cuidados de Saúde Primários 2

### Método de recolha de informação:

A recolha dos dados foi feita pelos investigadores, preservando sempre a confidencialidade em todos os passos.

A população foi obtida através do programa Módulo de Informação e Monitorização das Unidades Funcionais (*MIM@UF*<sup>®</sup>) e composta pelas crianças e jovens inscritos na USF que à data de 31 de dezembro de 2017 tivessem idade igual ou superior a 2 anos e inferior ou igual a 17 anos e 365 dias.

Para a obtenção da amostra do grupo estudo, foi utilizado o programa *MIM@UF*<sup>®</sup> e selecionadas todas as crianças e jovens inscritos na USF, com codificação T82 - obesidade ou T83 - excesso de peso, da ICPC-2 nos problemas ativos, sem critérios de exclusão. Para a obtenção da amostra do grupo controlo foi utilizado o programa *MIM@UF*<sup>®</sup> e selecionadas todas as crianças e jovens inscritos na USF, sem critérios de exclusão, sendo depois subtraídos aqueles com codificação T82 - obesidade ou T83 - excesso de peso, da ICPC-2, nos problemas ativos. A listagem obtida foi aleatorizada recorrendo ao sítio da internet [www.random.org/](http://www.random.org/). Foram selecionados os primeiros casos até obtenção da amostra completa, que tem a proporção de 2 para 1 em relação ao grupo estudo (2 crianças sem codificação T82 - obesidade ou T83 - excesso de peso para 1 criança com codificação T82 - obesidade ou T83 - excesso de peso), com reposição de casos excluídos.

### Instrumentos de medida e recolha de informação:

Folha de registo de dados.

### Análise de dados:

Os dados recolhidos foram compilados, revisados e codificados em folha de cálculo do programa *Microsoft Excel*<sup>®</sup>.

O tratamento estatístico dos dados foi realizado com recurso ao programa *Statistical Package for the Social Sciences - SPSS*<sup>®</sup>. Para a análise descritiva das variáveis numéricas foi realizado um teste de normalidade (teste de *Kilmogorov-Smirnov* com correção de *Lilliefors* e *Shapiro-Wilk*) e posteriormente aferidas as medidas de localização (mínimo e máximo, média e desvio padrão para variáveis normais, simétricas, e mediana, quartis e amplitude interquartil para variáveis não normais ou assimétricas). Para a descrição das variáveis categóricas foram analisadas as frequências relativas e absolutas de cada categoria.

Foi utilizado o teste  $\chi^2$  para estudar a associação entre crianças com peso não normal (com excesso de

peso ou obesidade) e pais com peso não normal (excesso de peso ou obesidade), dividindo em 2 grupos distintos: um dos pais com peso não normal ou ambos com peso não normal. Posteriormente foi usado o teste  $\chi^2$  para verificar associação entre crianças com obesidade e pais com obesidade; crianças com excesso de peso e pais com excesso de peso, e crianças com excesso de peso e pais com obesidade, distinguindo sempre 2 grupos: um dos pais com peso não normal ou ambos com peso não normal. Por fim foi testada a associação entre crianças com peso não normal (excesso de peso ou obesidade) e progenitores com peso não normal (excesso de peso ou obesidade). Foi definida significância estatística para valores de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Agrupando os casos T83 - excesso de peso e T82 - obesidade, obteve-se uma nova variável, denominada "peso não normal", tanto para as crianças como para os progenitores.

### Caracterização da Amostra (Figura 2)

#### - Grupo Estudo

O grupo estudo foi composto por 118 crianças entre os 2 e os 17 anos de idade com os códigos da ICPC-2 T83 - excesso de peso ou T82 - obesidade, nos problemas ativos, ou seja, crianças com "peso não normal". Destas, 42,4% (n = 50) eram do sexo feminino e 57,6% (n = 68) eram do sexo masculino. A média de idades foi de 11,3 anos (desvio padrão/DP = 3,49). Verificou-se que das 118 crianças, 50% (n = 59) tinha o código do ICPC-2 T83 - excesso de peso nos problemas ativos, e 50% (n = 59) tinha codificado o código T82 - obesidade.

#### - Grupo Controlo

O grupo controlo foi constituído por 236 crianças entre os 2 e os 17 anos de idade, sem os códigos da ICPC-2 T83 - excesso de peso ou T82 - obesidade nos problemas ativos. Verificou-se que 51,7% (n = 122) eram do sexo feminino e 48,3% (n = 114) eram do sexo masculino. A média de idades foi de 9,2 anos (DP = 4,6).

### Crianças do Grupo Controlo e do Grupo Estudo: como são os seus Progenitores?

Do total das crianças do grupo controlo (n = 236), verificou-se que 64,4% (n = 152) tinha ambos os pais normoponderais, 26,3% (n = 62) tinha um dos pais com alteração do peso e 9,3% (n = 22) tinha ambos os pais com peso não normal, perfazendo um total

de 35,6% (n = 84) tinham pelo menos um dos pais “peso não normal”.

Analisando o problema do excesso de peso individualmente, obteve-se que 78,7% (n = 185) das crianças não tinha nenhum dos progenitores com excesso de peso, 18,2% (n = 43) tinha um dos pais com excesso de peso e 3,4% (n = 8) tinha ambos os pais com esse problema ativo codificado.

Em relação à obesidade, teve-se que 83,1% (n = 196) das crianças não tinha nenhum dos progenitores com obesidade, 14% (n = 33) tinha um dos pais com obesidade e 3% (n = 7) tinha ambos os pais com esse problema (Figura 1).

Das 118 com “peso não normal”, 37,3% (n = 44) apresentavam pais com peso normal, e 62,7% (n = 74) apresentavam pelo menos um dos pais com “peso não normal”, sendo que 33,1% (n = 39) tinha um progenitor e 29,7% (n = 35) tinha os dois pais com alteração do peso (Figura 2).

Analisando os progenitores do total das crianças de ambos os grupos, apurou-se que a maioria das crianças com peso normal apresentava pais normoponderais, enquanto que a maioria das crianças com “peso não normal” apresentava com maior frequência pelo menos um progenitor com “peso não normal”. Através do teste Qui-quadrado de *Pearson*, verificou-se que esta diferença foi estatisticamente significativa ( $\chi^2 = 31,9; p < 0,0001$ ).

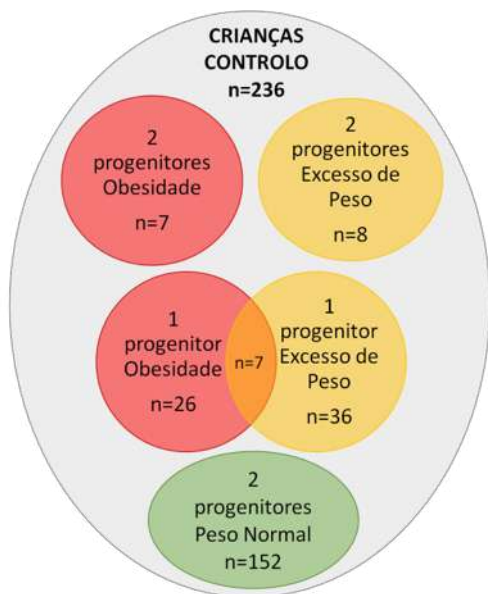


Figura 1.

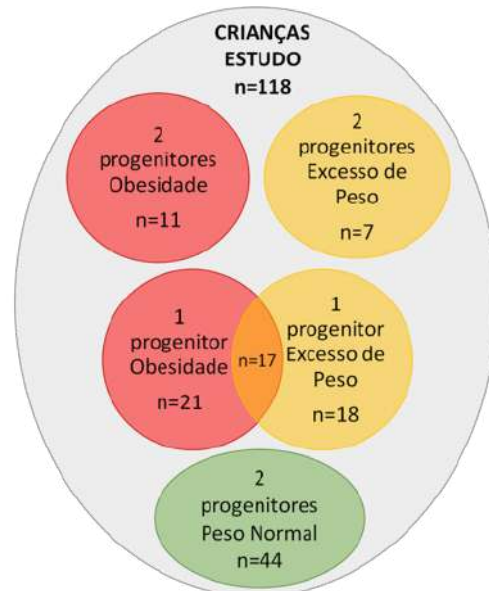


Figura 2.

**Crianças com Obesidade: como são os seus Progenitores? (Figura 3)**

**- Progenitores com Peso Normal ou com Peso não Normal?**

No que diz respeito ao subgrupo das crianças obesas, foi analisado se os progenitores destas crianças apresentavam alterações ponderais significativas, em relação ao grupo controlo.

Do total de crianças com obesidade (n = 59), 32,3% (n = 19) tinha pais normoponderais, 33,9% (n = 20) tinha um dos progenitores com peso não normal, e 33,9% (n = 20) tinha ambos os progenitores com peso não normal. Comparando os grupos controlo e de estudo, sendo que a maioria das crianças com peso normal apresentavam pais normoponderais e a maioria das crianças com obesidade apresentavam pelo menos um progenitor com “peso não normal” (67,8%), verificou-se através do teste Qui-quadrado de *Pearson* que a diferença entre grupos foi estatisticamente significativa ( $\chi^2 = 29,5; p < 0,0001$ ).

**- Progenitores com Excesso de Peso?**

Foi analisado se os progenitores das crianças obesas apresentavam mais significativamente excesso de peso, em relação ao grupo controlo. Do total de crianças com obesidade (n = 59), 55,9% (n = 33) não tinha nenhum dos pais com excesso de peso, 35,6% (n = 21) tinha um dos progenitores com esta problemática, e 8,5% (n = 5) tinha ambos os progenitores com excesso de peso.

Verificou-se que nas crianças com peso normal, 21,6% dos progenitores destas crianças apresentavam excesso de peso, em pelo menos num deles. Nas crianças com obesidade, encontrou-se este problema ativo em 44,1% dos progenitores destas

crianças, em pelo menos num deles. Através do teste Qui-quadrado de *Pearson*, verificou-se que esta diferença foi estatisticamente significativa ( $\chi^2 = 12,6; < 0,002$ ).

**- Progenitores com Obesidade?**

Ainda dentro do subgrupo das crianças obesas, foi analisado se os progenitores destas crianças apresentavam mais significativamente obesidade, em relação ao grupo controlo. Do total de crianças com obesidade (n = 59), 61% (n = 36) não tinha nenhum dos pais com obesidade, 28,8% (n = 17) tinha um dos progenitores obesos, e 10,2% (n = 6) tinha ambos os progenitores com obesidade. Verificou-se que, nas crianças com peso normal, em 17% dos progenitores destas crianças se identificava obesidade, em pelo menos um deles. Nas crianças com obesidade, encontrou-se este problema ativo em 39% dos progenitores destas crianças, em pelo menos um deles. Através do teste Qui-quadrado de *Pearson*, verificou-se que esta diferença foi estatisticamente significativa ( $\chi^2 = 14,6; p < 0,0001$ ).

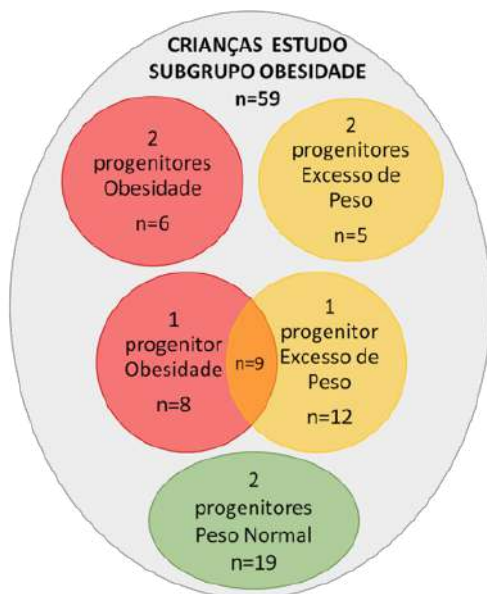


Figura 3.

**Crianças com Excesso de Peso: como são os seus Progenitores? (Figura 4)**

**- Progenitores com Excesso de Peso?**

Foi analisado se os progenitores das crianças com excesso de peso apresentavam por sua vez mais significativamente excesso de peso, em relação ao grupo controlo.

Considerando o total de crianças com excesso de peso (n = 59), 72,9% (n = 43) não tinha nenhum dos

pais com excesso de peso, 23,7% (n = 14) tinha um dos progenitores com esta alteração de peso, e 3,4% (n = 2) tinha ambos os progenitores com excesso de peso.

Comparando o grupo controlo e o grupo em estudo, teve-se que nas crianças com peso normal, em 21,6% dos progenitores destas crianças se identificava excesso de peso, em pelo menos um deles. Nas crianças com excesso de peso, este problema ativo foi encontrado em 27,1% dos seus progenitores, em pelo menos um deles. Através do teste Qui-quadrado de *Pearson*, verificou-se que esta diferença não foi estatisticamente significativa ( $\chi^2 = 0,93; p = 0,629$ ).

**- Progenitores com Obesidade?**

No que diz respeito à obesidade parental, 55,9% (n = 33) das crianças com excesso de peso não tinha nenhum dos pais com este problema, 35,6% (n = 21) tinha um dos progenitores com este problema, e 8,5% (n = 5) tinha ambos os progenitores com obesidade.

Como descrito anteriormente, verificou-se que nas crianças com peso normal, em 17% dos progenitores destas crianças se identificavam obesidade, em pelo menos um deles. Nas crianças com excesso de peso, a presença de obesidade foi detetada em 44,1% dos seus progenitores, em pelo menos um deles. Através do teste Qui-quadrado de *Pearson*, verificou-se que esta diferença foi estatisticamente significativa ( $\chi^2 = 20,0; p < 0,0001$ ).

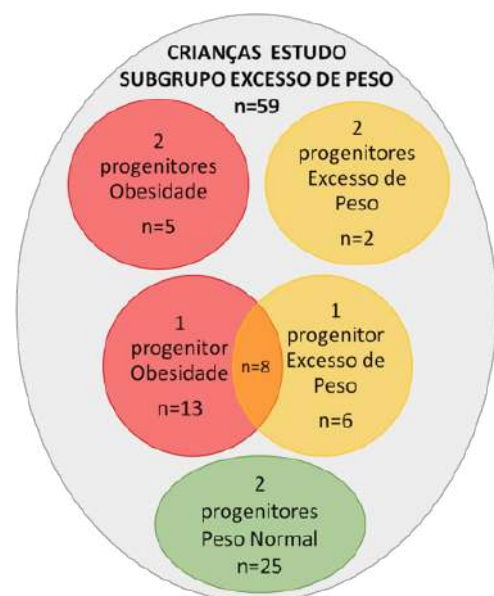


Figura 4.

## DISCUSSÃO

Neste estudo de caso-controlo foi possível estabelecer que crianças com peso não normal apresentam mais frequentemente pais com peso não normal. Verificou-se ainda que a obesidade parental é um problema particularmente importante, na medida em que está associado mais frequentemente a crianças com sobrepeso.

Há vários estudos que relatam a identificação de obesidade no seio da família, estabelecendo-se uma relação com os hábitos alimentares e de exercício físico praticados em ambiente familiar.<sup>4,5</sup> Enquanto médicos de família, esta conclusão é perturbadora e implica a necessidade de repensar este paradigma. É veemente intervir sobre a família para controlar a obesidade e não só nas crianças ou nos adultos.

Apesar de a Medicina Geral e Familiar ter um papel preponderante no acompanhamento longitudinal e ao longo das gerações da família, por vezes não é comportável realizar consultas familiares. Alguns fatores que podem condicionar esta atuação prendem-se com o tempo médio de consulta, o espaço físico ou o carácter do agendamento. Há estudos que mostram a relevância do acompanhamento a longo prazo e do reforço da motivação pessoal, como fatores que podem travar este problema.<sup>2</sup>

Os possíveis erros de codificação, o uso do valor do IMC para estabelecer os diagnósticos e não ter sido avaliado se os utentes em estudo são ou não frequentadores da unidade. Outra limitação do estudo foi não ter sido igualadas as proporções de sexo das crianças entre o grupo de estudo e grupo controlo, uma vez que poderão existir diferentes prevalências entre os mesmos muitas vezes com significância estatística.

As autoras realçam como aspetos positivos, o estudo totalitário da população sobre um problema de saúde cada vez mais prevalente, a pertinência do tema e o estudo de várias gerações com o mesmo problema.

Existem outras dimensões que poderão ser analisadas, como por exemplo, o tipo de família ou o padrão alimentar das crianças e dos pais, que poderão contribuir para uma melhor compreensão da problemática estudada.

Deste modo, a obesidade dos pais parece ser um fator que condiciona o aparecimento da mesma patologia nos filhos. Como complemento a este estudo, é importante num próximo trabalho complementar estudar outros fatores associados à obesidade, como por exemplo o aleitamento materno, a tipologia de família, o nível socioeconómico, a conceção pessoal

sobre o que é ter peso não normal, o ano da última pesagem tanto dos progenitores como da criança, e o local principal onde a criança faz a maioria das suas refeições.

As autoras consideram que será importante refletir sobre a necessidade de criação de uma consulta multidisciplinar específica para a família com diagnóstico de obesidade, a ser implementada ao nível dos cuidados de saúde primários, com interligação e cooperação dos colegas de Pediatria dos hospitais de referência.

## CONCLUSÃO

A obesidade parece ser um problema de carácter familiar, uma vez que se conclui que crianças obesas têm mais frequentemente pais com o mesmo problema.



### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1 - Filipe J, Godinho CA, Graça P. Intervenções comportamentais de prevenção da obesidade infantil: estado da arte em Portugal. *Psychology, Community & Health*. Portugal. 2016.
- 2 - [www.acss.min-saude.pt/Portals/0/apmcg\\_ICPC%20v%201.7.pdf](http://www.acss.min-saude.pt/Portals/0/apmcg_ICPC%20v%201.7.pdf), acessado a 20/03/2018.
- 3 - Accurso EC, et al. The role of motivation in family-based guided self-help treatment for pediatric obesity. *Childhood obesity* Vol. 10, n.º 5. USA. 2014.
- 4 - Silva F, et al. Obesidade Pediátrica: A realidade de uma consulta. *Acta Médica Portuguesa* 2012 Mar-Apr (2): 91-6.

### CONFLITOS DE INTERESSE:

Os autores deste estudo revelam não ter quaisquer interesses, nomeadamente no que diz respeito a interesses financeiros ou a assistência editoriais recebida de qualquer organização ou entidade com interesse financeiro no tema do artigo submetido.

### CORRESPONDÊNCIA:

Ana Luísa Fernandes Pires  
ana.luisa.pires@gmail.com

RECEBIDO: 29 de abril de 2019 | ACEITE: 20 de agosto de 2019

# PREVALÊNCIA DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO NAS PESSOAS COM DPOC

## PREVALENCE OF ANXIETY AND DEPRESSION IN PATIENTS WITH COPD

Autores:

Maria Sampaio<sup>1</sup>, Ana Menezes<sup>2</sup>, Mariana Ferreira<sup>3</sup>

### RESUMO

**Introdução:** A ansiedade e depressão são comorbidades frequentes e subdiagnosticadas na doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), responsáveis por um agravamento do prognóstico. Os objetivos deste trabalho foram determinar a prevalência destas comorbidades na população com DPOC e verificar associação entre depressão e/ou ansiedade e o estadiamento da DPOC, consumo de tabaco, tratamento com oxigenoterapia de longa duração e outras variáveis demográficas e socioeconómicas.

**Material e métodos:** Estudo observacional, transversal e analítico. População constituída por todos os utentes inscritos numa unidade de saúde familiar (USF) com a codificação R95 na lista de problemas. A análise dos dados foi feita por estatística descritiva.

**Resultados:** Participaram no estudo 106 doentes, 64,2% do sexo masculino. A prevalência de ansiedade foi de 24,5%, de depressão de 20,8% e de ambas em concomitância de 9,3%. Houve maior prevalência de ansiedade no sexo feminino (39,5% vs 16,2%), nos fumadores (32,4% vs 20,3%) e no estadiamento 1 da DPOC (32,0%). Houve maior prevalência de depressão no sexo feminino (26,3% vs 17,6%), nos viúvos (50,0%), nos reformados (23,8%), não fumadores (21,7%) e no estadiamento 4 da DPOC (50,0%).

**Discussão:** A prevalência de ansiedade e depressão encontrada está de acordo com outros estudos. O sexo feminino parece ser mais propenso a ambas as patologias psiquiátricas analisadas, em termos de prevalência e gravidade. Afigura-se que a viuvez e o consumo de tabaco estão relacionados com a gravidade da ansiedade e depressão. Não se verificou um aumento nem de prevalência nem de gravidade das comorbidades psiquiátricas com os estádios mais graves da doença, possivelmente por fraca correlação entre estadiamento da doença e sintomatologia.

**Conclusão:** A prevalência de comorbidades psiquiátricas na população com DPOC é significativa. Os resultados encontrados realçam a possibilidade destas patologias estarem subdiagnosticadas e subtratadas nesta população. O seu diagnóstico e tratamento é fundamental para uma abordagem integrada e holística do doente.

**Palavras-chave:** DPOC; ansiedade; depressão

**Keywords:** COPD; anxiety; depression

### INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) afeta cerca de 210 milhões de pessoas em todo o mundo, 65 milhões dos quais estão em fases moderadas a graves da doença.<sup>1</sup> A sua prevalência nacional é estimada em 14,2% em indivíduos com mais de 40 anos, pensando-se que possa estar subdiagnosticada.<sup>2</sup> Para além da sua elevada prevalência, é uma doença grave, responsável, em estádios mais avançados, por graus marcados de incapacidade e elevada morbimortalidade. Por tudo isto, é uma doença com grande impacto a nível de custos em saúde.

A dispneia e resultante inatividade física características da doença são responsáveis pelo isolamento social e familiar destes doentes e pela diminuição da

realização das atividades diárias. Destas resultam um aumento de prevalência de comorbidades como ansiedade e depressão nesta população.<sup>3-6</sup> Apesar de frequentes, estas comorbidades são paradoxalmente das mais subdiagnosticadas e subtratadas.<sup>5,6</sup> Segundo vários estudos, a prevalência de depressão em doentes com DPOC varia entre 10 a 42% e a prevalência de ansiedade entre 13 a 46%.<sup>6-12</sup> Estas comorbidades agravam a dispneia, a inatividade e o isolamento, gerando um ciclo vicioso de doença.<sup>3</sup> Para além disso, existe uma relação entre a presença destas patologias e o aumento do número de exacerbações resultantes em internamentos hospitalares.<sup>13,14</sup> Entende-se, por isso, que, quando não reconhecidas e tratadas, diminuem a qualidade de vida dos doentes e agravem o seu prognóstico.

Sendo a DPOC uma doença irreversível, o objetivo do tratamento não é a cura mas a otimização da qualidade de vida do doente. Por isso importa o diagnóstico destas comorbidades. O reconhecimento destas patologias, no entanto, apresenta-se como um desafio, uma vez que há frequentemente sobreposição de sintomas com a própria DPOC.<sup>15</sup> Adicionalmente

1. Médica Interna de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF Garcia de Orta, ACES Porto Ocidental

2. Assistente em Medicina Geral e Familiar, Hospital Senhor do Bonfim, Grupo Trofa Saúde

3. Assistente em Medicina Geral e Familiar, UCSP Flor do Liz, ACES Pinhal Litoral

à dificuldade diagnóstica, o seu tratamento pode ser também complexo para os profissionais de saúde, havendo estudos a indicar que menos de um terço das pessoas com DPOC com depressão e/ou ansiedade recebem o tratamento adequado para as suas comorbilidades.<sup>15</sup> De facto, o uso isolado de Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (SSRI) é questionável, sendo necessários estudos prospetivos, controlados e aleatorizados para avaliar a sua eficácia.<sup>15</sup> A reabilitação respiratória e a terapia cognitivo-comportamental, por seu lado, mostram resultados promissores no tratamento da ansiedade e depressão em pessoas com DPOC.<sup>4,14,16</sup>

Torna-se, assim, fundamental investir numa abordagem abrangente às pessoas com DPOC, apostando no correto diagnóstico e tratamento da ansiedade e depressão, de forma a melhorar qualidade de vida e prognóstico.

Os objetivos deste trabalho foram determinar a prevalência de ansiedade e/ou depressão na população com DPOC numa unidade de saúde familiar (USF) onde decorreu o estudo, bem como verificar associação entre estas comorbilidades e o estágio da DPOC (através do grau de obstrução brônquica), o consumo de tabaco, o tratamento com oxigenoterapia de longa duração (OLD) e outras variáveis demográficas e socioeconómicas (género, idade, estado civil e situação profissional).

## MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional, transversal e analítico, realizado entre os meses de julho a outubro de 2017, numa USF em área urbana.

A população abrangida incluiu os utentes inscritos na dita USF à data de julho de 2017 com a codificação R95 na lista de problemas, obtida a partir da aplicação informática Módulo de Informação e Monitorização das Unidades Funcionais (MIM@UF<sup>®</sup>). Adicionalmente foram considerados como critérios de inclusão a existência de, pelo menos, um registo de espirometria após broncodilatação com uma razão entre Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (FEV1) e a Capacidade Vital Forçada (FVC) menor que 0,7 ( $FEV1/FVC < 0,7$ ), bem como o registo de uma espirometria realizada nos últimos três anos.

Foram considerados como critérios de exclusão utentes incapazes de responder adequadamente aos questionários, utentes que não atendem o telefone (tentativa de contacto feita pelo menos três vezes em dias e horas diferentes) e utentes que recusam participar.

Os utentes selecionados foram contactados telefonicamente para preenchimento do questionário selecionado para o estudo.

As variáveis analisadas foram a idade, sexo, estado civil, escolaridade, situação profissional (empregado, desempregado, reformado ou reformado pela DPOC), prescrição de OLD, consumo atual de tabaco,

participação em programa de reabilitação respiratória, diagnóstico de ansiedade e/ou depressão, tratamento farmacológico para a ansiedade, tratamento farmacológico para a depressão e FEV1.

Para avaliação de diagnóstico de ansiedade e depressão foi usada a Escala de Ansiedade e Depressão Hospitalar (*Hospital Anxiety and Depression Scale - HADS*). É uma escala de autopreenchimento desenvolvida por *Zigmond e Snaith* (1983)<sup>17</sup> e validada em português por *Pais Ribeiro* e colaboradores em 2007.<sup>18</sup> Muito embora o termo “hospitalar” esteja incluído na denominação da escala, a investigação científica posterior ao seu desenvolvimento veio demonstrar que a HADS é um instrumento igualmente útil no contexto dos cuidados de saúde primários na avaliação de indivíduos com doença física ou como instrumento de rastreio da ansiedade e depressão.<sup>18</sup> Esta escala tem sido largamente usada em diversas populações médicas, inclusive na população com DPOC.<sup>6,19,20</sup> É composta por duas subescalas, HADS-A para o diagnóstico de ansiedade e HADS-D para o diagnóstico de depressão. Os pontos de *cut-off* escolhidos na aplicação da escala foram baseados no estudo para a validação da versão portuguesa anteriormente referido, considerando para cada subescala valores entre zero e sete “normal”, entre oito e 10 “leve”, entre 11 e 14 “moderado” e entre 15 e 21 “severo”, para qualquer uma das dimensões avaliadas (ansiedade ou depressão).<sup>18</sup>

A quase totalidade dos dados foi obtida através do preenchimento de um formulário durante o contacto telefónico constituído por duas secções: a primeira com os dados sociodemográficos de doente e as variáveis idade, sexo, estado civil, escolaridade, situação profissional, prescrição de OLD, participação em programas de reabilitação respiratória, consumo de tabaco atual, tratamento atual para a ansiedade ou depressão; e a segunda secção composta pelo HADS. Adicionalmente o processo clínico eletrónico (*SClínico*<sup>®</sup>) dos doentes que participaram no estudo foi consultado para registo de FEV1 para determinação do estágio da DPOC (dado pelo grau de obstrução espirométrica).

O tratamento estatístico dos dados foi efetuado através do programa *Microsoft Office Excel 2013*<sup>®</sup>. A transferência de dados foi feita sem qualquer elemento identificativo, respeitando os aspetos de anonimização e confidencialidade.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética da Administração Regional de Saúde (ARS) do Norte (CES ARS Norte) e autorizado pelo Conselho Clínico do Agrupamento de Centros de Saúde do Porto Ocidental (ACES Porto Ocidental) e pela Coordenadora da USF onde decorreu.

## RESULTADOS

Obteve-se uma população de 123 doentes. Destes foram excluídos um total de 17: dois recusaram



participar, seis não conseguiram responder ao questionário por telefone (por hipoacusia e um caso por traqueostomia) e nove não atenderam o telefone. Obteve-se assim um total de 106 participantes, com predomínio do género masculino (64,2%) e média de idades de 70,7 anos (mínimo 40 e máximo 94 anos).

A prevalência de ansiedade dada pelo questionário HADS-A foi de 24,5%. Ajustando para os graus de gravidade, obtiveram-se valores de prevalência de ansiedade leve de 12,3%, ansiedade moderada de 8,5% e ansiedade grave de 3,8%.

Verificou-se uma maior prevalência de ansiedade no sexo feminino (39,5% vs 16,2% no sexo masculino) com uma maior percentagem de casos moderados a graves neste sexo (53,3% vs 45,3% no sexo masculino) (Quadro I).

Observou-se uma média de idades mais baixa nos doentes com ansiedade comparativamente com os doentes sem ansiedade (68,7 vs 71,4 anos).

Não houve diferenças significativas de prevalência de ansiedade relativamente ao estado civil ou à situação profissional (Quadro I). Para o estado civil, no que concerne à gravidade dos doentes com ansiedade, verificou-se nos casados uma maior percentagem de ansiedade leve (52,7%) e nos viúvos, por oposição, uma maior percentagem de ansiedade moderada a grave (60% nos viúvos vs 47,3% nos casados) (Quadro I). Analisando a situação profissional, verificou-se nos reformados uma maior percentagem de ansiedade leve (55,6%), enquanto nos doentes com emprego ativo prevaleceu a ansiedade moderada (42,9%).

Nos fumadores observou-se maior prevalência de ansiedade (32,4% vs 20,3% nos não fumadores), bem como de maior gravidade da ansiedade (25,0% de ansiedade severa nos fumadores vs 7,1% nos não fumadores).

**Quadro I.** Distribuição da gravidade da ansiedade em cada variável, nos doentes com HADS-A positivo

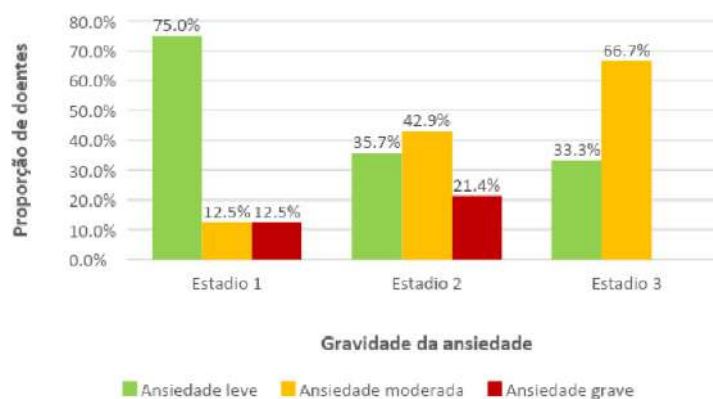
	N	% ansiedade leve	% ansiedade moderada	% ansiedade grave
Sexo feminino	15	46,7	40,0	13,3
Sexo masculino	11	54,5	27,2	18,1
Casados	19	52,7	36,8	10,5
Viúvos	5	40,0	20,0	40,0
Empregados	7	28,6	42,9	28,6
Reformados	18	55,6	33,3	11,1
Fumadores	12	41,7	33,3	25,0
Não fumadores	14	57,2	35,7	7,1
Estadio DPOC 1	8	75,0	12,5	12,5
Estadio DPOC 2	14	35,7	42,9	21,4
Estadio DPOC 3	3	33,3	66,7	0
Estadio DPOC 4	1	100	0	0

**Legenda:** DPOC - Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica; HADS-A - Escala de Ansiedade e Depressão Hospitalar - Ansiedade.

No que diz respeito ao estadio da doença, a prevalência de ansiedade foi, por ordem decrescente: 32,0% no estadio 1; 25,0% no estadio 4; 23,3% no estadio 2 e 17,6% no estadio 3. No estadio 1 de DPOC foi maior a percentagem de ansiedade leve enquanto no estadio 3 foi maior a percentagem de ansiedade moderada (Figura 1). Apenas um doente tinha estadio 4 e ansiedade.

Não foi detetado nenhum caso de ansiedade nos doentes sob oxigenoterapia (n = 7, correspondente a 6,6% da população com DPOC).

Cerca de 18,9% dos doentes com DPOC referiam estar medicados para a ansiedade. Destes, a maioria (60%) tinha HADS-A negativo. Menos de um terço dos doentes com HADS-A positivo (30,8%) estava a fazer medicação para tal e apenas 7,7% estava inserido em programa de reabilitação respiratória.



**Figura 1.** Distribuição da gravidade da ansiedade por estadio da DPOC, nos doentes com HADS-A positivo.

**Legenda:** HADS-A - Escala de Ansiedade e Depressão Hospitalar - Ansiedade.

Relativamente à depressão obteve-se uma prevalência total de 20,8%, com igual prevalência de 9,3% para depressão leve e moderada e apenas de 1,9% para depressão grave.

Tal como para a ansiedade, verificou-se maior prevalência e gravidade de depressão no sexo feminino (26,3% de prevalência nas mulheres vs 17,6% nos homens e 30% de casos graves nas mulheres e nenhum grave nos homens) (Quadro II).

Já contrariamente ao observado para a ansiedade, constatou-se uma média de idade mais alta nos doentes com depressão (74,5 vs 69,7 anos).

A prevalência de depressão foi maior nos viúvos em relação aos casados (50,0% vs 16,9%). Adicionalmente verificou-se que dos doentes com depressão, a maioria dos casados tinha depressão leve (53,8%) enquanto nos viúvos predominaram os casos moderados (55,6%) (Quadro II).

A prevalência de depressão nos reformados foi substancialmente superior ao valor obtido para os doentes com DPOC empregados (23,8% vs 7,7%). Detetaram-se apenas três casos de desempregados na população com DPOC, dois dos quais apresentavam depressão. Analisando quanto à gravidade,

observou-se que a maioria dos doentes com depressão reformados apresentava depressão moderada (50%), enquanto os doentes com emprego ativo tinham depressão leve na totalidade dos casos.

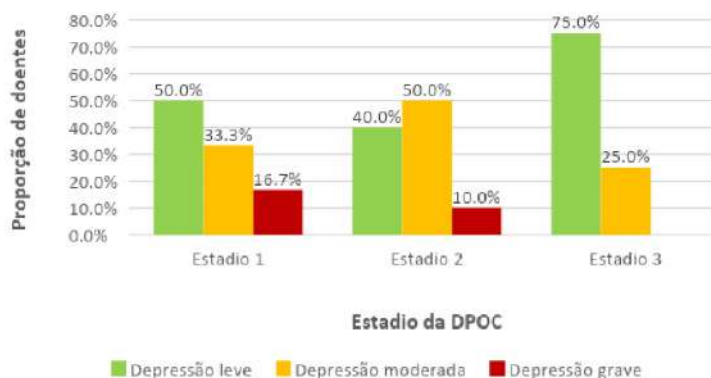
Contrariamente ao observado para a ansiedade, a prevalência de depressão foi ligeiramente superior nos não fumadores (21,7% vs 18,9% nos fumadores), embora tenha sido mais grave nos fumadores (28,5% de casos graves nos fumadores vs 0% nos não fumadores).

**Quadro II.** Distribuição da gravidade da depressão em cada variável, nos doentes com HADS-D positivo

	N	% depressão leve	% depressão moderada	% depressão grave
Sexo feminino	10	30,0	40,0	30,0
Sexo masculino	12	50,0	50,0	-
Casados	13	53,8	38,5	7,7
Viúvos	9	33,3	55,6	11,1
Empregados	2	100	-	-
Reformados	18	38,9	50,0	5,6
Fumadores	7	57,1	14,2	28,6
Não fumadores	15	40,0	60,0	0
Estadio DPOC 1	6	50,0	33,3	16,7
Estadio DPOC 2	10	40,0	50,0	10,0
Estadio DPOC 3	4	75,0	25,0	0
Estadio DPOC 4	2	0	100	0

**Legenda:** DPOC- Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica; HADS-D - Escala de Ansiedade e Depressão Hospitalar - Depressão.

O estadio 4 da DPOC teve maior prevalência de depressão (50,0%). Seguiram-se o estadio 3 (24,0%), o estadio 1 (23,5%) e o estadio 2 (16,7%). O estadio 2 foi o que se associou a maior proporção de depressão moderada a grave (Figura 2).



**Figura 2.** Distribuição da gravidade da depressão por estadio da DPOC, nos doentes com HADS-D positivo.

**Legenda:** HADS-D - Escala de Ansiedade e Depressão Hospitalar - Depressão.

A prevalência de depressão nos doentes sob OLD foi de 28,5%, com a totalidade dos casos com depressão moderada.

Cerca de 16,0% dos doentes com DPOC referiam estar medicados para a depressão. Destes, a maioria (52,9%) tinha HADS-D negativo. Apenas 36,3% dos doentes com depressão no HADS-D estavam medicados farmacologicamente e 13,6% em programas de reabilitação respiratória.

A prevalência de ansiedade e depressão em concomitância foi de 9,3%, sendo que destes a grande maioria (70,0%) apresentava ansiedade e depressão moderada a grave.

O Quadro III resume as prevalências das comorbilidades psiquiátricas para as várias variáveis.

**Quadro III.** Prevalência de ansiedade e depressão para cada variável

	N	% ansiedade	% depressão
Sexo feminino	38	39,5	26,3
Sexo masculino	68	16,2	17,6
Casados	77	24,7	16,9
Viúvos	18	27,8	50,0
Divorciados	10	20,0	0
Empregados	26	26,9	7,7
Reformados	77	23,3	23,8
Fumadores	37	32,4	18,9
Não fumadores	69	20,3	21,7
Estadio DPOC 1	25	32,0	23,5
Estadio DPOC 2	60	23,3	16,7
Estadio DPOC 3	17	17,6	24,0
Estadio DPOC 4	4	25,0	50,0
OLD	7	0	28,5

**Legenda:** DPOC - Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica; OLD - Oxigenoterapia de longa duração.

## DISCUSSÃO

A prevalência de ansiedade e depressão encontrada está de acordo com outros estudos.<sup>6-12</sup>

O sexo feminino aparenta, neste estudo, ser mais propenso a ambas as patologias psiquiátricas analisadas, quer em termos de prevalência, quer em termos de gravidade, o que se verificou também noutros estudos.<sup>21</sup>

A ansiedade foi mais prevalente em indivíduos mais jovens e mais prevalente e grave em indivíduos com emprego ativo, o que pode traduzir a existência de outros fatores para além da DPOC a causar esta comorbilidade, como questões laborais ou outras pressões quotidianas normalmente mais evidentes em idade ativa. Pelo contrário, a idade avançada e a

reforma pareceram ter uma relação direta com a prevalência e gravidade da depressão nos doentes com DPOC, tendo esta relação entre idade e depressão sido detetada também noutros estudos.<sup>19</sup>

Aparentemente, o estado civil está relacionado com a gravidade da doença psiquiátrica, já que os viúvos apresentaram maior gravidade, quer de ansiedade, quer de depressão, do que os casados.

O tabaco parece ter também uma relação direta com a gravidade destas comorbidades.

Relativamente aos doentes sob OLD, nenhum dos doentes apresentava ansiedade e menos de um terço apresentava depressão (moderada), o que contraria os resultados encontrados noutros estudos que determinaram a OLD como fator de risco para estas comorbidades nos doentes com DPOC.<sup>6</sup> O facto de um número muito reduzido de doentes estar sob esta terapêutica (n = 7) dificulta a valorização deste resultado.

No que concerne ao estadió da DPOC, ao contrário de outros estudos,<sup>6,20,22,23</sup> não se verificou um aumento nem de prevalência nem de gravidade das comorbidades psiquiátricas com os estadios mais graves da doença. Uma explicação possível é a de que existe uma baixa correlação entre gravidade da obstrução brônquica e a sintomatologia do doente.<sup>4</sup> De facto, um estudo encontrou maior prevalência de ansiedade e depressão nos doentes com DPOC com mais sintomas, não estabelecendo relação direta com o estadió da doença.<sup>19</sup> Assim, teria sido interessante estudar esta possível associação entre sintomas e comorbidades psiquiátricas através da aplicação de questionários como o mMRC (*Medical Research Council Dyspnoea Questionnaire modified*) ou o CAT (*COPD Assesment Test*).

Finalmente, é de realçar a percentagem considerável de doentes com DPOC e com teste HADS-A e HADS-D positivos que não está medicada com antidepressivo ou ansiolítico nem está inserida em qualquer programa de reabilitação respiratória, o que ressalva a possibilidade destas patologias poderem estar a ser subdiagnosticadas e subtratadas nesta população, como se conjectura na introdução.

Como limitações a este estudo aponta-se o facto de o número absoluto de doentes com ansiedade e depressão ser baixo, o que torna difícil a valorização dos resultados obtidos. Seria interessante alargar este estudo a várias unidades de saúde de forma a aumentar a população estudada para maior robustez dos resultados. Ressalva-se ainda o facto de o questionário HADS ter sido aplicado como inquérito pela dificuldade prática da convocatória presencial

dos doentes, que diminuiria certamente o número de participantes.

## CONCLUSÃO

A prevalência de comorbidades psiquiátricas na população com DPOC é significativa. Os resultados encontrados neste estudo realçam a possibilidade destas patologias estarem subdiagnosticadas e subtratadas nesta população. É fundamental a pesquisa ativa nas consultas de sintomas indicativos destas patologias, bem como, quando presentes, a sua orientação terapêutica segundo a evidência científica atual. Assim, a par da estratégia farmacológica, torna-se essencial investir em tratamentos não farmacológicos com resultados demonstrados, tais como programas de reabilitação respiratória com intervenção psicossocial. Espera-se que este estudo possa servir para que os profissionais médicos estejam alerta para a possibilidade de subdiagnóstico da ansiedade e/ou depressão nos seus doentes com DPOC, de forma a promover uma abordagem integrada e holística do doente, com o fim último de se melhorar o seu prognóstico global e qualidade de vida.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1 - World Health Organization. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. [consultado em abril 2017]; Disponível em: <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/>.
- 2 - Bárbara C, Rodrigues F, Dias H, Cardoso J, Almeida J, Matos MJ, et al. Prevalência da doença pulmonar obstrutiva crónica em Lisboa, Portugal: estudo Burden of Obstructive Lung Disease. Rev Port Pneumol. 2013;19(3):96-105.
- 3 - Corhay J, Dang D, Cauwenberge H, Louis R. Pulmonary rehabilitation and COPD: providing patients a good environment for optimizing therapy. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2014;9: 27-39.
- 4 - Direção Geral da Saúde. Orientações Técnicas sobre Reabilitação Respiratória na Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC). Circular normativa nº 40A/DSPCD. Lisboa: DGS; 2009.
- 5 - Cafarella PA, Effing TW, Usmani ZA, Frith PA. Treatments for Anxiety and Depression in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Literature Review. Respirology. 2012;17(4), 627-38.
- 6 - Maurer J, Rebbapragada V, Borson S, Goldstein R, Kunik ME, Yohannes AM, et al. Anxiety and depression in COPD: current understanding, unanswered questions, and research needs. Chest. 2008;134(4 Suppl):43S-56S.
- 7 - Zhang MW, Ho RC, Cheung MW, Fu E, Mak A. Prevalence of depressive symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. Gen Hosp Psychiatry. 2011;33 (3):217-23.
- 8 - Ede L, Yzermans CJ, Brouwer HJ. Prevalence of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. Thorax. 1999;54 (8):688-92.
- 9 - Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. Lancet. 2007;370:765-73.
- 10 - Kunik ME, Roundy K, Veazey C, Soucek J, Richardson P, Wray NP, Stanley MA, et al. Surprisingly high prevalence of anxiety and depression in chronic breathing disorders. Chest. 2005;127:1205-11.
- 11 - Willgoss TG, Yohannes AM. Anxiety disorders in patients with COPD: a systematic review. Respir Care. 2013;58(5):858-66.
- 12 - Yohannes A, Alexopoulos G. Depression and anxiety in patients with COPD. Eur Respir Rev. 2014;23:345-9.
- 13 - Pooler A, Beech R. Examining the relationship between anxiety and depression and exacerbations of COPD which result in hospital admission: a systematic review. Int J COPD. 2014;9:315-30.

- 14 - Laurin C, Moulec G, Bacon SL, Lavoie KL. Impact of Anxiety and Depression on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation Risk. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(9):918-23.
- 15 - Godoy D, Godoy R. Redução nos níveis de ansiedade e depressão de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) participantes de um programa de reabilitação pulmonar. *J Pneumol*. 2002;28(3).
- 16 - Panagioti M, Scott C, Blakemore A, Coventry PA. Overview of the prevalence, impact, and management of depression and anxiety in chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of COPD*. 2014;9:1289-306.
- 17 - Zigmund AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67:361-70.
- 18 - Pais-Ribeiro J, Silva I, Ferreira T, Martins A, Meneses R, Baltar M. Validation study of a portuguese version of the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Psychol, Health Med*. 2007;12:225-37.
- 19 - Clenand J, Lee A, Hall. Associations of depression and anxiety with gender, age, health-related quality of life and symptoms in primary care COPD patients. *Family Practice*. 2007;24:217-23.
- 20 - Van Manen JG, Bindels PJ, Dekker FW, IJzermans CJ, van der Zee JS, Schadé E. Risk of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its determinants. *Thorax*. 2002;57(5):412-6.
- 21 - Di Marco F, Verga M, Reggente M, Maria Casanova F, Santus P, Blasi F. Anxiety and depression in COPD patients: The roles of gender and disease severity. *Respir Med*. 2006;100:1767-74.
- 22 - Schneider C, Jick SS, Bothner U, Meier CR. COPD and the risk of depression. *Chest* 2010;137(4):341-7.
- 23 - Atlantis E, Fahey P, Cochrane B, Smith S. Bidirectional associations between clinically relevant depression or anxiety and COPD: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2013;144:766-77.

#### CONFLITOS DE INTERESSE:

As autoras declaram a ausência de conflitos de interesses e financiamento do estudo.

#### CORRESPONDÊNCIA:

Maria Couto Soares de Almeida Sampaio e Marques Osório  
sampparia@gmail.com

RECEBIDO: 30 de maio de 2019 | ACEITE: 02 de setembro de 2019

# MELHORIA CONTÍNUA DA QUALIDADE DO SEGUIMENTO DA POPULAÇÃO COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÓNICA DE UMA UNIDADE DE SAÚDE FAMILIAR

## CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE PATIENTS IN A FAMILY HEALTH CENTRE – FOLLOW-UP QUALITY IMPROVEMENT

Autores:

Joana Costa e Silva<sup>1</sup>, Ana Catarina T. Rodrigues<sup>1</sup>, Ana Margarida Pinho<sup>1</sup>, Filipa Morais Teixeira<sup>1</sup>, João Teixeira Sousa<sup>1</sup>, José Pedro Águeda<sup>1</sup>, Mafalda Ferreira da Silva<sup>1</sup>, Maria Miguel Sá<sup>1</sup>, Maria Rafaela Oliveira<sup>1</sup>, Teresa Barão<sup>1</sup>, Tiago Silva Leite<sup>1</sup>, Nunes de Sousa<sup>2</sup>

### RESUMO

**Introdução:** A doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) é uma das principais causas de morbimortalidade no mundo, apesar de poder ser prevenida e tratada. Com este estudo pretendeu-se avaliar e melhorar a qualidade do seguimento dos utentes com DPOC numa Unidade de Saúde Familiar (USF).

**Material e métodos:** Estudo de melhoria contínua da qualidade, de dimensão técnico-científica. A população em estudo incluiu os indivíduos com diagnóstico de DPOC inscritos numa USF, sendo excluídos os utentes com espirometria sem critérios de DPOC, sem consulta na USF no último ano e falecidos. As variáveis analisadas foram: idade, sexo, espirometria, volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV1), sintomatologia, agudizações, hospitalizações e terapêutica farmacológica. Foram criados padrões de qualidade para os registos e adequação terapêutica. As duas avaliações realizadas tiveram um ano de intervalo. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos para  $p < 0,05$ . Na intervenção divulgaram-se as recomendações da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2018*.

**Resultados:** Da primeira para a segunda avaliação verificou-se uma melhoria do registo de espirometrias (64,9% para 72,3%;  $p = 0,05$ ), do registo do valor do FEV1 (37,5% para 50,2%;  $p = 0,0002$ ) e da adequação da terapêutica (20,4% para 38,2%;  $p = 0,001$ ). O padrão de qualidade global melhorou de insuficiente para suficiente.

**Discussão:** As melhorias observadas ao longo deste trabalho podem ser associadas à implementação das medidas corretoras e a uma preocupação crescente da equipa por esta patologia. As principais dificuldades consistiram no atraso na realização das espirometrias, na ausência de consulta específica para patologia respiratória e na multimorbilidade presente nestes doentes.

**Conclusão:** Este trabalho permitiu perceber as várias lacunas existentes na vigilância dos doentes com DPOC, criar estratégias para a sua correção e melhorar os seus registos e seguimento.

**Palavras-chave:** doença pulmonar obstrutiva crónica; diagnóstico; terapêutica; cuidados de saúde primários; melhoria da qualidade

**Keywords:** pulmonary disease; chronic obstructive; diagnosis; therapeutics; primary health care; quality improvement

### INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) é uma das principais causas de morbilidade crónica e mortalidade. Estima-se que seja, atualmente, a quarta causa de morte no mundo, contudo devido à exposição contínua a fatores de risco e ao aumento da esperança média de vida, prevê-se que em 2020 seja a terceira causa.<sup>1,2</sup> Segundo os dados do *European Health Interview Survey*, realizado em 2014 em diferentes países da União Europeia, a prevalência de DPOC em Portugal foi de 5,8%.<sup>3</sup>

A DPOC é uma doença comum, prevenível e

tratável, caracterizada por sintomas respiratórios persistentes e limitação ao fluxo de ar, resultante de alterações alveolares e/ou das vias aéreas, causadas pela exposição significativa a partículas ou gases nocivos. O principal fator de risco para o desenvolvimento da doença é a exposição ao fumo do tabaco. Outros fatores que podem contribuir são a exposição ocupacional e a poluição exterior e em ambientes fechados. Apesar de ser uma doença muito comum, a DPOC é ainda subdiagnosticada. Esta deve ser considerada nos utentes com dispneia, tosse crónica e/ou história de exposição aos fatores de risco.<sup>1</sup> A espirometria é essencial para determinar a limitação do fluxo aéreo, sendo que a presença de uma relação volume expiratório forçado no 1º segundo (FEV1) / capacidade vital forçada (FVC) pós-broncodilatação inferior a 0,70 confirma o diagnóstico de DPOC. Na avaliação global do utente com DPOC é importante

1. Médico(a) Interno(a) de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF Famílias, ACES Entre Douro e Vouga I

2. Assistente Graduado Sénior em Medicina Geral e Familiar, USF Famílias, ACES Entre Douro e Vouga I

classificar a gravidade da doença, o impacto atual dos sintomas e o risco futuro, sendo a espirometria, a sintomatologia e a história de exacerbações vitais para o correto diagnóstico e orientação terapêutica destes doentes (Figura 1). A avaliação clínica através da Escala do *Medical Research Council* modificada (mMRC) e/ou do *Chronic obstructive pulmonary*

*disease Assessment Test* (CAT), permite uma avaliação global dos sintomas (Figuras 2 e 3). A história de exacerbações corresponde às agudizações de sintomas respiratórios com necessidade de terapêutica adicional, com ou sem necessidade de hospitalização, durante o último ano.<sup>1,4</sup>



Figura 1. Orientações da GOLD 2018 para o diagnóstico e classificação do grupo ABCD da DPOC.

Legenda:  $VEF_1/CVF$  - relação Volume Expiratório Forçado no 1º segundo / Capacidade Vital Forçada (CVF); mMRC - Escala do *Medical Research Council* modificada; CAT - *Chronic obstructive pulmonary disease Assessment Test*; GOLD - *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*.

Assinale com uma cruz (X), o quadrado  correspondente à afirmação que melhor descreve a sua sensação de falta de ar.

**GRAU 0**

**Sem problemas de falta de ar exceto em caso de exercício intenso.**

“Só sinto falta de ar em caso de exercício físico intenso”.

**GRAU 1 Falta de fôlego em caso de pressa ou ao percorrer um piso ligeiramente inclinado.**

“Fico com falta de ar ao apressar-me ou ao percorrer um piso ligeiramente inclinado”.

**GRAU 2**

**Andar mais devagar que as pessoas da minha idade devido a falta de fôlego, ou necessidade de parar para respirar quando anda no seu passo normal.**

“Eu ando mais devagar que as restantes pessoas devido à falta de ar, ou tenho de parar para respirar quando ando no meu passo normal”.

**GRAU 3**

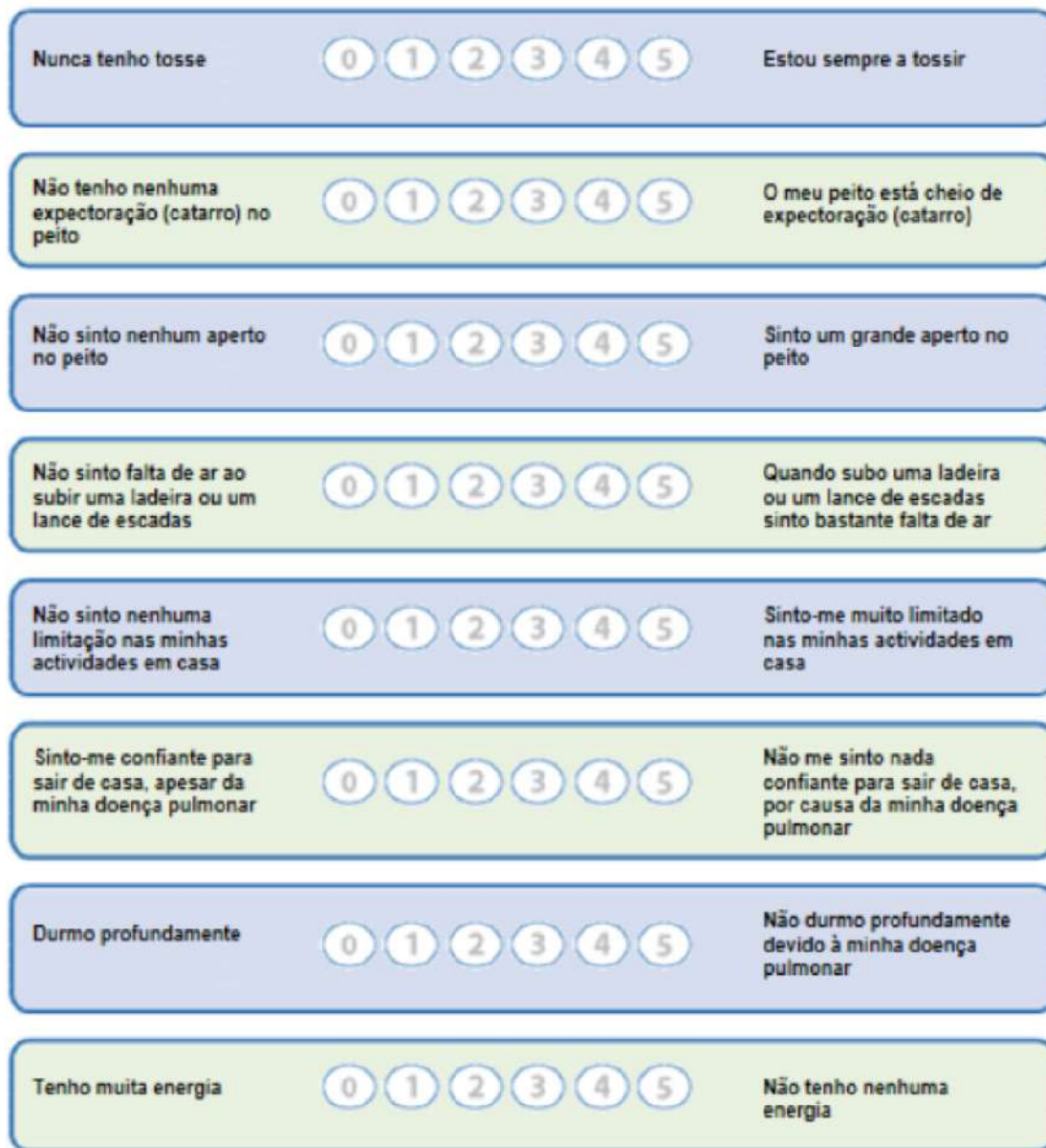
**Paragens para respirar de 100 em 100 metros ou após andar alguns minutos seguidos.**

“Eu paro para respirar depois de andar 100 metros ou passados alguns minutos”.

**GRAU 4 Demasiado cansado/a ou sem fôlego para sair de casa, vestir ou despir.**

“Estou sem fôlego para sair de casa”.

Figura 2. Escala do *Medical Research Council* modificada (mMRC). Fonte: Direção-Geral de Saúde. Diagnóstico e Tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica. Norma nº 028/2011 de 30/09/2011, atualizada a 10/09/2013.

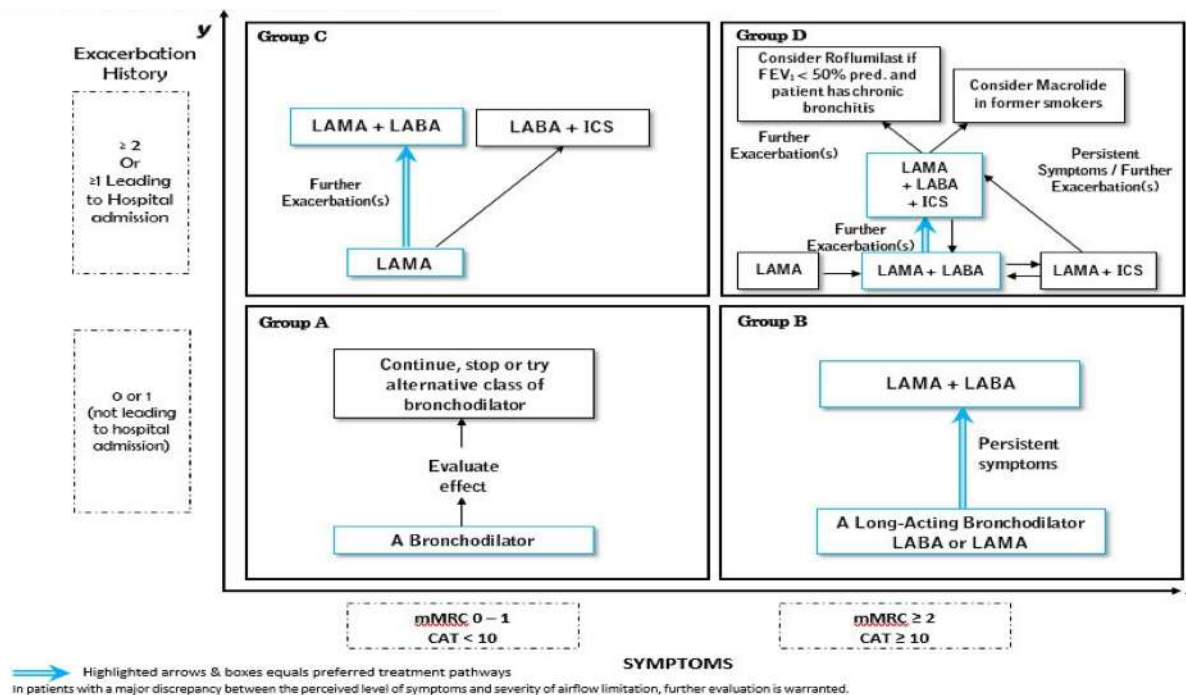


**Figura 3.** COPD Assesment Test (CAT). Fonte: Direção-Geral de Saúde. Diagnóstico e Tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica. Norma nº 028/2011 de 30/09/2011, atualizada a 10/09/2013.

Segundo o Programa Nacional para as Doenças Respiratórias (2017), o número de utentes com o diagnóstico ativo de DPOC, ao nível dos cuidados de saúde primários, tem aumentado de forma sustentada nos últimos anos. Contudo, verifica-se que o número de utentes com espirometria diagnóstica é baixo, correspondendo a 32,3% a nível nacional (48% na região norte).<sup>2</sup>

Considerando estes valores registados a nível nacional, bem como o baixo resultado da unidade no indicador que mede a “Proporção de utentes com DPOC, com pelo menos um registo de avaliação de FEV1 nos últimos 3 anos”, a equipa de investigadores considerou importante avaliar a qualidade do seguimento dos utentes com DPOC na unidade,

realizando inicialmente um trabalho de investigação que posteriormente originou este trabalho de melhoria contínua da qualidade. Assim, o principal objetivo deste estudo consistiu em melhorar a qualidade do seguimento dos doentes com DPOC numa Unidade de Saúde Familiar (USF), após terem sido detetadas falhas tanto a nível do diagnóstico como da orientação terapêutica neste grupo de doentes. De uma forma geral, a equipa propôs-se atingir no mínimo um padrão de qualidade global suficiente assegurando assim uma melhor qualidade dos cuidados prestados a estes doentes. Portanto, foram implementadas estratégias para a melhoria dos registos espirométricos de diagnóstico e adequação da terapêutica farmacológica.



**Figura 4.** Recomendações terapêuticas da GOLD 2018, segundo o grupo ABCD da DPOC.  
**Legenda:** GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; DPOC - Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.

**MATERIAL E MÉTODOS**

Estudo de garantia e melhoria contínua da qualidade de dimensão técnico-científica, realizado numa USF em área urbana, após aprovação pela Comissão de Ética. O estudo teve a duração aproximada de um ano, sendo a primeira avaliação realizada em julho de 2017 (tendo em conta os utentes inscritos em abril de 2017) e a segunda avaliação em agosto de 2018 (tendo em conta os utentes inscritos em maio de 2018).

A população em estudo incluiu todos os indivíduos inscritos nessa USF com diagnóstico de DPOC ativo (presença do código R95 - Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica da Classificação Internacional de Cuidados de Saúde Primários 2 na lista de problemas do registo clínico individual), tendo sido obtida através da aplicação *MIM@UF*<sup>®</sup>. Os utentes com espirometria sem critérios de DPOC, sem consulta na USF no último ano ou falecidos foram excluídos.

As variáveis analisadas foram: idade, sexo, registo de espirometria e do valor percentual do FEV1 pós-broncodilatação, sintomatologia (grau de dispneia, pontuações nas escalas de mMRC e/ou CAT), número de exacerbações, necessidade de hospitalização e terapêutica em uso. Estes dados foram obtidos através da consulta do processo clínico eletrónico acessível no programa *SClinico*<sup>®</sup> e na Plataforma de Dados de Saúde (PDS<sup>®</sup>) (atual Registo de Saúde Eletrónico - RSE<sup>®</sup>).

Foram definidos quatro critérios de qualidade: registo no processo clínico de uma espirometria com

critérios diagnósticos de DPOC (critério um), registo no relatório da espirometria do valor percentual de FEV1 pós-broncodilatação (critério dois), registo do grau de sintomatologia do utente (critério três) e adequação da terapêutica broncodilatadora ao grupo ABCD (critério quatro). Para cada critério, foi estabelecido um padrão de qualidade, definido pelos autores: > 75% “bom”; 50 - 75% “suficiente”; < 50% “insuficiente”. Posteriormente os critérios de qualidade foram agrupados em dois padrões de qualidade: padrão de qualidade dos registos (padrão A) para estudo dos critérios de qualidade dos registos clínicos (três primeiros critérios), e padrão de qualidade da terapêutica (padrão B) considerando o quarto critério de qualidade. O padrão de qualidade A foi considerado “bom” se pelo menos dois dos três critérios tivessem padrão de qualidade “bom” e nenhum deles “insuficiente”; foi “insuficiente” se os três critérios tivessem padrão de qualidade “insuficiente”; e “suficiente” em todas as restantes situações. O padrão de qualidade B correspondeu ao padrão de qualidade do critério quatro. Finalmente, foi definido um padrão de qualidade global do estudo, considerando o padrão A e B. Assim, foi considerado “muito bom” se boa qualidade nos padrões A e B; “bom” se boa qualidade apenas no padrão A ou B, com suficiente no outro padrão; “insuficiente” se insuficiente qualidade nos padrões A e B; e “suficiente” nas restantes situações.

A análise estatística dos dados foi feita no *Microsoft Office Excel*<sup>®</sup>, tendo sido realizada uma



análise descritiva dos dados em cada uma das avaliações (pré e pós intervenção). Posteriormente foi realizada uma análise exploratória para percepção do impacto da intervenção, sendo as melhorias consideradas estatisticamente significativas quando  $p < 0,05$ . A recolha e análise dos dados foi realizada na íntegra pelos autores do trabalho.

A intervenção realizada foi de caráter educacional, através de uma apresentação teórica na USF, tendo por base as recomendações da GOLD 2018 relativamente à orientação diagnóstica e terapêutica farmacológica da DPOC (Figura 4). A terapêutica foi considerada adequada quando os utentes com DPOC grupo A realizavam um agonista beta de longa ação (LABA) ou um antimuscarínico de longa ação (LAMA) associado ou não a medicação de alívio (agonista beta de curta ação - SABA ou antimuscarínico de curta ação - SAMA) ou medicação de alívio isoladamente. Para os utentes nos estádios B e C foi considerada terapêutica adequada a realização de um LAMA ou LABA isoladamente ou em conjunto, em associação ou não a medicação de alívio. Nos utentes do grupo D foi considerada terapêutica adequada quando realizavam um LAMA associado a um LABA, com ou sem associação a corticoterapia inalada, oxigenoterapia e medicação de alívio. A apresentação realizada na USF, dirigida aos médicos, foi realizada em março de 2018 e teve como objetivo estimular a melhoria do seguimento dos doentes com DPOC inscritos na USF. Foram também divulgados os resultados da primeira avaliação, alertando para os principais problemas detetados na fase pré-intervenção do estudo. Nesta reunião foram analisados os resultados, bem como possíveis limitações, e foram propostas algumas medidas corretoras. Assim, foram colocados lembretes e resumos com as informações chave para o correto diagnóstico e seguimento dos utentes com esta patologia, nos computadores de todos os gabinetes médicos. Após a segunda avaliação (pós-intervenção) foram divulgados os resultados finais do estudo.

## RESULTADOS

### Primeira avaliação (pré-intervenção):

Em abril de 2017, 339 utentes tinham o diagnóstico de DPOC na sua lista de problemas, o que corresponde a uma prevalência de DPOC na unidade de 2,6%. Foram excluídos 43, pelo que foram estudados 296 doentes, maioritariamente do sexo masculino (67,6%) e com uma idade média de 67 anos.

Nesta avaliação verificou-se que 64,9% dos doentes apresentavam no processo clínico uma

espirometria com critérios diagnósticos de DPOC (critério um “suficiente”); 37,5% tinham registado o valor percentual de FEV1 pós-broncodilatação (critério dois “insuficiente”); 38,2% possuíam registo do grau de sintomatologia (critério três “insuficiente”); e 20,4% realizavam a terapêutica broncodilatadora mais adequada ao seu grupo ABCD (critério quatro “insuficiente”). Assim, considerando os padrões de qualidade adotados pelos autores, foi atribuída qualidade “insuficiente”, tanto ao padrão A (padrão de qualidade dos registos) como ao padrão B (padrão de qualidade terapêutica), resultando num padrão de qualidade global “insuficiente”.

### Segunda avaliação (pós-intervenção):

Em maio de 2018, do total de 325 utentes com diagnóstico de DPOC foram excluídos 36 resultando em 289 doentes analisados, sendo 68,2% do sexo masculino e a idade média de 68 anos.

Na avaliação pós-intervenção, 72,3% dos doentes apresentavam uma espirometria com critérios diagnósticos de DPOC (critério um “suficiente”); 50,2% tinham registado o valor percentual de FEV1 pós-broncodilatação (critério dois “suficiente”); 35,3% possuíam registo do grau de sintomatologia (critério três “insuficiente”); e 38,2% realizavam a terapêutica broncodilatadora mais adequada ao seu grupo ABCD (critério quatro “insuficiente”). Assim, considerando os padrões de qualidade adotados foi atribuída qualidade “suficiente” ao padrão A (padrão de qualidade dos registos) e qualidade “insuficiente” ao padrão B (padrão de qualidade terapêutica), resultando num padrão de qualidade global “suficiente”.

Assim, da primeira para a segunda avaliação, houve melhoria, embora não estatisticamente significativa ( $p = 0,05$ ), do registo das espirometrias no processo clínico dos utentes com diagnóstico de DPOC. O registo do valor percentual de FEV1 pós-broncodilatação ( $p = 0,0002$ ) e da adequação da terapêutica broncodilatadora ao grupo ABCD ( $p = 0,001$ ) apresentaram melhorias estatisticamente significativas. Relativamente ao registo do grau de sintomatologia houve uma diminuição, não estatisticamente significativa ( $p = 0,47$ ), entre a primeira e a segunda avaliação.

No final do estudo, houve melhoria do padrão A (padrão de qualidade dos registos) e, conseqüentemente do padrão de qualidade global, de insuficiente para suficiente.

## DISCUSSÃO

Nos últimos anos tem-se vindo a registar um

progressivo aumento da prevalência da DPOC, com várias consequências ao nível da morbimortalidade destes doentes.<sup>1</sup> Assim, torna-se fundamental existir um correto diagnóstico e orientação terapêutica, sendo os cuidados de saúde primários o local ideal para estabelecer um reconhecimento precoce da DPOC e uma prescrição adequada aos estádios iniciais da doença.

Neste momento não existem trabalhos publicados, quer a nível nacional como internacional, que avaliem a qualidade global do seguimento dos doentes com DPOC. O único dado que existe está disponível no Programa Nacional para as Doenças Respiratórias publicado em 2017, referindo que o número de utentes com DPOC e registo de espirometria é de 32,3% a nível nacional, sendo 48% na região norte. O nosso estudo apresenta resultados superiores comparativamente ao detetado a nível nacional e mesmo na região norte, tanto na primeira como na segunda avaliação. No entanto, é de realçar que foram encontradas algumas espirometrias sem critérios de DPOC em utentes com diagnóstico ativo de DPOC, o que levou à exclusão destes utentes do estudo. Na apresentação final dos resultados do trabalho na USF, estes utentes foram divulgados, com o objetivo de posteriormente cada médico de família realizar uma avaliação caso a caso, para esclarecimento do correto diagnóstico e melhoria na codificação dos diagnósticos no processo clínico do utente.

No nosso Agrupamento de Centros de Saúde, as espirometrias são realizadas por uma técnica de cardiopneumologia que se desloca às várias unidades. Este aspeto, apesar de funcionar como uma mais-valia na oferta dos cuidados de saúde prestados aos nossos utentes, constituiu uma limitação ao nosso estudo devido ao atraso na realização das mesmas, que chegou a ser superior a seis meses.

Na avaliação inicial verificou-se que os doentes com DPOC apresentavam um seguimento insuficiente considerando os padrões de qualidade estabelecidos pelos autores. Constatou-se que existiam erros no registo do valor de FEV1 da espirometria, que não existia o hábito de registo do grau de sintomatologia do doente no processo clínico e que a terapêutica utilizada não estava de acordo com as recomendações mais recentes elaboradas pela GOLD.

Após a intervenção realizada houve uma melhoria em todos os critérios estabelecidos, com exceção do critério três referente ao registo do grau de sintomatologia do utente no processo clínico. O reduzido registo do grau de sintomatologia do utente no processo clínico torna impossível a atribuição de

um grupo ABCD ao doente com DPOC, condicionando a avaliação do critério quatro relativamente à adequação da terapêutica broncodilatadora ao grupo ABCD. Por outro lado, no que diz respeito à contabilização do número de exacerbações e hospitalizações, essenciais para a posterior determinação do grupo ABCD, o estudo pode apresentar algumas limitações, uma vez que podem não ter sido contabilizadas exacerbações orientadas a nível do setor privado ou mesmo episódios ocorridos no estrangeiro, sem registo no Sistema Nacional de Saúde.

Relativamente à terapêutica, apenas foi considerada a terapêutica farmacológica, isto é não foi analisada informação acerca da vacinação, cessação tabágica ou reabilitação pulmonar. Em ambas as avaliações, observámos uma elevada percentagem de doentes que não está a realizar a terapêutica farmacológica mais adequada ao seu grupo ABCD, tendo-se detetado uma prescrição excessiva de corticóides inalados e uma prescrição, embora residual, de xantinas e antagonistas dos leucotrienos. Este facto poderá ser justificado por um diagnóstico ou início de tratamento prévios às mais recentes recomendações e à sua não atualização, mas também pelo facto dos doentes se encontrarem controlados e haver receio na alteração da sua terapêutica de base. A contínua alteração das recomendações da GOLD, publicadas anualmente, pode também dificultar a tomada de decisões na prática clínica diária ou mesmo não ser adotada por alguns médicos.

Por fim, o tempo reduzido das consultas na Medicina Geral e Familiar, a ausência de uma consulta específica para patologia respiratória e a multimorbidade comum nestes doentes dificultam o seu seguimento adequado, nomeadamente no que se refere à DPOC, que em muitas das consultas será ignorada. Neste sentido, consideramos que seria importante a implementação de uma consulta específica, bem como de uma ficha para a patologia respiratória, em que seriam colocados os aspetos importantes para o correto seguimento destes doentes, como por exemplo os resultados da espirometria, as escalas de avaliação da sintomatologia, o grupo ABCD e a terapêutica habitual.

Analisando globalmente o estudo, consideramos que este cumpriu o seu objetivo pois houve melhoria no padrão de qualidade global, o que poderá traduzir um aperfeiçoamento do seguimento dos utentes com DPOC na nossa unidade. No entanto, estes resultados estão ainda longe de ser o ideal, sendo necessário manter as medidas adotadas no futuro para que os resultados possam ser progressivamente melhores.

## CONCLUSÃO

O diagnóstico apropriado e seguimento correto dos doentes com DPOC permite uma gestão eficaz do seu estado de saúde e dos gastos associados, diminuindo as exacerbações, os custos em medicação e hospitalizações e, conseqüentemente o absentismo laboral e os anos de vida perdidos. Desta forma, cabe ao profissional de saúde procurar manter os registos atualizados, avaliar o grau de sintomatologia do utente em cada consulta e ajustar a medicação ao seu grupo ABCD.

Com este trabalho percebemos que o seguimento dos doentes com DPOC pode ser melhorado através da aplicação de protocolos de melhoria contínua da qualidade. Assim, a manutenção deste trabalho na unidade funcional deverá ser promovida, através de reavaliações futuras e implementação de novas medidas corretoras para que se possa verificar a efetividade destas medidas a longo prazo.



### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1 - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2018 Report. [consultado em fevereiro de 2018]. Disponível em: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov\\_WMS.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf)
- 2 - Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional para as Doenças Respiratórias 2017. [consultado em fevereiro de 2018]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/portal-da-estatistica-da-saude/diretorio-de-informacao/diretorio-de-informacao/por-serie-880758-pdf.aspx?v=11736b14-73e6-4b34-a8e8-d22502108547>
- 3 - Observatório Nacional das Doenças Respiratórias (ONDR) - Relatório Completo 2017. [consultado em fevereiro de 2018]. Disponível em: [https://www.ondr.pt/files/Relatorio\\_ONDR\\_2017.pdf](https://www.ondr.pt/files/Relatorio_ONDR_2017.pdf)
- 4 - Direção-Geral da Saúde. Diagnóstico e Tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica. Norma nº 028/2011 de 30/09/2011, atualizada a 10/09/2013.

### CONFLITOS DE INTERESSE:

Os autores declaram não existir qualquer conflito de interesse no âmbito do estudo desenvolvido.

### AGRADECIMENTOS:

Os autores do estudo agradecem a disponibilidade e colaboração de todos os médicos da USF.

### CORRESPONDÊNCIA:

Joana Sofia da Costa e Silva  
joanasofiacostaesilva@gmail.com

RECEBIDO: 01 de maio de 2019 | ACEITE: 09 de setembro de 2019



**SEDE AIMGF ZONA NORTE**

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

# Os IDPP4 Não são todos iguais<sup>1</sup> 11 anos de confiança

A tratar os doentes com diabetes tipo 2 com um bom perfil de **eficácia e segurança**

**Janumet**  
(sitagliptina/metformina, MSD)

**Januvia**<sup>1 x dia</sup>  
(sitagliptina, MSD)



**MSD**

INVENTING FOR LIFE

**1. Deacon, CF. et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes: comparison, efficacy and safety. Expert Opin Pharmacother. 2013; 4(15):2047-2058 | Medicamento:** Januvia comprimidos revestidos por película contém 25mg, 50mg ou 100mg de sitagliptina. Indicações terapêuticas: Em doentes adultos com diabetes mellitus tipo 2 (DM2), para melhorar o controlo da glicemia em: monoterapia se não controlados por dieta e exercício físico e com contra-indicação ou intolerância à metformina. Em associação com: metformina, sulfonilureia (SU), agonista PPAR $\gamma$ , metformina+SU, metformina-agonista PPAR $\gamma$ , insulina (com ou sem metformina), quando dieta e exercício associado a estes fármacos não proporcionam um controlo adequado da glicemia. Posologia e modo de administração: 100mg se TFG  $\geq$ 45ml/min; uma vez ao dia; via oral com ou s/ alimentos; quando associado a SU ou insulina deve ponderar-se reduzir a dose destes para reduzir o risco de hipoglicémia. Populações Especiais-Compromisso Renal: em doentes com função renal normal ou com compromisso renal (CR) ligeiro [TFG $\geq$ 45ml/min] não é necessário ajuste de dose; em doentes com CR moderado [TFG 44-30ml/min] a dose de Sitagliptina deverá ser 50mg uma vez ao dia; em doentes com CR grave [TFG $\leq$ 30ml/min] ou com Doença Renal Terminal sob Diálise a dose de Sitagliptina deverá ser 25mg uma vez ao dia independentemente do momento da diálise. Contra-indicações: Hipersensibilidade a substância ativa ou a qualquer dos excipientes. Advertência e precauções: Não usar em doentes com DM tipo 1, cetoacidose diabética; <18 anos. Quando associado a uma SU ou insulina, observou-se um aumento da incidência de hipoglicémia vs placebo. São recomendadas doses mais baixas [25 e 50mg/dia] em doentes com insuficiência renal moderada a grave e doentes dialisados. Interações medicamentosas: Dados clínicos sugerem que é baixo o risco de interações clinicamente significativas. Efeitos indesejáveis frequentes: hipoglicémia e cefaleias. Reações adversas observadas com maior frequência em estudos de associação de sitagliptina com outros antidiabéticos; hipoglicémia (muito frequente com associação de SU e metformina), gripe (frequente com insulina), náuseas e vômitos (frequente com metformina), flatulência (frequente com metformina ou pioglitazona), obstipação (frequente com a associação de SU e metformina), edema periférico (frequente com pioglitazona ou com a associação de pioglitazona e metformina), sonolência e diarreia (pouco frequente com a metformina), e boca seca (pouco frequente com insulina, com ou sem metformina). Reações de hipersensibilidade grave notificadas na pós-comercialização anafilaxia, angioedema, e situações cutâneas exfoliativas incluindo síndrome de Stevens-Johnson. Tem havido notificações de penfigóide bolhoso em doentes a tomar inibidores da DPP-4 incluindo sitagliptina. Estudo de segurança Cardiovascular TECOS: a incidência global de acontecimentos adversos graves em doentes a receber sitagliptina foi idêntica à dos doentes a receber placebo. Titular de AIM: Merck Sharp & Dohme B.V. Data da Revisão do texto: 08/2018. Medicamento sujeito a receita médica. Regime de comparticipação: 90% RG e 95% RE. Para mais informações deverá contactar o Titular de AIM ou o seu representante local, Merck Sharp & Dohme, Lda. **Medicamento:** Janumet 50mg/1000mg e Janumet 50mg/850mg comprimidos revestidos por película contém 50 mg de sitagliptina e, respetivamente, 1.000 mg e 850 mg de cloridrato de metformina. **Indicações terapêuticas:** Doentes com Diabetes Mellitus tipo 2: como adjuvante da dieta+exercício físico para melhorar o controlo da glicemia nos doentes em que a dose máxima tolerada de metformina em monoterapia não é adequada; doentes já tratados com associação de sitagliptina e metformina; em associação com uma sulfonilureia (SU) ou agonista PPAR $\gamma$  ou Insulina como adjuvante da dieta e do exercício nos doentes em que a dose máxima tolerada das SU ou agonista PPAR $\gamma$  ou dose estável de insulina não proporciona o controlo adequado. **Posologia e modo de administração:** Deve ser administrado duas vezes por dia, as refeições. A dose diária máxima de sitagliptina é de 50 mg em caso de TFG entre 30-44 ml/min e de 25 mg para TFG <30 ml/min. A dose diária máxima de metformina é de 1000 mg em caso de TFG entre 30-44 ml/min estando contraindicada se TFG <30 ml/min. Assim, No caso de taxa de filtração glomerular (TFG) entre 30-44 ml/min poderá ser administrado um comprimido uma vez por dia, à refeição. Caso não esteja disponível uma dosagem adequada de Janumet, devem utilizar-se os componentes individuais em separado em vez da combinação de dose fixa. **Contra-indicações:** hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer dos excipientes; cetoacidose diabética (CAD); pré-coma diabético; compromisso renal grave (TFG < 30 ml/min); situações agudas com potencial de alterar a função renal; doença passível de causar hipoxia tecidual; compromisso hepático; intoxicação alcoólica aguda; alcoolismo; gravidez; amamentação. **Advertências e precauções:** Não deve ser usado: doentes com DM tipo 1; tratamento da CAD. A utilização de inibidores da DPP4 tem sido associada com o desenvolvimento de pancreatite aguda pelo que deve ser usado com precaução em doentes com história, ser suspenso e não ser reiniciado se ocorrer pancreatite. Risco de acidose láctica; função renal deve ser monitorizada. Risco de hipoglicémia em doentes tratados com SU ou insulina: ponderar a redução da dose destes. Suspender e só reiniciar após reavaliação no caso de cirurgia, administração de contraste e.v. e clínica sugestiva de CAD ou acidose láctica. **Interações Medicamentosas:** com metformina: fármacos catiónicos (p.ex. cimetidina), glucocorticóides, agonistas beta 2, diuréticos, IECA's, álcool, meios de contraste e.v. Sitagliptina: é baixo o risco de interações clinicamente significativas. **Efeitos Indesejáveis frequentes:** hipoglicémia, náuseas, flatulência, vômitos. Reações adversas observadas mais frequentemente em estudos de associação de sitagliptina e metformina com outros antidiabéticos: hipoglicémia (muito frequente com SU ou insulina), obstipação (frequente com SU), edema periférico (frequente com pioglitazona) e cefaleia e boca seca (pouco frequente com insulina). Reações de hipersensibilidade graves em doentes tratados com sitagliptina, notificadas na pós-comercialização: anafilaxia, angioedema, e situações cutâneas exfoliativas incluindo síndrome de Stevens-Johnson. Tem havido notificações de penfigóide bolhoso em doentes a tomar inibidores da DPP-4 incluindo sitagliptina **Estudo de segurança Cardiovascular TECOS: a incidência global de acontecimentos adversos graves em doentes a receber sitagliptina foi idêntica à dos doentes a receber placebo. Titular de AIM:** Merck Sharp & Dohme B.V. **Data da Revisão do texto:** 06/2018. **Medicamento sujeito a receita médica. Regime de comparticipação:** 90% RG e 95% RE. **Para mais informações deverá contactar o Titular de AIM ou o seu representante local,** Merck Sharp & Dohme, Lda. | Merck Sharp & Dohme, Lda. | www.msd.pt | Tel: 214 465 700 | Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama, 19, Porto Salvo – 2270-192 Paço de Arcos | NIPC 500 191 360 | Copyright © 2019, Merck Sharp & Dohme Corp., uma subsidiária de Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, EUA. Todos os direitos reservados. PT-DSM-00008 04/2019



**Steglatro<sup>®</sup>**  
(ertugliflozina)

**MAIS PODER  
MAIOR CONTROLO GLICÉMICO**

**FUTURE**



**MSD**  
INVENTING FOR LIFE

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Peça-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8. 1 **Medicamento:** Steglatro<sup>®</sup> comprimidos revestidos por película contém 5 mg ou 15 mg de ertugliflozina. **Indicações terapêuticas:** Em adultos com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) como adjuvante da dieta e do exercício para melhorar o controlo glicémico; em monoterapia em doentes para os quais a administração de metformina é considerada inapropriada devido a intolerância ou contra-indicações; em associação com outros medicamentos para o tratamento da diabetes. **Posologia e modo de administração:** Dose inicial recomendada de 5 mg uma vez por dia. Nos doentes que tolerem 5 mg de ertugliflozina uma vez por dia, a dose pode ser aumentada para 15 mg uma vez por dia, se for necessário controlo glicémico adicional. Quando utilizada em associação com insulina ou um secretagogo de insulina, deve ponderar-se reduzir a dose destes para reduzir o risco de hipoglicemia. **Populações Especiais – Compromisso renal:** Não se recomenda iniciar Steglatro<sup>®</sup> em doentes com uma taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ou uma ClCr inferior a 60 ml/min. Steglatro<sup>®</sup> deve ser descontinuado quando a TFGe é persistentemente inferior a 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ou ClCr é persistentemente inferior a 45 ml/min. Steglatro<sup>®</sup> não deve ser utilizado em doentes com compromisso renal grave, com doença renal terminal (DRT) ou a fazer diálise, pois não é de esperar que seja eficaz nestes doentes. Idosos e compromisso hepático: Não é necessário qualquer ajuste posológico de ertugliflozina com base na idade e nos doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado. **Contra-indicações:** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes. **Advertências e precauções:** Steglatro<sup>®</sup> não deve ser utilizado em doentes com DM tipo 1. O estado de depleção de volume deve ser avaliado e corrigido, se for indicado, antes do início da terapêutica e posteriormente monitorizado. Cetoacidose diabética. Ertugliflozina aumenta o risco de infeções fúngicas genitais. A incidência de infeções do trato urinário não apresentou uma diferença notória entre os grupos de ertugliflozina e o grupo placebo. Doentes com intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glicose galactose não devem tomar Steglatro<sup>®</sup>. **Interações medicamentosas:** Diuréticos. Insulina e secretagogos da insulina. **Efeitos indesejáveis:** Infeção fúngica vulvovaginal e outras infeções fúngicas genitais femininas. Infeções fúngicas genitais masculinas. Ocorrência rara de cetoacidose diabética. Depleção de volume. Hipoglicemia. Aumentos iniciais da creatinina média e diminuições da TFGe média em doentes tratados com ertugliflozina foram geralmente temporários durante o tratamento contínuo. Reações adversas renais (p. ex., insuficiência renal aguda, compromisso renal, insuficiência pré renal aguda). **Titular de AIM:** Merck Sharp & Dohme, B.V. **Data da Revisão do texto:** 04/2019. **Medicamento sujeito a receita médica. Medicamento não compartilhado.** Para mais informações deverá contactar o Titular da AIM ou o seu representante local, Merck Sharp & Dohme, Lda. Merck Sharp & Dohme, Lda. | [www.msd.pt](http://www.msd.pt) | Tel.: 214 465 700 | Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama, 19, Porto Salvo – 2270-192 Paço de Arcos | NIPC 500 191 360 | Copyright © 2019, Merck Sharp & Dohme Corp., uma subsidiária de Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, EUA. Todos os direitos reservados. PT-STE-00007 04/2019