

RevSALUS

Revista Científica da Rede Académica das
Ciências da Saúde da Lusofonia





Rede Académica das Ciências da Saúde da Lusofonia



<http://racslusofonia.org>

RACS, Edifício INOPOL – Campus da Escola Superior Agrária,
Quinta da Bencanta, Instituto Politécnico de Coimbra, 3045-601
Coimbra, Portugal

(+351) 239 802 350 | (+351) 915 677 972
geral@racslusofonia.org



RevSALUS

Revista Científica Internacional
da RACS

Vol. 6: Nº 1 | fevereiro 2024

DOI: <https://doi.org/10.51126/dnsp0x19>

Propriedade

Rede Académica das Ciências da
Saúde da Lusofonia – RACS

Direção

Diretor

Jorge Conde (Portugal)

Editor Chefe

Ricardo Jorge Dinis-Oliveira (Portugal)

Secretariado Editorial

Márcia Pereira (Portugal)

Conselho Editorial

Editor Chefe

Ricardo Jorge Dinis-Oliveira (Portugal)

Ciências Dentárias

Inês Caldas (Portugal)

Ciências Farmacêuticas

Carlos Wayhs (Brasil)

Ciências Médicas

Paula Oliveira (Angola)

Ciências da Nutrição

Sandra Leal (Portugal)

Enfermagem

Florinda Galinha (Portugal)

Psicologia da Saúde

Maria da Graça Vinagre (Portugal)

Tecnologias de Diagnóstico e

Terapêutica

Armando Caseiro (Portugal)

Terapia e Reabilitação

Jaime Ribeiro (Portugal)

RevSALUS

Estatuto Editorial

A *RevSALUS* da Rede Académica das Ciências da Saúde da Lusofonia - RACS é uma revista científica internacional em língua portuguesa, de acesso aberto, com a finalidade de promover a divulgação da produção científica, fortalecendo a cooperação internacional no contexto da investigação, ensino, desenvolvimento e inovação, em todas as áreas da saúde ou a elas aplicadas.

A Revista identifica-se com a missão e os objetivos da RACS, promovendo a formação e a cooperação científica na área das ciências da saúde entre instituições do ensino superior e centros de investigação de países e comunidades de língua portuguesa, no espaço lusófono internacional num contexto da investigação, desenvolvimento e inovação.

A promoção e a difusão da produção científica em ciências da saúde no espaço lusófono internacional é um dos pilares estratégicos da RACS, enquadrados nos seus fins e objetivos estatutários, contribuindo desta forma para “dinamizar e fortalecer a cooperação internacional no contexto da investigação, desenvolvimento e inovação” (Artigo 3º).

Perfil Editorial

A *RevSALUS* publica artigos de investigação originais, artigos de revisão, artigos breves (*short communications*), editoriais e artigos de opinião científica, resenhas críticas, cartas ao editor, casos clínicos, relatos de experiência, imagens em saúde e destaques biográficos da equipa editorial ou autores. Nesta linha de ação são encorajados os artigos de carácter interdisciplinar a várias áreas científicas no âmbito da saúde.

Os artigos a publicar estão sujeitos a um sistema de revisão por pares, *double-blind*, de submissão e publicação gratuitas. Após a aceitação do artigo, cabe aos autores assegurar os custos da tradução e/ou revisão linguística do mesmo.

São salvaguardados os direitos de autor dos textos publicados de acordo com as normas próprias da Revista.

Editores Associados

Audiologia

David Tomé (Portugal)

Ciências Dentárias

Júlio Souza (Portugal)

Filomena Salazar (Portugal)

Ciências Biomédicas Laboratoriais

Renato Abreu (Portugal)

Hassan Bousbaa (Portugal)

Ciências Farmacêuticas

André Valle de Bairros (Brasil)

Félix Carvalho (Portugal)

Eduardo Ekundi Valentim (Angola)

Ciências Médicas

Daimary M. Rodriguez (Moçambique)

Ciências da Nutrição

Manuela Meireles (Portugal)

Ciências da Visão

Daniela Lopes (Portugal)

Enfermagem

Luciene Muniz Braga (Brasil)

Natália Machado (Portugal)

Suely Lima dos Reis (Cabo Verde)

Fisiologia Clínica

Telmo Santos Pereira (Portugal)

Fisioterapia

Rubim Santos (Portugal)

Flávia Mazzoli da Rocha (Brasil)

Imagem Médica e Radioterapia

Ricardo Ribeiro (Portugal)

Guillermo Lopéz (Brasil)

Ortoprotesia e Podologia

Liliana Ávidos (Portugal)

Psicologia da Saúde

Ana Cláudia Bortolozzi (Brasil)

Ana Maria Galvão (Portugal)

Saúde e Ambiente

Maria Manuela Vieira da Silva (Portugal)

Terapia da Fala

Ricardo Santos (Portugal)

Terapia Ocupacional

Helena Reis (Portugal)

Vanda Pedrosa (Portugal)

Francisco Barrantes (Portugal)

Revisores

Os Revisores científicos da *RevSALUS* são personalidades, selecionadas por processo de candidatura pública interna da RACS ou por convite endereçado pelo Conselho Editorial da Revista, das distintas áreas das ciências da saúde, que reflitam a respetiva multidisciplinaridade, e de instituições de ensino superior e de centros de investigação da saúde de diferentes países e comunidades lusófonas.

Conselho Consultivo

O Conselho Consultivo tem como missão a avaliação externa da produção científica publicada pela Revista, e é constituído por individualidades de reconhecido mérito científico, oriundas das distintas áreas das ciências da saúde, evidenciando a multidisciplinaridade, de instituições de ensino superior e de centros de investigação de diferentes países e comunidades lusófonas e ainda, de outras entidades externas à RACS e à lusofonia.

Suporte

A *RevSALUS* é de livre acesso, disponível online, em suporte digital e em suporte de papel.

Política de Patrocínios e Publicidade

A *RevSALUS* poderá assumir um patrocinador e publicidade institucional dos membros associados da RACS e de entidades externas à *Rede*, de natureza comercial ou industrial, preferencialmente fora do âmbito da saúde.

RevSALUS

Ficha Técnica

RevSALUS

Revista Científica Internacional
da RACS

Periodicidade

Quadrimestral

ISSN

2184-4860

eISSN

2184-836X

Depósito legal

455790/19

Design

João Teles

Paula Cruz

Edição do Inglês

Marta Patrício

Publicação da RevSALUS na página
electrónica da RACS

<http://www.revsalus.com>

Publicação integral, em acesso
aberto, de todos os números e
artigos da revista

Endereço e contactos

RACS, Edifício INOPOL,

Campus da Escola Superior Agrária,

Instituto Politécnico de Coimbra,

Quinta da Bencanta, 3045-601

Coimbra

Telefone: (+351) 239 802 350

Telemóvel: (+351) 915 677 972

Email: geral.revsalus@racslusofonia.org

Site: <http://racslusofonia.org>

Sumário

7

A RevSALUS em 2023 e 2024: reflexões científicas, agradecimento aos seus revisores e horizontes para o futuro

12

Alterações posturais em adolescentes com erros de refração

27

Avaliação da adesão à terapêutica em doentes com Diabetes Tipo 2 e hipertensão arterial: Adesão à medicação nas doenças crónicas

41

Atividade atípica do Vírus Sincicial Respiratório durante a pandemia de COVID-19 num hospital português

50

Avaliação do endotélio corneano através de microscopia especular em participantes com edema macular diabético

62

Ingestão proteica e perda de peso em indivíduos com sobrepeso ou obesidade

81

Anticorpos biespecíficos em neoplasias hematológicas

95

Imagética motora na reabilitação do membro superior pós AVC: uma revisão narrativa

109

Imobilização da coluna em vítimas de trauma em contexto extra-hospitalar: protocolo de *scoping review*

116

Experiência de estágio em contexto de unidade de cuidados neonatais: análise segundo a metodologia SWOT

124

A Inteligência Artificial nas ciências da saúde: oportunidades, desafios e perspectivas futuras

133

Normas de publicação da RevSALUS



Editorial



Destaque Biográfico



Artigos Científicos



Caso Clínico



Artigo de Opinião



Relatos de experiência



Artigo de Revisão



Rede Académica
das Ciências da Saúde
da Lusofonia

MOTUS

Programa de Mobilidade Académica Internacional da
Rede Académica das Ciências da Saúde da Lusofonia



Promover a mobilidade internacional de estudantes, recém graduados, docentes, investigadores e funcionários não docentes/não investigadores entre instituições de ensino superior e centros de investigação, no âmbito das ciências da saúde, nos países e comunidades da Lusofonia, incentivando a difusão do conhecimento científico e cultural.

Contactos: e-mail: motus@racslusofonia.org | website: [http:// www.racslusofonia.org](http://www.racslusofonia.org)

A RevSALUS em 2023 e 2024: reflexões científicas, agradecimento aos seus revisores e horizontes para o futuro

RevSALUS in 2023 and 2024: scientific reflections, thanks to its reviewers and horizons for the future

Ricardo Jorge Dinis-Oliveira^{1,2,3,4} , Márcia Pereira⁵ , António Almeida-Dias⁶ , Jorge Conde⁷ 

¹Laboratório Associado i4HB - Instituto de Saúde e Bioeconomia, Instituto Universitário de Ciências da Saúde - CESPU, 4585-116 Gandra, Portugal.

²UCIBIO - Unidade de Biociências Moleculares Aplicadas, Laboratório de Investigação em Toxicologia Translacional, Instituto Universitário de Ciências da Saúde (1H-TOXRUN, IUCS-CESPU), 4585-116 Gandra, Portugal.

³Departamento de Ciências da Saúde Pública e Forenses e Educação Médica, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal.

⁴FOREN - Forensic Science Experts, Dr. Mário Moutinho Avenue, no. 33-A, 1400-136 Lisboa, Portugal.

⁵Rede Académica das Ciências da Saúde da Lusofonia - RACS, Coimbra, Portugal.

⁶Cooperativa de Ensino Superior Politécnico e Universitário - CESPU, Gandra, Paredes, Portugal.

⁷Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra - Instituto Politécnico de Coimbra - IPC, Coimbra, Portugal.

Recebido/Received: 31-01-2024; Revisto/Revised: 19-02-2024; Aceite/Accepted: 21-02-2024

Resumo

No início do ano de 2024, fazemos o balanço do percurso científico da *RevSALUS* – Revista Científica Internacional da Rede Académica das Ciências da Saúde da Lusofonia, prestamos o nosso agradecimento a todos quantos tiveram um papel fundamental para mais um ano de sucesso da revista, e perspetivamos as metas que pretendemos alcançar. À semelhança do ano anterior, em 2023 a *RevSALUS* publicou três números regulares, além de dois números suplementares, traduzindo-se num total de 22 artigos e 236 resumos das diversas áreas das ciências da vida e da saúde. Ao longo do ano de 2023, a *RevSALUS* recebeu através da sua plataforma de gestão editorial um total de 40 artigos, dos quais 14 foram aceites para publicação. Com o crescente reconhecimento científico da *RevSALUS* no espaço internacional, em particular, da Lusofonia, continuamos o caminho para alcançar a indexação às mais prestigiadas bases das ciências da saúde e da vida. A trajetória até aqui tem sido marcada pelo compromisso inabalável com a excelência científica, e continuaremos a contemplar a promoção do conhecimento numa base de integridade científica.

Abstract

At the beginning of 2024, we take stock of the scientific progress of *RevSALUS* – RACS' International Scientific Journal (Lusophone Academic Network of Health Sciences) we thank all those who have played a key role in another successful year for the journal, and we look ahead to the goals we want to achieve. As in the previous year, in 2023, *RevSALUS* published three regular issues, as well as two supplementary issues, resulting in a total of 22 articles and 236 abstracts from the various areas of life and health sciences. Throughout 2023, *RevSALUS* received a total of 40 articles through its editorial management platform, 14 of which were accepted for publication. With the growing scientific recognition of *RevSALUS* in the international arena, particularly in Lusophony, we are continuing the path to achieving indexing in the most prestigious databases in the health and life sciences. The journey so far has been marked by an unwavering commitment to scientific excellence, and we will continue to promote knowledge based on scientific integrity.

O volume de submissões rececionadas pela *RevSALUS* – Revista Científica Internacional da RACS ao longo do ano de 2023 evidenciou uma tendência crescente. Dos 40 artigos rececionados, a revista teve duas submissões de Angola, quatro submissões do Brasil e 34 submissões de Portugal. Esta realidade resultou na publicação, em 2023, de três números regulares, apoiada em dois números suplementares. A taxa de rejeição (27,5%) de artigos que se verificou em 2023 é o resultado do rigor no escrutínio científico debruçado às submissões.

A tarefa de decidir quais os trabalhos com mérito científico para publicação é um processo complexo. Neste âmbito, a colaboração dos especialistas, investigadores, académicos

The volume of submissions received by *RevSALUS* – RACS' International Scientific Journal throughout 2023 showed an upward trend. Of the 40 articles received, the journal received two submissions from Angola, four from Brazil, and 34 from Portugal. This resulted in the publication of three regular issues in 2023, supported by two supplementary issues. The rejection rate (27.5%) of articles in 2023 results from the rigorous scientific scrutiny of submissions.

The task of deciding which papers have scientific merit for publication is a complex process. In this respect, the collaboration of the specialists, researchers, academics, and other professionals whom we asked to evaluate the papers proposed for publication was fundamental. We would therefore like to express our sincere gratitude for their valuable commitment to reviewing the



e outros profissionais a quem solicitámos a avaliação dos trabalhos propostos para publicação foi fundamental. Gostaríamos por isso de expressar nossa sincera gratidão pelo valioso comprometimento à revisão dos artigos submetidos à nossa revista. O papel crucial que desempenham no processo de avaliação não passa despercebido, e é com imensa apreciação que reconhecemos o tempo e esforço investidos para garantir a qualidade e rigor científico dos trabalhos. Compreendemos que a revisão por pares exige um considerável investimento de tempo e energia, muitas vezes sem a devida visibilidade.

O ano de 2023 continuou a marcar de forma evidente a trajetória de crescimento e reconhecimento da *RevSALUS* enquanto revista científica internacional da Lusofonia, nomeadamente:

- I. Cumpriu a periodicidade com a publicação de três números regulares bilingues português-inglês, em formato *online*;
- II. Traduziu integralmente o conteúdo da plataforma para inglês;
- III. Passou a estar integrada no Diretório da Latindex - *Sistema Regional de Información en línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal*, e na coleção SciELO Portugal (esta última está ainda em fase de implementação).

A realização da 5ª Reunião Internacional da RACS na cidade do Mindelo, Cabo Verde, em maio de 2023, destacou-se pelo regresso das reuniões internacionais à modalidade presencial, e pela apresentação de 117 resumos nas diversas áreas das ciências da saúde, que integraram o Suplemento Nº 5 da *RevSALUS*, publicado em junho de 2023, em formato *online*.

Em 2023 a RACS organizou, pela primeira vez, as Jornadas Científicas da Saúde da Lusofonia, abreviadamente designadas Jornadas LusoSaúde. Este evento realizou-se em formato *online*, no dia 10 de novembro de 2023, e o seu sucesso foi notório, com a apresentação de 117 trabalhos científicos (50 comunicações orais e 60 posters, de 15 áreas da saúde), que que integraram o Suplemento Nº 6 da *RevSALUS*.

Face ao exponencial crescimento da *RevSALUS*, a Direção da RACS entendeu também ser o momento ideal para constituir o Conselho Consultivo desta revista científica internacional. Assim, foram nomeados 10 (dez) membros para o Conselho Consultivo:

- Assunção Patto, Universidade da Beira Interior (Portugal);
- Diara Rocha, Universidade do Mindelo (Cabo Verde);
- Fernando Zikan, Faculdade de Fisioterapia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (Brasil);
- Jahit Sacarlal, Faculdade de Medicina da Universidade Eduardo Mondlane (Moçambique);
- Kayla Palma, Departamento de Terapia Ocupacional da Universidade Federal de Santa Maria (Brasil);
- Luís Braz, Escola Superior de Saúde da Universidade do Algarve (Portugal);
- Marcília Fernandes, Bastonária da Ordem dos Farmacêuticos de Cabo Verde;
- Manuel Azancot de Menezes, Universidade de Díli (Timor-Leste);

articles submitted to our journal. The crucial role they play in the evaluation process does not go unnoticed, and it is with immense appreciation that we acknowledge the time and effort invested in guaranteeing the quality and scientific rigor of the papers. We understand that peer review requires a considerable investment of time and energy, often without proper visibility.

The year 2023 continued to clearly mark the growth and recognition of *RevSALUS* as an international scientific journal for Lusophone countries:

- I. Fulfilled its periodicity with the publication of three regular bilingual Portuguese-English issues in online format;
- II. Fully translated the platform's content into English;
- III. It is now included in the Latindex Directory - *Sistema Regional de Información en línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal*, and in the SciELO Portugal collection (the latter is still being implemented).

The 5th RACS International Meeting, held in Mindelo, Cape Verde, in May 2023, was notable for the return to face-to-face international meetings and for the presentation of 117 abstracts in the various areas of the health sciences, which were included in Supplement No. 5 of *RevSALUS*, published in June 2023 in an online format.

In 2023, RACS organized, for the first time, the Lusophone Health Scientific Conference, abbreviated to LusoSaúde. This event was held online on November 10, 2023, and was a notable success, with the presentation of 117 scientific papers (50 oral communications and 60 posters from 15 areas of health), which were included in Supplement No. 6 of *RevSALUS*.

Given the exponential growth of *RevSALUS*, the RACS Board also felt that it was the ideal time to set up the Advisory Board of this international scientific journal. Thus, ten members were appointed to the Advisory Board:

- Assunção Patto, University of Beira Interior (Portugal);
- Diara Rocha, University of Mindelo (Cape Verde);
- Fernando Zikan, Faculty of Physiotherapy, Federal University of Rio de Janeiro (Brazil);
- Jahit Sacarlal, Faculty of Medicine, Eduardo Mondlane University (Mozambique);
- Kayla Palma, Department of Occupational Therapy, Federal University of Santa Maria (Brazil);
- Luís Braz, University of Algarve School of Health (Portugal);
- Marcília Fernandes, President of the Cape Verdean Order of Pharmacists;
- Manuel Azancot de Menezes, University of Díli (East Timor);
- Miguel Bettencourt Mateus, Faculty of Medicine, Agostinho Neto University (Angola);
- Óscar Ribeiro, University of Aveiro (Portugal).

In this final note, we would like to highlight the growing need for the journal to attract the interest of authors and reviewers from different Portuguese-speaking countries and territories. We, therefore, call for the submission of high-quality scientific papers and the registration of new reviewers on the platform so that we

- Miguel Bettencourt Mateus, Faculdade de Medicina da Universidade Agostinho Neto (Angola);
- Óscar Ribeiro, Universidade de Aveiro (Portugal).


Nesta nota final gostaríamos de destacar a necessidade crescente da revista para captar o interesse de autores e revisores provenientes dos diversos países e territórios lusófonos. Assim, apelamos à submissão de trabalhos científicos de enorme qualidade, e à inscrição de novos revisores na plataforma, para que possamos diminuir os tempos de decisão das submissões. A inscrição pode ser feita rapidamente nesta [página](#).

A nossa visão para o futuro será moldada por um comprometimento contínuo com a inovação e a qualidade editorial. Planeamos expandir a diversidade de temas científicos que cobrimos e a interdisciplinaridade continuará a ser uma característica distintiva da nossa revista, refletindo a amplitude e a profundidade do cenário científico contemporâneo. A internacionalização da nossa revista será um foco essencial, permitindo que as descobertas e contribuições dos cientistas da Lusofonia cheguem a todas as suas instituições académicas e científicas na área das ciências da saúde e da vida. A integridade e a ética na pesquisa continuarão a ser prioridades fundamentais, assegurando a confiança dos autores, revisores e leitores.


Deixamos por último um sincero agradecimento do Conselho Editorial da *RevSALUS*, aos revisores e aos autores que viram na *RevSALUS* a plataforma para a disseminação do conhecimento científico.


A seguinte lista enumera os revisores que, ao longo do ano de 2023, procederam à avaliação de artigos e a estes muito queremos penhoradamente agradecer.


Revisores com 5 revisões concluídas:

Pedro Lucas, Escola Superior de Enfermagem de Lisboa (Portugal) 


Revisores com 4 revisões concluídas:

Áurea Madureira-Carvalho, Instituto Universitário de Ciências da Saúde (IUCS – CESPU), Gandra (Portugal) 

Isabel Monteiro, Instituto Universitário de Ciências da Saúde (IUCS – CESPU), Gandra (Portugal) 


Paula Soares, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa (Portugal) 

Revisores com 3 revisões concluídas:

Maria da Lapa Rosado, Escola Superior de Saúde do Alcoitão, Alcabideche (Portugal) 

Patrícia Almeida, Escola Superior de Saúde do Alcoitão, Alcabideche (Portugal) 

Revisores com 2 revisões concluídas:

Alfeu Zanotto Filho, Universidade Federal de Santa Catarina (Brasil) 

Amadeu Borges Ferro, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa (Portugal) 

Ana Isabel Vieira, Escola Superior de Saúde do Alcoitão,


can reduce the time it takes to decide on submissions. You can register quickly on this page.

A continued commitment to innovation and editorial quality will shape our vision for the future. We plan to expand the diversity of scientific topics we cover, and interdisciplinarity will continue to be a distinctive feature of our journal, reflecting the breadth and depth of the contemporary scientific landscape. The internationalization of our journal will be a key focus, allowing the discoveries and contributions of Lusophone scientists to reach all their academic and scientific institutions in the area of health and life sciences. Integrity and ethics in research will remain key priorities, ensuring the trust of authors, reviewers, and readers.


Finally, we would like to thank the *RevSALUS* Editorial Board, the reviewers, and the authors who have seen *RevSALUS* as a platform for disseminating scientific knowledge.


The following list has the reviewers who, throughout the year 2023, have evaluated articles, and we very much want to thank them.


Reviewers with five completed evaluations:

Pedro Lucas, Escola Superior de Enfermagem de Lisboa (Portugal) 


Reviewers with four completed evaluations:

Áurea Madureira-Carvalho, Instituto Universitário de Ciências da Saúde (IUCS – CESPU), Gandra (Portugal) 

Isabel Monteiro, Instituto Universitário de Ciências da Saúde (IUCS – CESPU), Gandra (Portugal) 


Paula Soares, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa (Portugal) 

Reviewers with three completed evaluations

Maria da Lapa Rosado, Escola Superior de Saúde do Alcoitão, Alcabideche (Portugal) 


Patrícia Almeida, Escola Superior de Saúde do Alcoitão, Alcabideche (Portugal) 


Reviewers with two completed evaluations:


Alfeu Zanotto Filho, Universidade Federal de Santa Catarina (Brasil) 


Amadeu Borges Ferro, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa (Portugal) 

Ana Isabel Vieira, Escola Superior de Saúde do Alcoitão, Alcabideche (Portugal) 

Ana Mano Azul, Instituto Universitário Egas Moniz, Setúbal (Portugal) 


Ana Maria Galvão, Instituto Politécnico de Bragança (Portugal) 


Ana Norton, Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto (Portugal) 


Andreia Lima, Escola Superior de Saúde de Viana do Castelo (Portugal) 


António Duarte, Escola Superior de Saúde de Beja (Portugal)


Francisco Sampaio, Escola Superior de Enfermagem do

Alcabideche (Portugal) 


Ana Mano Azul, Instituto Universitário Egas Moniz, Setúbal (Portugal) 


Ana Maria Galvão, Instituto Politécnico de Bragança (Portugal) 


Ana Norton, Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto (Portugal) 


Andreia Lima, Escola Superior de Saúde de Viana do Castelo (Portugal) 


António Duarte, Escola Superior de Saúde de Beja (Portugal)


Francisco Sampaio, Escola Superior de Enfermagem do Porto (Portugal) 


Inês Pádua, Instituto Universitário de Ciências da Saúde (IUCS – CESPU), Gandra (Portugal) 


Inês Tello Rodrigues, Escola Superior de Saúde do Alcoitão, Alcabideche (Portugal) 


Joana Isabel Soares, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra (Portugal) 


João Longo, Escola Superior de Saúde Ribeiro Sanches, Lisboa (Portugal) 


Liliana Teixeira, Escola Superior de Saúde de Leiria (Portugal) 


Maria Madalena Nunes, Escola Superior de Saúde de Viseu (Portugal) 


Maria Manuela Amorim, Escola de Saúde do Politécnico do Porto (Portugal) 


Marisa Alves, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (Portugal) 

Renato Ferreira da Silva, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto (Portugal) 


Ricardo Loureiro, Escola Superior de Enfermagem de Coimbra (Portugal) 


Rui Macedo, Escola Superior de Saúde do Porto (Portugal) 


Teresa Tomás, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa (Portugal) 


Vasco de Oliveira, Escola Superior de Saúde do Porto (Portugal) 


Revisores com 1 revisão concluída:


Alexandra Tereso, Escola Superior de Enfermagem de Lisboa (Portugal) 


Ângelo Jesus, Escola Superior de Saúde do Porto (Portugal) 

Augusto Gil Pascoal, Faculdade de Motricidade Humana da Universidade de Lisboa (Portugal) 

Carlos Wayhs, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Brasil) 

Catarina Jota Baptista, Centro de Investigação e de Tecnologias Agro-Ambientais e Biológicas da Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro (Portugal) 

Celeste Antão, Escola Superior de Saúde de Bragança (Portugal) 

Cristina Barroso, Escola Superior de Enfermagem do Porto (Portugal) 

Porto (Portugal) 

Inês Pádua, Instituto Universitário de Ciências da Saúde (IUCS – CESPU), Gandra (Portugal) 

Inês Tello Rodrigues, Escola Superior de Saúde do Alcoitão, Alcabideche (Portugal) 

Joana Isabel Soares, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra (Portugal) 

João Longo, Escola Superior de Saúde Ribeiro Sanches, Lisboa (Portugal) 

Liliana Teixeira, Escola Superior de Saúde de Leiria (Portugal) 

Maria Madalena Nunes, Escola Superior de Saúde de Viseu (Portugal) 

Maria Manuela Amorim, Escola de Saúde do Politécnico do Porto (Portugal) 

Marisa Alves, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (Portugal) 

Renato Ferreira da Silva, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto (Portugal) 

Ricardo Loureiro, Escola Superior de Enfermagem de Coimbra (Portugal) 

Rui Macedo, Escola Superior de Saúde do Porto (Portugal) 

Teresa Tomás, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa (Portugal) 

Vasco de Oliveira, Escola Superior de Saúde do Porto (Portugal) 

Reviewers with a completed evaluation:

Alexandra Tereso, Escola Superior de Enfermagem de Lisboa (Portugal) 

Ângelo Jesus, Escola Superior de Saúde do Porto (Portugal) 

Augusto Gil Pascoal, Faculdade de Motricidade Humana da Universidade de Lisboa (Portugal) 

Carlos Wayhs, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Brasil) 

Catarina Jota Baptista, Centro de Investigação e de Tecnologias Agro-Ambientais e Biológicas da Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro (Portugal) 

Celeste Antão, Escola Superior de Saúde de Bragança (Portugal) 

Cristina Barroso, Escola Superior de Enfermagem do Porto (Portugal) 

Dália Nogueira, Escola Superior de Saúde do Alcoitão, Alcabideche (Portugal) 

Daniela Philippsen Goelzer, Universidade Feevale (Brasil) 

Isabel Ferreira, Escola Superior de Saúde do Alcoitão, Alcabideche (Portugal) 

Margarida Serrano, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra (Portugal)

Maria Alice Curado, Escola Superior de Enfermagem de Lisboa (Portugal) 


Maria António Castro, Escola Superior de Saúde de Leiria (Portugal) 


Dália Nogueira, Escola Superior de Saúde do Alcoitão, Alcabideche (Portugal) 


Daniela Philippsen Goelzer, Universidade Feevale (Brasil) 


Isabel Ferreira, Escola Superior de Saúde do Alcoitão, Alcabideche (Portugal) 


Margarida Serrano, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra (Portugal)


Maria Alice Curado, Escola Superior de Enfermagem de Lisboa (Portugal) 


Maria António Castro, Escola Superior de Saúde de Leiria (Portugal) 


Maria de Lurdes Pereira, Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto (Portugal) 

Maria João Barata, Centro Hospitalar de Lisboa Central (Portugal) 


Mário Canastro, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa (Portugal) 


Marlene Rosa, Escola Superior de Saúde de Leiria (Portugal) 


Patrícia Silva-Pereira, Escola Superior de Enfermagem de Lisboa (Portugal) 


Paulo Jorge Palma, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra (Portugal) 


Raquel Carvalho, Escola Superior de Saúde de Vale do Sousa, Gandra (Portugal) 


Tatiana Marques, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra (Portugal) 


Maria de Lurdes Pereira, Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto (Portugal) 

Maria João Barata, Centro Hospitalar de Lisboa Central (Portugal) 

Mário Canastro, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa (Portugal) 

Marlene Rosa, Escola Superior de Saúde de Leiria (Portugal) 

Patrícia Silva-Pereira, Escola Superior de Enfermagem de Lisboa (Portugal) 





Paulo Jorge Palma, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra (Portugal) 

Raquel Carvalho, Escola Superior de Saúde de Vale do Sousa, Gandra (Portugal) 

Tatiana Marques, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra (Portugal) 

Alterações posturais em adolescentes com erros de refração

Postural changes in adolescents with refractive errors

Ana Francisca Carreira¹ , Beatriz Pereira¹ , Margarida Rodrigues¹ , Maria Borges¹ , Sara Silva¹ , Cristina dos Santos de Sá¹ 

¹Escola Superior de Saúde do Alcoitão, Lisboa, Portugal

*Autor correspondente/Corresponding author: cristina.s.sa@essa.scml.pt

Recebido/Received: 11-07-2023; Revisto/Revised: 08-02-2024; Aceite/Accepted: 09-02-2024

Resumo

Introdução: O uso de ecrãs está cada vez mais presente na vida dos adolescentes, podendo ocasionar aumento dos erros de refração (ER) e consequentemente possíveis alterações posturais. **Objetivos:** Identificar alterações posturais em adolescentes com erros de refração; investigar a relação entre tempo de ecrãs, atividade física (AF) e estilo de vida, com ER e postura, e comparar diferenças posturais entre sexos e o nível de AF. **Material e Métodos:** Estudo descritivo, correlacional de carácter transversal. Participaram 12 adolescentes entre 12 e 18 anos de idade de ambos os sexos, submetidos a avaliação postural pelo protocolo SAPO. Foi executada análise descritiva para a caracterização da amostra. Teste *t*student para comparar as alterações posturais entre os sexos e o nível de AF e coeficiente de correlação de Spearman para verificar a relação entre tempo de ecrã, AF, estilo de vida, ER e as alterações posturais. **Resultados:** Foram identificadas alterações posturais nos diferentes ER. A diferença entre os sexos ocorre apenas no ângulo Q do joelho (sexo feminino apresenta valgismo mais acentuado), há correlações significativas entre o alinhamento horizontal da cabeça e tempo de uso de outros ecrãs à exceção do telemóvel. **Conclusão:** Foi identificada alterações posturais da cabeça, elevação dos acrômios, elevação e anteversão da pelve, inclinação do tronco e desalinhamento dos joelhos nos míopes. Valgismo dos joelhos mais presente no sexo feminino, e relação entre o desalinhamento horizontal da cabeça e tempo de uso de ecrãs.

Palavras-chave: Alterações posturais, adolescentes, erros de refração, correção visual, tecnologia.

Abstract

Introduction: The use of screens is increasingly present in the lives of adolescents, potentially leading to an increase in refractive errors (RE) and consequently, possible postural alterations. **Objectives:** To identify postural alterations in adolescents with refractive errors; investigate the relationship between screen time, physical activity (PA), and lifestyle with RE and posture; and compare postural differences between genders and levels of PA. **Materials and Methods:** A descriptive, cross-sectional correlational study was conducted. Twelve adolescents aged 12 to 18 of both genders participated, undergoing postural evaluation using the SAPO protocol. Descriptive analysis was performed for sample characterization. The *t*student test was employed to compare postural alterations between genders and PA levels, and the Spearman correlation coefficient was used to assess the relationship between screen time, PA, lifestyle, RE, and postural alterations. **Results:** Postural alterations were identified in different RE. Gender differences were observed only in the Q angle of the knee (females exhibited more pronounced valgus), and significant correlations were found between the horizontal alignment of the head and screen time for other devices, except the mobile phone. **Conclusion:** Postural alterations were identified in the head, elevation of the acromion, pelvic elevation and anteversion, trunk inclination, and knee misalignment in individuals with RE. Valgus of the knees was more prevalent in females, and a relationship was observed between the horizontal misalignment of the head and screen time

Keywords: Postural changes, adolescents, refractive errors, visual correction, technology.

1. INTRODUÇÃO

Os erros de refração (ER) são a causa mais comum de deficiência visual em adolescentes em todo o mundo (Hashemi *et al.*, 2018) e podem ser classificados em miopia, hipermetropia e astigmatismo (Williams *et al.*, 2015). Em Portugal, um estudo da prevalência de condições de

1. INTRODUCTION

Refractive errors (RE) constitute the most common cause of visual impairment among adolescents worldwide (Hashemi *et al.*, 2018) and can be classified into myopia, hyperopia, and astigmatism (Williams *et al.*, 2015). In Portugal, a prevalence study of refractive conditions in the general population, conducted in the northern region of the country in 2009, concluded that myopia is prevalent, with a rate of 33.5% in



refração na população em geral, na região norte do país, realizado em 2009, concluiu que a miopia é prevalente, no sexo masculino em 33,5% e no feminino 28,3%; a hipermetropia prevalece, no sexo masculino em 19,2% e no feminino 23,4% e, o astigmatismo em 47,3% no sexo masculino e em 48,3% no feminino. Nas últimas décadas, tem-se observado aumento da prevalência da miopia, de tal forma que, atualmente, cerca de 25% dos indivíduos das populações caucasianas são míopes, sendo ainda maior nos grupos mais jovens (Queirós *et al.*, 2009). Além disso estudos recentes e relatórios da Organização Mundial de Saúde (OMS) indicam que os ER são a primeira causa de deficiência visual e a segunda causa de perda visual em todo o mundo (Hashemi *et al.*, 2018). Segundo Gurpinar *et al.* (2020) e Dusing e Harbourne (2010), o controle postural consiste no alinhamento das estruturas do corpo, no equilíbrio destes em relação ao espaço, bem como na coordenação das estratégias posturais, de modo a manter o centro de gravidade dentro da base de sustentação, perante distúrbios de equilíbrio. De acordo com Jayakaran *et al.* (2021), para um controle postural eficaz é essencial que a informação do ambiente e da pessoa em relação a este seja recebida através da interação entre os três sistemas sensoriais: somatossensorial, vestibular e visual. Caso um destes sistemas não funcione corretamente, põe em causa a postura corporal (Carini *et al.*, 2017). Esta consiste na posição do corpo no espaço e objetiva manter o corpo em equilíbrio perante forças externas, nomeadamente a gravidade, tanto em condições estáticas, como dinâmicas, através de mecanismos neurofisiológicos (Carini *et al.*, 2017). Os mesmos autores descrevem ainda a postura como uma posição ótima de equilíbrio, com máxima estabilidade, mínimo consumo de energia e mínimo stress nas estruturas anatómicas, evitando lesão ou deformação progressiva destas. De acordo com Carini *et al.* (2017), em condições não patológicas, esta posição é assumida de forma automática e inconsciente. A função postural é completamente desenvolvida aos 11 anos e permanece estável até aos 65 anos. Para além disso, a evidência mais recente tem reforçado, em particular, a importância do sistema visual no controle postural das crianças (Carini *et al.*, 2017), e que a informação visual sozinha é um estímulo suficiente para o ajuste postural (Arcanjo *et al.*, 2005). Estes autores afirmam igualmente que a visão, juntamente com outros mecanismos de equilíbrio, é uma importante fonte de informação para o controle da postura, influenciando diretamente o posicionamento da cabeça, a musculatura cervical e o equilíbrio do corpo, devendo, portanto, ser levada em consideração na reabilitação, já que um distúrbio da visão gera uma resposta postural, o que nos leva a analisar a visão como responsável por alterações no sistema postural. Alguns resultados obtidos por Arcanjo *et al.* (2005) sugerem ainda que existe, efetivamente, relação entre as alterações posturais e as visuais. Destacando-se a relação entre o não alinhamento da cabeça (ou seja, lateralização e/ou rotação). A inclinação da cabeça para o lado de melhor acuidade visual, a presença de projeção anterior da cabeça nos indivíduos míopes, a ocorrência significativa de assimetrias corporais nos indivíduos com postura incorreta da cabeça e a presença de escolioses. Tendo igualmente De Pádua *et al.* (2018) chegado à conclusão de que os ER influenciam o alinhamento postural das crianças, na medida em que provocam anteriorização

males and 28.3% in females; hyperopia prevails, with rates of 19.2% in males and 23.4% in females; and astigmatism is present in 47.3% of males and 48.3% of females. In recent decades, there has been an observed increase in the prevalence of myopia, with approximately 25% of individuals in Caucasian populations currently being myopic, a prevalence that is even higher among younger age groups (Queirós *et al.*, 2009). Furthermore, recent studies and reports from the World Health Organization (WHO) indicate that RE is the leading cause of visual impairment and the second leading cause of visual loss worldwide (Hashemi *et al.*, 2018). According to Gurpinar *et al.* (2020) and Dusing and Harbourne (2010), postural control involves the alignment of body structures, their movement in relation to space, and the coordination of postural strategies to maintain the centre of gravity within the base of support in the face of balance disturbances. Jayakaran *et al.* (2021) emphasize that effective postural control relies on the integration of information from the environment and the person's relationship to it through the interaction of three sensory systems: somatosensory, vestibular, and visual. In the event of malfunction in any of these systems, body posture is jeopardized (Carini *et al.*, 2017).

Body posture, as described by Carini *et al.* (2017), refers to the body's position in space, aiming to maintain balance against external forces, notably gravity, in both static and dynamic conditions, through neurophysiological mechanisms. The authors further depict posture as an optimal position of balance, characterized by maximum stability, minimal energy consumption, and minimal stress on anatomical structures, thereby preventing injury or progressive deformation. In non-pathological conditions, this position is assumed automatically and unconsciously (Carini *et al.*, 2017)

Postural function is fully developed by the age of 11 and remains stable until the age of 65. Additionally, recent evidence has emphasized the crucial role of the visual system in the postural control of children (Carini *et al.*, 2017). It has been suggested that visual information alone is a sufficient stimulus for postural adjustments (Arcanjo *et al.*, 2005). These authors also assert that vision, along with other balance mechanisms, serves as a vital source of information for postural control, directly influencing head positioning, cervical musculature, and overall body balance. Therefore, vision should be taken into consideration in rehabilitation, as a visual disturbance can induce a postural response, implying that vision plays a role in alterations to the postural system.

Results obtained by Arcanjo *et al.* (2005) further suggest a clear relationship between visual and postural alterations, with a notable association between head misalignment (i.e., lateralization and/or rotation), head tilt towards the side with better visual acuity, anterior head projection in myopic individuals, significant occurrence of bodily asymmetries in individuals with incorrect head posture, and the presence of scoliosis. De Pádua *et al.* (2018) have also concluded that refractive errors influence the postural alignment of children, leading to anterior head projection, shoulder asymmetry, lateral deviation of the spine, dorsal kyphosis, lumbar lordosis, and knee valgus.

Postural alterations are associated with a wide range

da cabeça, assimetria entre os ombros, desvio lateral da coluna, cifose dorsal, lordose lombar e valgismo dos joelhos. As alterações posturais estão associadas a grande número de distúrbios, incluindo síndromes de dor (Rys & Konz, 1994), distúrbios musculoesqueléticos generalizados ou regionais (Emami *et al.*, 2007) e disfunções respiratórias (Lennon *et al.*, 1994). De facto, muitos desvios posturais têm origem na infância e adolescência (Batistão *et al.*, 2016). De acordo com dados recentes, 34-50% das crianças e adolescentes apresentam diferentes graus de postura incorreta (Rusek *et al.*, 2021), e vários estudos afirmam que os desvios posturais comuns encontrados em pelo menos 50% das crianças e adolescentes incluem: má formação do arco longitudinal do pé, hiperextensão e valgo do joelho, rotação medial da anca, anteversão da pélvis, inclinação pélvica, protrusão abdominal, hiperlordose lombar, omoplatas aladas, ombros salientes, hipercifose torácica e elevação do ombro (Batistão *et al.*, 2016). Nos países ocidentais, a maioria dos alunos do ensino básico e secundário, tem um certo grau de postura incorreta, e apenas 18% a 50% das crianças e adolescentes têm uma postura corporal correta (Kratenová *et al.*, 2007; Posluszny *et al.*, 2011). Neste estudo, também se pode verificar que os alunos com idade superior a 10 anos apresentam problemas de postura corporal mais graves do que os alunos com idade inferior a 10 anos. A razão para a tendência crescente da taxa de alterações posturais com o aumento da idade, pode estar relacionada com o aumento da secreção hormonal e com as mudanças significativas do desenvolvimento físico e do estado mental na adolescência. Além disso, com o rápido crescimento dos adolescentes na puberdade, a sua condição biomecânica pode mudar durante esse período

Dada a crescente utilização da tecnologia, é inevitável questionar a interferência tecnológica no desenvolvimento infantil, nomeadamente o impacto sobre a postura de um jovem que dispensa longos períodos do dia a utilizar este tipo de aparelhos (Taborda, 2019). Atualmente, os jovens tendem a passar a maior parte dos seus dias sentados enquanto realizam atividades sedentárias, tanto no período de aulas como o tempo passado em casa nos dispositivos eletrónicos (Schwertner *et al.*, 2022) e sabe-se que a utilização destes dispositivos e o tempo passado em frente a ecrãs mostra ter influência nas alterações posturais. Ao adotar posições inadequadas para essas atividades, alguns hábitos posturais, como inclinar a cabeça e/ou o tronco para frente, sobrecarregam os músculos dessas regiões e outras estruturas da coluna vertebral. Além disso, na posição de sentado os membros inferiores permanecem fletidos, o que promove redução na flexibilidade dos músculos da coxa, quadríceps e extensão da região lombar, provocando compensações noutras regiões (Schwertner *et al.*, 2022). Concomitante ao gradativo aumento do uso desses aparelhos, as preocupações com distúrbios musculoesqueléticos relacionados com a sua intensa utilização, cresceram igualmente (Namwongsa *et al.*, 2018).

Os resultados da revisão de Eitivipart *et al.*, (2018) sugerem que a utilização de telemóveis pode induzir sintomas musculoesqueléticos na cervical, pois durante a utilização destes, a atividade muscular do trapézio superior, dos extensores da cervical e coluna está aumentada. Além disso, muitos estudos concluíram que o ângulo de flexão do pescoço, o ângulo de inclinação da cabeça e a deslocação anterior da cabeça estavam aumentados durante a utilização de telemóveis e

of disorders, including pain syndromes (Rys & Konz, 1994), generalized or regional musculoskeletal disorders (Emami *et al.*, 2007), and respiratory dysfunctions (Lennon *et al.*, 1994). Indeed, many postural deviations originate in childhood and adolescence (Batistão *et al.*, 2016). Recent data indicates that 34-50% of children and adolescents exhibit varying degrees of incorrect posture (Rusek *et al.*, 2021). Several studies affirm that common postural deviations found in at least 50% of children and adolescents include malformation of the longitudinal arch of the foot, knee hyperextension and valgus, medial hip rotation, pelvic anteversion, pelvic tilt, abdominal protrusion, lumbar hyperlordosis, winged scapulae, protruding shoulders, thoracic hyperkyphosis, and shoulder elevation (Batistão *et al.*, 2016).

In Western countries, the majority of primary and secondary school students have some degree of incorrect posture, with only 18% to 50% of children and adolescents maintaining correct body posture (Kratenová *et al.*, 2007; Posluszny *et al.*, 2011). This study also reveals that students aged over 10 years exhibit more severe postural problems than those under 10 years. The increasing trend in the rate of postural changes with age may be related to hormonal secretion and significant changes in physical development and mental state during adolescence. Additionally, the rapid growth of adolescents during puberty can lead to biomechanical changes during this period. Given the increasing use of technology, it is inevitable to question the technological interference in child development, particularly the impact on the posture of young individuals who spend long periods of the day using such devices (Taborda, 2019). Currently, youths tend to spend most of their days sitting while engaging in sedentary activities, both during school hours and the time spent at home on electronic devices (Schwertner *et al.*, 2022). It is known that the use of these devices and screen time has an influence on postural changes. Adopting inappropriate positions for these activities, such as tilting the head and/or torso forward, overloads the muscles in these regions and other structures of the spine. Additionally, in a seated position, the lower limbs remain flexed, leading to reduced flexibility in the thigh muscles, quadriceps, and lumbar region extension, causing compensations in other areas (Schwertner *et al.*, 2022). Concurrently with the gradual increase in the use of these devices, concerns about musculoskeletal disorders related to their intense use have also grown (Namwongsa *et al.*, 2018).

The findings from the review by Eitivipart *et al.* (2018) suggest that the use of mobile phones can induce musculoskeletal symptoms in the cervical region. During mobile phone usage, the muscle activity of the upper trapezius, cervical extensors, and spine is increased. Moreover, several studies have concluded that the neck flexion angle, head tilt angle, and anterior displacement of the head are elevated during mobile phone use, and these parameters tend to increase with the duration of usage. In addition to the influence of prolonged electronic device use on postural changes, the relationship between their usage and the progression of myopia has also been studied, revealing a positive and significant correlation (Matta *et al.*, 2008).

Thus, we considered it relevant to conduct a study with the

também aumentaram com a duração da sua utilização. Além da influência que a utilização prolongada de meios eletrônicos mostra ter nas alterações posturais, também foi estudada a relação da sua utilização com a progressão de miopia, tendo-se verificado correlação positiva e significativa (Matta et al., 2008).

Desta forma considerámos pertinente a realização de um estudo com o objetivo de identificar as possíveis alterações posturais em adolescentes que apresentam ER, bem como verificar a relação entre tempo de ecrãs, atividade física e estilo de vida com o ER e a postura, e perceber se existem diferenças a nível postural comparando os sexos, o que poderá orientar futuras ações preventivas e corretivas das alterações posturais.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1. TIPOLOGIA DE ESTUDO E PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

Este é um estudo do tipo descritivo, correlacional de carácter transversal. Foram selecionados adolescentes de acordo com os critérios de inclusão (idade entre os 12 e os 18 anos; ambos os sexos; presença de ER; assinatura do termo de consentimento pelos pais/responsáveis, assim como o consentimento verbal do participante) e exclusão (participantes que tinham algum problema congénito relacionado com a postura; não tinham assinatura dos termos de consentimento; cujos pais autorizaram a participação no estudo, mas que não quiseram participar; ou que por algum motivo interromperam a avaliação).

A autorização dos pais e/ou responsáveis legais, através da assinatura do consentimento informado, foi necessária, assim como o consentimento verbal dos participantes menores de 18 anos, para a participação no estudo e para a realização de fotografias.

Cada participante teve de preencher uma ficha de caracterização, com as seguintes informações: idade, sexo, medidas antropométricas, informações sobre o erro de refração (tipo de ER, correção por lentes, tempo de correção e tempo de diagnóstico), hábitos relacionados à prática de atividade física, uso de ecrãs.

Posteriormente, procedeu-se à avaliação postural de cada participante através do software SAPO, sendo este baseado na avaliação do participante através de quatro vistas fotográficas diferentes: anterior, posterior, lateral direita e lateral esquerda (Duarte et al., 2005). Este é um software válido, preciso na medição de ângulos e distâncias, com uma elevada fidedignidade de inter e intra-observador, podendo ser considerado uma ferramenta útil e fiável para a medição postural (Ferreira *et al.*, 2010). Para a avaliação os pontos anatómicos do protocolo utilizados foram: trágus (1); ponto médio do acrómio (2); espinha ilíaca ântero-superior (3); trocânter maior do fémur (4); linha articular do joelho (5); ponto médio da patela (6); tuberosidade da tibia (7); maléolo lateral (8); maléolo medial (9); ponto médio entre o segundo e terceiro metatarsos (10); processo espinhoso de C7 (11) e T3 (12); ângulo inferior da escápula (13); espinha ilíaca pósterio-superior (14); ponto médio da perna (15); tendão do calcâneo, entre os maléolos (16); e calcâneo (17) (Ferreira et al., 2010) (Figura 1). Assim como à avaliação postural tendo sido as seguintes variáveis analisadas: Alinhamento Horizontal da Cabeça (AHC),

aim of identifying potential postural alterations in adolescents with ER, as well as verifying the relationship between screen time, physical activity and lifestyle with ER and posture, and understanding whether There are postural differences between the sexes, which may guide future preventive and corrective actions for postural changes.

2. MATERIAL AND METHODS

2.1. STUDY TYPOLOGY AND METHODOLOGICAL PROCEDURES

This is a descriptive, cross-sectional, correlational study. Adolescents were selected based on inclusion criteria (aged between 12 and 18 years; both genders; presence of refractive errors (RE); parental/legal guardian consent as well as verbal consent from the participant) and exclusion criteria (participants with congenital posture-related issues; absence of signed consent forms; parental authorization for study participation but unwilling participants; or those who, for any reason, discontinued the assessment)

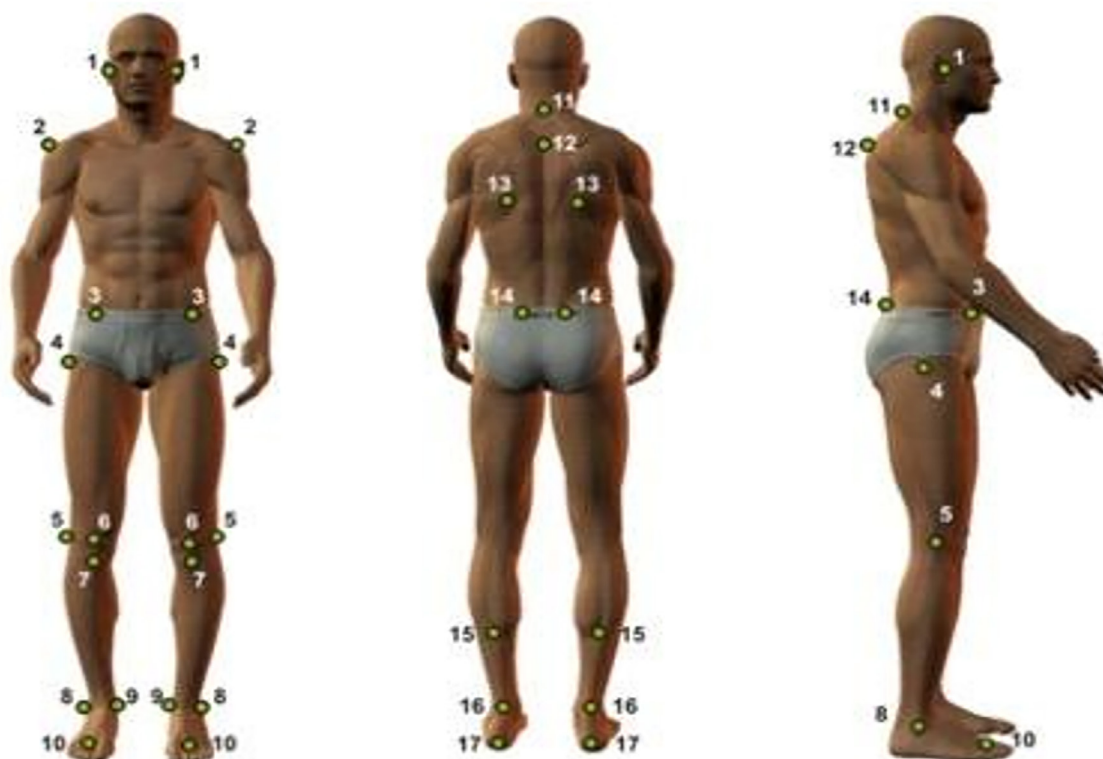
Authorization from parents and/or legal guardians, obtained through the signing of informed consent, was necessary. Verbal consent was also obtained from participants under 18 years of age for their involvement in the study and for the capture of photographs.

Each participant was required to complete a characterization form, providing the following information: age, gender, anthropometric measurements, details regarding refractive error (type of RE, correction with lenses, correction duration, and diagnostic duration), habits related to physical activity, and screen usage

Subsequently, the postural assessment of each participant was conducted using the SAPO software, which is based on the evaluation of the participant through four different photographic views: anterior, posterior, right lateral, and left lateral (Duarte et al., 2005). This software is deemed valid, precise in angle and distance measurements, with high inter- and intra-observer reliability, making it a valuable and reliable tool for postural measurement (Ferreira et al., 2010). Anatomical points from the protocol used for evaluation included: tragus (1); midpoint of the acromion (2); anterior-superior iliac spine (3); greater trochanter of the femur (4); knee joint line (5); midpoint of the patella (6); tibial tuberosity (7); lateral malleolus (8); medial malleolus (9); midpoint between the second and third metatarsals (10); C7 (11) and T3 (12) spinous processes; inferior angle of the scapula (13); posterior-superior iliac spine (14); midpoint of the leg (15); Achilles tendon, between the malleoli (16); and calcaneus (17) (Ferreira et al., 2010) (Figure 1).

Postural assessment involved analyzing the following variables: Horizontal Head Alignment (HHA), Horizontal Acromial Alignment (HAA), Horizontal Anterior-Superior Iliac Spine Alignment (HASIAS), Angle between the two acromia and the two anterior-superior iliac spines (Â_AASIS), Limb Length Discrepancy (LLD), Frontal Plane Alignment (FPA), Sagittal Plane Alignment (SPA), Q angle (Qangle), Vertical Head Alignment (VHA), Leg/Rearfoot Angle (L/R Angle), Knee Angle (K Angle), Ankle Angle (A Angle), and Horizontal Pelvic Alignment (HPA)

Alinhamento Horizontal dos Acrômios (AHA), Alinhamento Horizontal das Espinhas Ilíacas Ântero-Superiores (AHEIAS), Ângulo entre os dois acrômios e as duas espinhas ilíacas ântero-superiores (\hat{A}_{AEIAS}), Diferença de Comprimento do Membro (DCM), Alinhamento no Plano Frontal (APF), Alinhamento no Plano Sagital (APS), Ângulo Q (\hat{A}_Q), Alinhamento Vertical da Cabeça (AVC), Ângulo perna/retropé ($\hat{A}_{P/R}$), Ângulo do Joelho (\hat{A}_J), Ângulo do Tornozelo (\hat{A}_T) e Alinhamento Horizontal da Pélvis (AHP).



Figura/Figure 1: Pontos Anatômicos do Protocolo SAPO/Anatomical Landmarks of the SAPO Protocol.

2.2. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi feita análise descritiva para a caracterização da amostra, com a média e o desvio padrão para as variáveis que constavam na ficha de caracterização. Seguida da distribuição percentual (%) para cada variável analisada na postura, por sexo e por ER.

Foi aplicado o teste paramétrico *t de student* para amostras independentes para comparar ambos os grupos, de acordo com o sexo na maioria das variáveis do alinhamento postural. Dada a normalidade dos dados foi também utilizado este teste para comparar quem pratica Atividade Física e quem não pratica nas variáveis alinhamento horizontal cabeça, Alinhamento Vertical da Cabeça direita e esquerda e Ângulo entre os dois acrômios e as duas espinhas ilíacas ântero-superiores.

Usou-se a correlação não paramétrica de *Spearman* para o Tempo de diagnóstico do ER, Tempo de uso de óculos, Tempo de uso do telemóvel dia, Tempo de uso de outros ecrãs, com as variáveis ditas anteriormente. Todas as análises foram realizadas no software SPSS, versão 25.

2.2. STATICAL ANALYSIS

Descriptive analysis was performed to characterize the sample, providing mean and standard deviation for variables in the characterization form. Subsequently, the percentage distribution (%) for each postural variable was analyzed by gender and RE.

The Student's *t*-test for independent samples was applied to compare both groups according to gender for most postural alignment variables. Given the normality of the data, this test was also used to compare those who engage in physical activity and those who do not in variables such as horizontal head alignment, vertical head alignment (right and left), and angle between the two acromia and the two anterior-superior iliac spines.

Spearman's non-parametric correlation was employed to assess the correlation between refractive error diagnosis time, glasses usage time, daily mobile phone usage time, time spent on other screens, and the aforementioned postural variables.

All analyses were conducted using SPSS software, version 25.

3. RESULTADOS

O Fluxograma dos participantes no estudo, Figura 2, descreve o processo de seleção e inclusão dos participantes.

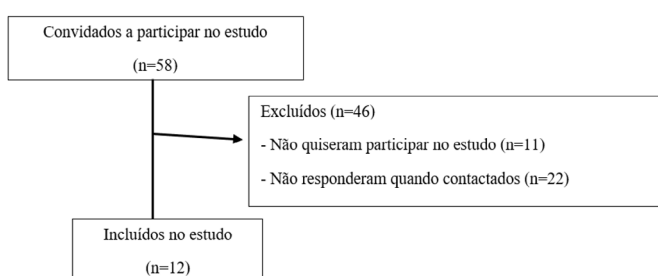
A Tabela 1 caracteriza a amostra em relação à idade, sexo, medidas antropométricas, informações sobre o erro de refração, hábitos relacionados à prática de atividade física, uso de ecrãs.

Relativamente à variável sexo, existe o mesmo número de participantes do sexo feminino e do masculino. Observamos predominância da idade dos 15 aos 18 anos, do problema visual miopia e do tempo de diagnóstico tanto dos 2 a 7 anos, como dos 8 aos 13 anos. O uso contínuo de óculos ou lentes de contacto ocorre em 75% dos participantes, sendo que a maioria apresenta tempo de evolução/degradação de visão com 2 a 7 anos, utilizando óculos ou lentes há 2 a 7 anos, assim como maior grau de correção visual ao nível do olho direito, e predominância de 3 a 4 horas no telemóvel por dia e nos restantes dispositivos, de 1 a 2 horas.

Relativamente à prática de atividade física, a maioria não pratica. Dos participantes que praticam, a frequência de prática é 2 a 3 vezes por semana, cerca de 60 a 90 minutos, e a maioria realiza há menos de 1 ano. Face ao tipo de desporto, o voleibol demonstra ser o mais prevalente. Em relação ao total de participantes, observa-se prevalência de 7 a 8 horas de sono por noite.

Nas Tabelas 2 e 3 encontram-se a frequência percentual das alterações posturais de acordo com o sexo e ER nas diferentes vistas.

Na vista anterior, as alterações posturais identificadas nos participantes com ER foram predominantemente: inclinação direita da cabeça, como esquerda, acrómio direito elevado, maior elevação da EIAS direita, inclinação esquerda do tronco, MI direito maior, varo do joelho direito e valgo do joelho esquerdo (Tabela 2). Na vista posterior, o valgismo direito do tornozelo e o valgismo esquerdo do tornozelo apresentaram maior frequência



Figura/Figure 1: Pontos Anatómicos do Protocolo SAPO/Anatomical Landmarks of the SAPO Protocol.

(Tabela 2). Na vista lateral direita, todos os participantes apresentaram tanto retificação cervical, anteversão da pélvis, como ausência de encurtamento da cadeia posterior e verificou-se maior frequência ao nível do flexo do joelho (Tabela 3).

A tabela 3 revela ainda que, na vista lateral esquerda, todos os participantes apresentaram anteversão da pélvis e que há maior predominância/predisposição para retificação da cervical, flexo do joelho e ausência de encurtamento da cadeia posterior. Quanto ao centro de gravidade, a transferência de peso para a esquerda foi mais prevalente, tendo todos demonstrado maior

3. RESULTS

The Participant Flow Diagram in Figure 2 describes the participant selection and inclusion process.

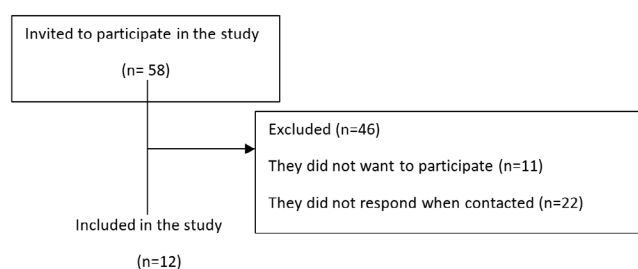
Table 1 provides a characterization of the sample in terms of age, gender, anthropometric measurements, information on refractive error, habits related to physical activity, and screen usage.

Concerning the gender variable, an equal number of male and female participants were included. The age distribution predominantly falls within the range of 15 to 18 years. There is a prevalence of myopia as the visual issue, with the diagnosis occurring both between 2 to 7 years and 8 to 13 years. Continuous use of glasses or contact lenses is reported by 75% of participants, with the majority experiencing a duration of visual impairment progression between 2 to 7 years and using corrective lenses for the same period. A higher degree of visual correction is observed in the right eye. The majority of participants report spending 3 to 4 hours per day on both mobile phones and other devices

Regarding physical activity, the majority of participants do not engage in any form of physical activity. Among those who do, the frequency ranges from 2 to 3 times per week, lasting approximately 60 to 90 minutes, with most having less than 1 year of practice. Volleyball emerges as the most prevalent sport among participants. In terms of sleep patterns, the majority report getting 7 to 8 hours of sleep per night.

Tables 2 and 3 display the percentage frequency of postural alterations according to gender and refractive error in different views

In the anterior view, postural alterations identified in participants with RE were predominantly: right head tilt, left head tilt, elevated right acromion, greater elevation of the right anterior-superior iliac spine (ASIS), left trunk tilt, increased right leg length, varus of the right knee, and valgus of the left knee (Table 2). In the posterior view, valgus of the right ankle and



valgus of the left ankle showed higher frequencies (Table 2). In the right lateral view, all participants exhibited cervical straightening, pelvic anteversion, and no shortening of the posterior chain, with a higher frequency observed at the knee flexion level (Table 3).

Table 3 further reveals that, in the left lateral view, all participants exhibited pelvic anteversion. There is a higher prevalence/predisposition for cervical straightening, knee flexion, and the absence of shortening of the posterior chain. Regarding the centre of gravity, weight transfer to the left was more prevalent, with all participants demonstrating greater

transferência de peso mais anterior no plano sagital.

Ao comparar as variáveis do alinhamento postural entre os sexos, verificam-se diferenças significativas na variável Q_E, para $p < 0,01$, tendo o sexo feminino valores maiores para o ângulo Q (Média F = 25,23, Média M=11,08), o que significa existir maior valgismo. Em relação às restantes variáveis, não houve diferenças significativas entre os sexos (Tabela 4).

Houve correlação positiva e significativa entre o alinhamento horizontal da cabeça (AHC) e o tempo de uso de outros ecrãs (Tabela 5)

O *t de student* não revelou a existência de diferenças significativas entre os dois grupos (pratica AF/não pratica AF) e as variáveis do alinhamento postural (Tabela 6).

anterior weight transfer in the sagittal plane.

When comparing postural alignment variables between genders, significant differences are observed in the Q_Left variable, at $p < 0.01$. The female gender shows higher values for the Q angle (Mean F = 25.23, Mean M = 11.08), indicating greater valgus. As for the remaining variables, there were no significant differences between genders (Table 4)

A positive and significant correlation was found between HHA and the time spent using other screens (Table 5).

The Student's t-test did not reveal significant differences between the two groups (engages in PA/does not engage in PA) and postural alignment variables (Table 6).

Tabela/Table 1: Caracterização da amostra/Sample characterization.

	%	Média/Mean (±DP/SD)
Idade (Anos)/Age (years)		15 (± 1,86)
12 a 14 anos/12 to 14 Years	41,7%	
15 a 18 anos/15 to 18 Years	58,3%	
Peso/Weight (Kg)		51,99 (± 10,35)
Altura/Height (cm)		1,64 (± 0,11)
IMC/BMC		19,21 (± 2,47)
Sexo/Sex		
Masculino/Male	50%	
Feminino/Female	50%	
Problema Visual/Visual Problem		
Miopia/Myopia	66,7%	
Hipermetropia/Hyperopia	8,3%	
Miopia e Astigmatismo/Myopia and Astigmatism	8,3%	
Hipermetropia e Astigmatismo/Hyperopia and Astigmatism	16,7%	
Tempo de Diagnóstico/Diagnosis time		
Menos de 2 anos/Less than 2 years	16,7%	
2 a 7 anos/2 to 7 years	41,7%	
8 a 13 anos/8 to 13 years	41,7%	
Tempo de Evolução/Degradação de Visão/Evolution/Degradation time		4,70 (± 3,97)
Não Tem/It does not have	16,7%	
Menos de 2 anos/Less than 2 years	25%	
2 a 7 anos/2 to 7 years	33,3%	
8 a 13 anos/8 to 13 years	25%	
Uso de óculos ou lentes/Wear glasses or lenses		
Sim/Yes	100%	
Não/No	0%	
Tempo de uso de óculos/Glasses usage time		
Menos de 2 anos/Less than 2 years	16,7%	
2 a 7 anos/2 to 7 years	50%	
8 a 13 anos/8 to 13 years	33,3%	
Grau de Correção Visual/Degree of visual correction		
Esquerdo/Left		2,10 (± 2,28)
Direito/Right		2,12 (± 2,29)
Em que situações utiliza/In what situation do you use glasses		
Estudar e em frente aos ecrãs/Studying in front of screens	25%	
Geral/sempre/General/always	75%	
Tempo de Ecrã no Telemóvel por Dia/Mobile screen time per day		

1 a 2 horas/1 to 2 hours	16,7%
3 a 4 horas/3 to 4 hours	58,3%
5 a 6 horas/5 to 6 hours	25%
Tempo de Ecrã noutros dispositivos (Serviços de Streaming/televisão/computador) por Dia/Screen time on other device (streaming services TV/computer) per day	
1 a 2 horas/1 to 2 hours	50%
3 a 4 horas/3 to 4 hours	41,7%
5 a 6 horas/5 to 6 hours	8,3%
Prática de Atividade Física Extracurricular/Practice of extracurricular physical activity	
Sim/Yes	33,3%
Não/No	66,7%
Tipo de Atividade Física/Physical activity type	
Ginásio/Gymnasium	25%
Basquetebol/Basketball	25%
Voleibol/Volleyball	50%
Há quanto tempo pratica atividade física/How long have you been practicing physical activity	
Há menos de 1 ano/less than 1 year	50%
Há 1 anos/1 year	25%
Há 2 anos/2 years	25%
Frequência da prática de atividade física/Frequency of Physical activity	
2 a 3 vezes/semana/2 to 3 times/week	75%
3 a 4 vezes/semana/3 to 4 times/week	25%
Duração da prática de atividade física/Duration of physical activity	
30 a 60 minutos/30 to 60 minutes	25%
60 a 90 minutos/60 to 90 minutes	75%

Tabela/Table 2: Frequência das alterações posturais de acordo com o sexo e problema visual - Vista Anterior e Posterior/Frequency of postural changes according to gender and visual problem - Anterior and Posterior View.

	Miopia/Myopia		Hipermetropia/Hyperopia		Miopia e Astigmatismo/Myopia and Astigmatism		Hipermetropia e Astigmatismo/Hyperopia and Astigmatism	
	F	M	F	M	F	M	F	M
Anterior/Front								
Inclinação direita da cabeça/ Right tilt of the head	16,6%	8,3%	8,3%			8,3%		
Inclinação esquerda da cabeça/ Left tilt of the head	16,6%	16,6%						8,3%
Alinhamento da cabeça/ Head alignment		8,3%					8,3%	
Acrómio direito elevado/ Elevated right acromion	33,3%	16,6%				8,3%		8,3%
Acrómio esquerdo elevado/ Elevated left acromion		8,3%	8,3%				8,3%	
Alinhamento do acrómio/ Acromion alignment		8,3%						
EIAS direita elevada/ Elevated right ASIS	25%	33,3%						8,3%
EIAS esquerda elevada/ Elevated Left ASIS	8,3%		8,3%			8,3%	8,3%	
Inclinação direita do tronco/ Right trunk tilt	8,3%	8,3%	8,3%			8,3%		
Inclinação esquerda do tronco/ Left trunk tilt	25%	25%					8,3%	8,3%
Diferença de comprimento dos MMII/ Difference in length of LL	MI direito maior/ Greater right LL	25%	25%					8,3%
	MI esquerdo maior/ Greater left LL	8,3%	8,3%	8,3%		8,3%	8,3%	

Valgo joelho direito/ Right knee valgus	16,6%	8,3%	8,3%			
Varo joelho direito/ Right knee varus	16,6%	25%		8,3%	8,3%	8,3%
Valgo joelho esquerdo/ Left knee valgus	33,3%	16,6%	8,3%		8,3%	
Varo joelho esquerdo/ Left knee varus		16,6%		8,3%		8,3%
Posterior/Back						
Valgo direito do tornozelo/ Right ankle valgus	33,3%	33,3%	8,3%		8,3%	
Varo direito do tornozelo/ Right ankle varus				8,3%		8,3%
Valgo esquerdo do tornozelo/ Left ankle valgus	25%	25%	8,3%	8,3%	8,3%	8,3%
Varo esquerdo do tornozelo/ Left ankle varus	8,3%	8,3%				
Legenda/Legend: F: Feminino, M: Masculino/F: Female, M: Male.						

Tabela/Table 3: Frequência das alterações posturais de acordo com o sexo e problema visual - Vista Lateral Direita e Esquerda; e Centro de Gravidade/Frequency of postural changes according to gender and visual problem - Right and Left Lateral View; and Center of Gravity

	Miopia/ Myopia		Hipermetropia/ Hyperopia		Miopia e Astigmatismo/ Myopia and Astigmatism		Hipermetropia e Astigmatismo/ Hyperopia and Astigmatism	
	F	M	F	M	F	M	F	M
Lateral Direita/Right Side								
Retificação da cervical/ Cervical straightening	33.3%	33.3%	8.3%			8.3%	8.3%	8.3%
Anteversão da pélvis/Pelvic anteversion	33.3%	33.3%	8.3%			8.3%	8.3%	8.3%
Flexão do Joelho/Knee flexion	33.3%	16.6%					8.3%	8.3%
Hiperextensão do Joelho/ Knee hyperextension		16.6%	8.3%			8.3%		
Ângulo tornozelo (sem encurtamento da cadeia posterior)/Ankle angle (without posterior chain shortening)	33.3%	33.3%	8.3%			8.3%	8.3%	8.3%
Lateral Esquerda/Left Side								
Protusão da cervical/Cervical protrusion						8.3%		
Retificação da cervical/ Cervical straightening	33.3%	33.3%	8.3%				8.3%	
Alinhamento da cervical/ Cervical alignment								8.3%
Anteversão da pélvis/Pelvic anteversion	33.3%	33.3%	8.3%			8.3%	8.3%	8.3%
Flexão do Joelho/Knee flexion	16.6%	16.6%				8.3%	8.3%	8.3%
Hiperextensão do Joelho/ Knee hyperextension	16.6%	16.6%	8.3%					
Ângulo tornozelo (com encurtamento da cadeia posterior)/Ankle angle (with posterior chain shortening))							8.3%	
Ângulo tornozelo (sem encurtamento da cadeia posterior)/Ankle angle (without posterior chain shortening)	33.3%	33.3%	8.3%			8.3%		8.3%
Centro de gravidade/Gravity Center								
Transferência de peso para a direita/ Weight transfer to the right	8.3%	8.3%				8.3%	8.3%	
Transferência de peso para a esquerda/ Weight transfer to the left	33.3%	25%				8.3%		
Transferência de peso mais anterior no plano sagital/More anterior weight transfer in the sagittal plane	33.3%	33.3%	8.3%			8.3%	8.3%	8.3%
Legenda/Legend: F: Feminino, M: Masculino/F: Female, M: Male.								

Tabela/Table 4: Comparação das variáveis posturais por grupo (masculino e feminino)/Comparison of postural variables by group (male and female).

	Sexo/Sex	Média/Mean (±DP/SD)	Teste-t/T- test
AHC/HHA	Masculino/Male	2,6(2,3)	t(10)=0,489, p=0,635
	Feminino/Female	2,0(1,7)	
AHA/HAA	Masculino/Male	0,9(0,9)	t(10)= -0,894, p=0,393
	Feminino/Female	1,6(1,6)	
AHEIAS/HASIAS	Masculino/Male	2,0(0,9)	t(10)= -0,361, p=0,725
	Feminino/Female	2,3(1,3)	
Â_aeias/Â_aasis	Masculino/Male	1,8(1,3)	t(10)= -0,711, p=0,493
	Feminino/Female	2,4(1,6)	
DCM/LLD	Masculino/Male	0,9(0,6)	t(10)= -0,162, p=0,875
	Feminino/Female	0,9(0,8)	
Q_D/Q_R	Masculino/Male	11,7(7,2)	t(10)= -1,473, p=0,172
	Feminino/Female	17,7(6,9)	
Q_E/Q_L	Masculino/Male	11,1(4,7)	t(10)= -3,780, p=0,004
	Feminino/Female	25,2(7,9)	
AVC_D/VHA_R	Masculino/Male	14,3(9,9)	t(10)= -1,977, p=0,076
	Feminino/Female	24,2(7,3)	
AVC_E/VHA_L	Masculino/Male	12,9(11,7)	t(10)= -1,838, p=0,096
	Feminino/Female	22,9(6,4)	
AJ_D/Kanle_R	Masculino/Male	6,7(5,6)	t(10)= 0,694, p=0,504
	Feminino/Female	4,6(5,3)	
AJ_E/Kangle_E	Masculino/Male	7,1(5,2)	t(10)= 0,685, p=0,509
	Feminino/Female	4,9(5,8)	
AT_D/Aangle_R	Masculino/Male	84,5(3,5)	t(10)= -0,740, p=0,477
	Feminino/Female	85,7(2,3)	
AT_E/Aangle_L	Masculino/Male	86,3(3,0)	t(10)= 0,063, p=0,951
	Feminino/Female	86,2(5,0)	
AHP_D/HPA_R	Masculino/Male	13,4(5,8)	t(10)= 0,099, p=0,923
	Feminino/Female	13,1(7,0)	
AHP_E/HPA_L	Masculino/Male	13,3(6,8)	t(10)= -0,307, p=0,765
	Feminino/Female	14,3(3,7)	
APF/FPA	Masculino/Male	7,8(3,9)	t(10)= -1,231, p=0,246
	Feminino/Female	11,5(6,2)	
APS/SPA	Masculino/Male	42,6(11,5)	t(10)= -0,717, p=0,490
	Feminino/Female	46,7(7,9)	
APR_D/L/Rangle_R	Masculino/Male	11,0(5,6)	t(10)= 0,935, p=0,372
	Feminino/Female	7,3(8,1)	
APR_E/L/Rangle_L	Masculino/Male	11,3(6,8)	t(10)= 0,204, p=0,843
	Feminino/Female	10,5(6,6)	

Tabela/Table 5: Correlação entre Tempo de diagnóstico, Tempo de uso de óculos, Tempo de uso do telemóvel dia, Tempo de uso de outros ecrãs, com AHC, AVC_D, AVC_E e Â_aeias/ Correlation between Diagnosis time, Time using glasses, Time using cell phone per day, Time using other screens with HHA, VHA_R, VHA_L and Â_aasis.

		AHC/HHA	Â_aeias/Â_aasis	AVC_D/VHA_R	AVC_E/AVHA_L	
Spearman's rho	Tempo diagnóstico_anos/ Diagnosis time_years	r	,025	,109	,161	,290
		p	,939	,736	,616	,361
	Tempo uso óculos_meses/ Time using glasses_months	r	-,056	-,014	,218	,388
		p	w,862	,965	,497	,212
	Tempo piora visão_meses/ Time of worsening vision_months	r	,283	,264	,178	,535
		p	,428	,461	,623	,111
	Tempo uso telemóvel/ Time using cell phone per day	r	-,184	-,115	-,315	-,367
		p	,567	,723	,318	,240

		AHC/HHA	Â_aeias/Â_aasis	AVC_D/VHA_R	AVC_E/AVHA_L
Tempo_uso_outros_ecrãs/ Time using others screens	r	-,660	-,398	-,121	-,173
	p	,020	,201	,709	,590

Legenda/Legend: *. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed). , r= coeficiente de correlação de Spearman, p= nível de significância/ *. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed). , r= Spearman correlation coefficient , p= level of significance.

Tabela/Table 6: Comparação entre quem pratica Atividade Física e quem não pratica nas variáveis AHC, AVC_D, AVC_E e Â_aeias/Comparison between those who practice Physical Activity and those who do not in the variables HHA, Â_aasis, VHA_R and VHR_L.

Variáveis/Variable	Grupo/Group	Média/Mean (±DP/SD)	Teste-t/T- test
AHC/HHA	Pratica AF/Practice PA	1,9 (0,9)	t(10)=0,446, p=0,665
	Não pratica AF/Not practice PA	2,5 (2,4)	
Â_aeias/Â_aasis	Pratica AF/Practice PA	2,2 (0,9)	t(10)=0,196, p=0,849
	Não pratica AF/Not practice PA	2,0 (0,93)	
AVC_D/VHA_R	Pratica AF/Practice PA	16,2 (1,7)	t(10)=0,890, p=0,394
	Não pratica AF/Not practice PA	21,4 (7,8)	
AVC_E/VHA_L	Pratica AF/Practice PA	16,1(11,9)	t(10)=0,486, p=0,637
	Não pratica AF/Not practice PA	19,2(9,8)	

Legenda/Legend: AF: Atividade Física/PA: Physical Activity.

4. DISCUSSÃO

Este estudo objetivou identificar as possíveis alterações posturais em adolescentes que apresentam ER; verificar a relação entre tempo de ecrã, AF e estilo de vida, com o ER e postura; e observar a existência, ou não, de diferenças a nível postural entre os sexos.

Na nossa amostra, o ER mais prevalente foi a miopia, presente em 66,7% dos participantes. Esta prevalência vai de encontro às conclusões de Queirós *et al.* (2009), que referem que o astigmatismo é o ER visual mais prevalente na população portuguesa, apesar de, nas últimas décadas, a miopia ter vindo a aumentar cada vez mais, principalmente, em indivíduos jovens. Porém, o astigmatismo, na amostra do nosso estudo, apenas está presente juntamente com a miopia, em 8,3% e, juntamente com a hipermetropia, em 16,7%.

As alterações posturais anteversão da pélvis, inclinação pélvica, valgo do joelho e elevação do ombro, identificadas no presente estudo, apresentam similaridades com as alterações posturais observadas no estudo realizado por Batistão *et al.* (2016), que relata como alterações posturais mais comuns, encontradas em pelo menos 50% das crianças e adolescentes, a má formação do arco longitudinal do pé, hiperextensão e valgo do joelho, rotação medial da anca, anteversão da pélvis, inclinação pélvica, protrusão abdominal, hiperlordose lombar, omoplatas aladas, ombros salientes, hipercifose torácica e elevação do ombro. Apenas o flexo de joelho, uma das alterações posturais mais frequentes no presente estudo, não se incluí nos resultados encontrados na literatura.

Concretamente em relação à miopia, ER visual muito prevalente na amostra, verifica-se as seguintes alterações posturais: retificação da cervical, anteversão da pélvis e transferência de peso anterior em relação ao plano sagital. Estas estão presentes em 100% dos participantes com miopia e em 67% da amostra total. De seguida, verifica-se, também, que a elevação da EIAS direita (que se reflete em inclinação esquerda

4. DISCUSSION

This study aimed to identify possible postural alterations in adolescents with RE, examine the relationship between screen time, PA, lifestyle, ER, and posture, and observe the existence of postural differences between genders.

In our sample, the most prevalent refractive error was myopia, present in 66.7% of participants. This prevalence aligns with the findings of Queirós *et al.* (2009), who noted that astigmatism is the most prevalent visual refractive error in the Portuguese population. However, over the past decades, myopia has been increasing, particularly among young individuals. In our study sample, astigmatism is present only alongside myopia in 8.3% and alongside hypermetropia in 16.7%.

The postural alterations such as pelvic anteversion, pelvic tilt, knee valgus, and shoulder elevation identified in this study exhibit similarities with the postural alterations observed in the study conducted by Batistão *et al.* (2016). Their study reports common postural alterations found in at least 50% of children and adolescents, including malformation of the longitudinal arch of the foot, knee hyperextension and valgus, medial rotation of the hip, pelvic anteversion, pelvic tilt, abdominal protrusion, lumbar hyperlordosis, winged scapulae, prominent shoulders, thoracic hyperkyphosis, and shoulder elevation. The only exception is knee flexion, one of the most frequent postural alterations in the present study, which does not align with the findings in the literature.

Specifically regarding myopia, a highly prevalent visual RE in the sample, the following postural alterations are observed: cervical straightening, pelvic anteversion, and anterior weight transfer in relation to the sagittal plane. These alterations are present in 100% of participants with myopia and in 67% of the total sample. Furthermore, the elevation of the right ASIS (resulting in left pelvic tilt) and weight transfer to the left are also frequent, occurring in 88% of participants with myopia,

da pélvis) e a transferência de peso para a esquerda são muito frequentes, estando presentes em 88% dos participantes com miopia, representando 58% da amostra. Para além disso, a elevação do acrómio direito (que se reflete em elevação do ombro direito), a inclinação esquerda do tronco, o valgismo do joelho esquerdo, o flexo do joelho direito, o valgismo da tibio-társica esquerda e o comprimento do membro inferior direito maior que o esquerdo, são alterações posturais presentes em 75% dos participantes com miopia e em 50% da amostra total. Segundo de Pádua *et al.* (2018), os ER visuais nas crianças, provocam, nomeadamente, posicionamento incorreto da cabeça (anteriorização, lateralização e rotação), assimetria entre os ombros, desvio lateral da coluna, cifose dorsal, lordose lombar e valgismo dos joelhos. Para além disso, Arcanjo *et al.* (2005) realçam a anteriorização da cabeça em indivíduos míopes.

Deste modo, verifica-se que algumas das alterações posturais mais frequentes nos participantes com miopia, como a assimetria entre os ombros, inclinação do tronco e valgismo dos joelhos, corroboram os dados referidos na literatura (de Pádua *et al.*, 2018). No entanto, a retificação cervical verificada neste estudo, vai de encontro à anteriorização da cabeça referida na literatura por Arcanjo *et al.* (2005), concretamente em indivíduos com miopia. Uma possível justificação para este facto, poderá ser, em comparação com o ano de 2005, o aumento do uso dos aparelhos tecnológicos, como o telefone, por parte das crianças. Deste modo, o foco das crianças encontra-se abaixo do nível do olhar, durante longos períodos, fazendo com que tendam a assumir posturas de flexão da cabeça, que se reflete em retificação da cervical.

É importante referir que não foi possível realizar-se esta mesma discussão para os restantes ER visual (hipermetropia, miopia e astigmatismo, hipermetropia e astigmatismo), devido ao reduzido número de participantes com os mesmos.

Nos resultados deste estudo, verificam-se correlações significativas entre o alinhamento horizontal da cabeça, concretamente inclinação cervical, e o tempo de uso de ecrãs, à exceção do uso do telemóvel. Tendo a maioria dos participantes apresentado inclinação da cervical e retificação da mesma, estes resultados vão ao encontro do relatado por Eitivipart *et al.* (2018), que refere que o ângulo de flexão do pescoço e o ângulo de inclinação da cervical aumentam durante a utilização destes aparelhos, e por Matta *et al.* (2008) que referem que a utilização prolongada de meios eletrónicos mostra ter impacto nas alterações posturais.

Estas variações ao nível da cervical durante a utilização destes aparelhos, poderão estar dependentes da tarefa, da postura e da forma como estes são utilizados e manuseados. O uso prolongado e frequente destes ecrãs, bem como os movimentos repetidos pelos membros superiores numa postura incómoda, são os principais fatores contribuintes para a incidência de sintomas músculo-esqueléticos.

Outra variável analisada no estudo foi o estilo de vida dos participantes e a sua relação com a alteração postural. De facto, o sedentarismo em jovens é uma preocupação crescente, uma vez que está associado a múltiplos problemas de saúde. Os jovens tendem a passar a maior parte dos seus dias sentados, combinando longos períodos nessa posição durante as aulas,

representing 58% of the sample. Additionally, the elevation of the right acromion (resulting in right shoulder elevation), left trunk tilt, valgus of the left knee, flexion of the right knee, valgus of the left tibio-tarsal joint, and greater length of the right lower limb than the left are postural alterations present in 75% of participants with myopia and in 50% of the total sample. According to De Pádua *et al.* (2018), visual refractive errors in children lead to incorrect head positioning (anteriorization, lateralization, and rotation), asymmetry between the shoulders, lateral deviation of the spine, dorsal kyphosis, lumbar lordosis, and knee valgus. Additionally, Arcanjo *et al.* (2005) emphasize head anteriorization in myopic individuals.

Therefore, some of the most frequent postural alterations in participants with myopia, such as shoulder asymmetry, trunk tilt, and knee valgus, align with the literature findings (De Pádua *et al.*, 2018). However, the cervical straightening observed in this study contradicts the head anteriorization mentioned in the literature by Arcanjo *et al.* (2005), specifically in individuals with myopia. One possible explanation for this difference could be the increased use of technological devices, such as phones, by children in comparison to the year 2005. Consequently, children's focus is below eye level for extended periods, leading them to adopt head flexion postures, reflected in cervical straightening.

It is important to note that a discussion for the remaining visual RE (hypermetropia, myopia and astigmatism, hypermetropia, and astigmatism) could not be conducted due to the limited number of participants with these conditions.

In the results of this study, significant correlations are found between horizontal head alignment, specifically cervical tilt, and screen time, except for mobile phone usage. As most participants exhibited cervical tilt and straightening, these results align with the findings of Eitivipart *et al.* (2018), who reported an increase in neck flexion and cervical tilt during the use of electronic devices. Additionally, Matta *et al.* (2008) noted that prolonged use of electronic devices has an impact on postural alterations.

These cervical variations during the use of electronic devices may depend on the task, posture, and how these devices are used and handled. Prolonged and frequent use of screens, along with repeated movements by the upper limbs in an uncomfortable posture, are the main contributing factors to the incidence of musculoskeletal symptoms.

Another variable analyzed in the study was the participants' lifestyle and its relationship with postural alterations. Indeed, sedentary behavior in young individuals is a growing concern, as it is associated with multiple health issues. Young individuals tend to spend most of their days sitting, combining long periods in this position during classes with excessive screen time at home (Schwertner *et al.*, 2022).

In our sample, it is evident that the majority of participants do not engage in any PA. However, when comparing the variables "Engages in PA" and "Does not engage in PA" with the variables analyzed in the postural assessment (HHA; VHA Right, VHA Left; and Â_AASIS), no significant differences are observed between the two groups (engages in and does not engage in PA). This suggests that no statistically relevant evidence was found to assert a relationship between PA and postural

com o tempo excessivo gasto em frente aos ecrãs de televisão, computadores, *tablets* e *smartphones* em casa (Schwertner *et al.*, 2022).

Na nossa amostra, é possível verificar que, relativamente à AF, a maioria dos participantes não pratica qualquer atividade. Contudo, quando comparadas as variáveis "Prática AF" e "Não prática AF" com as variáveis analisadas na avaliação postural (AHC; AVC_D; AVC_E e Â_{aeias}), percebe-se que não existe diferenças significativas entre os dois grupos (prática e não prática AF), o que demonstra que não foram encontradas evidências estatisticamente relevantes para afirmar que há uma relação entre a prática de AF e as alterações posturais.

É ainda relevante perceber que a ausência de diferenças significativas não traduz, necessariamente, a ausência de relação entre as variáveis estudadas, mas que a amostra estudada não forneceu evidências estatisticamente significativas para afirmar a presença dessa relação. Recomenda-se por isso, a realização de um estudo com uma amostra maior.

Face à análise de ambos os sexos com as várias alterações posturais, verifica-se que só houve diferença significativa entre os sexos para o ângulo Q do joelho esquerdo. Sendo que o sexo feminino foi o que demonstrou maior ângulo, indicando maior valgo do joelho esquerdo nas mulheres. Estes resultados corroboram com o estudo de Nguyen e Shultz (2007), que afirma que, enquanto o sexo masculino, ao longo da sua adolescência, desenvolve um alinhamento varo ou mais neutro do joelho, o sexo feminino demonstra prevalência de um alinhamento valgo do joelho.

Considera-se que este estudo tem algumas limitações, entre as quais, o facto de a amostra ter sido selecionada por conveniência, uma vez que os participantes do estudo não foram escolhidos de um modo aleatório. Também a pequena amostra de participantes foi tida como uma limitação, pela dificuldade de adesão ao estudo, possivelmente pelo tempo necessário para realizar toda a avaliação postural (marcação de pontos anatómicos e realização de fotos em várias vistas) e pela exposição corporal, mesmo com a presença de um consentimento informado. Devido ao pequeno tamanho da amostra, não conseguimos identificar as alterações posturais mais prevalentes em relação a cada ER, e, por isso, os resultados obtidos não podem ser generalizados.

Outra limitação identificada reside na recolha de dados acerca da prática de atividade física pelos participantes. Neste sentido, a utilização do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) poderia ter sido adotada como uma abordagem mais objetiva para avaliar o nível de atividade física. Adicionalmente, seria relevante considerar a inclusão da avaliação da variável dor, uma vez que a revisão de literatura conduzida indica a sua presença frequente em disfunções músculo-esqueléticas e o seu impacto na postura.

Por fim, e devido ao tipo de desenho deste estudo, não é permitido estabelecer uma relação de causa efeito, uma vez que por detrás das alterações posturais podem estar outros fatores, como a adoção de hábitos posturais menos corretos. Posto isto, recomendamos investigações futuras nesta mesma temática, salientando a importância de se realizarem estudos com um maior nível de evidência, de modo a poderem estabelecer-se relações de causalidade.

alterations.

It is essential to note that the absence of significant differences does not necessarily indicate the absence of a relationship between the studied variables. Instead, it suggests that the studied sample did not provide statistically significant evidence to assert the presence of such a relationship. Therefore, it is recommended to conduct a study with a larger sample size.

Upon analyzing both sexes for various postural alterations, significant differences were observed only for the Q angle of the left knee. The female participants demonstrated a significantly larger angle, indicating a greater valgus of the left knee in women. These results align with the study by Nguyen and Shultz (2007), which asserts that, during adolescence, males tend to develop a varus or more neutral alignment of the knee, while females exhibit a prevalence of valgus knee alignment.

This study is acknowledged to have several limitations, including the use of a convenience sample, as participants were not selected randomly. The small sample size is also considered a limitation due to difficulties in participant adherence, possibly stemming from the time required for the entire postural assessment (marking anatomical points and taking photos from various views) and the necessary body exposure, even with the presence of informed consent. Owing to the small sample size, it was not possible to identify the most prevalent postural alterations related to each visual RE. Therefore, the results obtained may not be

Another limitation identified lies in the data collection regarding participants' physical activity. In this regard, adopting the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) could have provided a more objective approach to assess the level of physical activity. Additionally, it would be relevant to consider including the assessment of the variable pain, as the literature review conducted indicates its frequent presence in musculoskeletal dysfunctions and its impact on posture.

Finally, due to the study's design, it is not permissible to establish a cause-and-effect relationship, as factors such as the adoption of less correct postural habits may underlie postural alterations. Given this, we recommend future research in this area, emphasizing the importance of conducting studies with a higher level of evidence to establish causal relationships.

5. CONCLUSION

The study identified postural alterations in adolescents with myopia as their visual RE. These alterations included cervical straightening, head inclination, pelvic anteversion, anterior weight transfer in relation to the sagittal plane, left pelvic inclination, weight transfer to the left, right shoulder elevation, left trunk inclination, valgus of the left knee, flexion of the right knee, valgus of the left tibio-tarsal joint, and a greater length of the right lower limb than the left.

Females exhibited greater valgus compared to males, representing the only postural difference between genders in individuals aged 12 to 18 years with visual refractive errors.

Adolescents with visual RE, whether engaging in PA or not, demonstrated similar postures. A significant correlation was observed between cervical inclination and screen time, excluding mobile phone usage.

5. CONCLUSÕES

O estudo permitiu identificar alterações posturais em adolescentes que apresentam como ER a miopia. Estas alterações incluíram, a retificação da cervical, inclinação da cabeça, anteversão da pélvis, a transferência de peso anterior em relação ao plano sagital, a inclinação esquerda da pélvis, a transferência de peso para a esquerda, a elevação do ombro direito, a inclinação esquerda do tronco, o valgismo do joelho esquerdo, o flexo do joelho direito, o valgismo da tibio-társica esquerda e o comprimento do membro inferior direito maior que o esquerdo.

O sexo feminino apresenta maior valgismo do que o sexo masculino, sendo a única diferença da postura entre o sexo de indivíduos com ER na idade de 12 e 18 anos.

Adolescentes com ER praticantes e não praticantes de AF, apresentam postura semelhante. Verificamos correlação significativa entre a inclinação cervical e o tempo de uso de ecrãs, à exceção do uso do telemóvel.

CONFLITO DE INTERESSES

Sem conflitos de interesse a declarar.

AGRADECIMENTOS

A todos os participantes, colegas e professores que tornaram possível a realização deste projeto de investigação.

CONTRIBUIÇÕES AUTORAIS

Conceptualização, C.S.; metodologia, C.S., A.C, B.P, M.R., M.B. e S.S.; software, C.S., A.C, B.P, M.R., M.B. e S.S.; validação, C.S., A.C, B.P, M.R., M.B. e S.S.; análise formal, C.S., A.C, B.P, M.R., M.B. e S.S.; investigação, C.S., A.C, B.P, M.R., M.B. e S.S.; recursos, C.S., A.C, B.P, M.R., M.B. e S.S.; curadoria de dados, C.S., A.C, B.P, M.R., M.B. e S.S.; redação - preparação do draft original, C.S., A.C, B.P, M.R., M.B. e S.S.; redação - revisão e edição, C.S., A.C, B.P, M.R., M.B. e S.S.; visualização, C.S., A.C, B.P, M.R., M.B. e S.S.; supervisão, C.S.; coordenação do projeto, C.S. Todos os autores leram e concordaram com a versão publicada do manuscrito.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS/REFERENCES

- Hashemi H, Fotouhi A, Yekta A, Pakzad R, Ostadimoghaddam H, Khabazkhoob M. Global and regional estimates of prevalence of refractive errors: Systematic review and meta-analysis. *J Curr Ophthalmol* 30(1):3-22, 2017.
- Williams KM, Verhoeven VJ, Cumberland P, Bertelsen G, Wolfram C, Buitendijk GH, Hofman A, van Duijn CM, Vingerling JR, Kuijpers RW, Höhn R, Mirshahi A, Khawaja AP, Luben RN, Erke MG, von Hanno T, Mahroo O, Hogg R, Gieger C, Cougnard-Grégoire A, Anastasopoulos E, Bron A, Dartigues JF, Korobelnik JF, Creuzot-Garçon C, Topouzis F, Delcourt C, Rahi J, Meitinger T, Fletcher A, Foster PJ, Pfeiffer N, Klaver CC, Hammond CJ. Prevalence of refractive error in Europe: The European Eye Epidemiology (E(3)) Consortium. *Eur J Epidemiol* 30(4):305-15, 2015.
- Queirós A, Ferrer-Blasco T, Jorge J, Peixoto-De-Matos S, González-Méijome JM, Cerviño A, Montés-Micó R. Prevalence of refractive conditions in the general population attending eye care clinics in the north of Portugal. *Fondazione Giorgio Ronchi* 54(1):101-111, 2009.
- Gurpinar B, Kara B, Idiman E. Effects of aquatic exercises on postural control and hand function in Multiple Sclerosis: Halliwick versus Aquatic Plyometric Exercises: a randomised trial. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 20(2): 249-255, 2020.
- Dusing SC, Harbourne RT. Variability in postural control during infancy: implications for development, assessment, and intervention. *Physical Therapy* 90(12):1838-49, 2010.
- Jayakaran P, Aman W, Fernando U, Hackfath K, McPherson A, Williams M, Mitchell L. Sensory organization for postural control in children with strabismus-A systematic review and meta-analysis. *Gait & Posture* 88: 94-104, 2021.
- Carini F, Mazzola M, Fici C, Palmeri S, Messina M, Damiani P, Tomasello G. Posture and posturology, anatomical and physiological profiles: overview and current state of art. *Acta Biomed* 88(1):11-16, 2017.
- Arcanjo GN, Lima RF, Macena RHM, de Almeida LC. Análise da relação entre mudanças posturais na coluna e alterações visuais. *Fisioterapia Brasil* 354-360, 2005.
- De Pádua M, Sauer JF, João SMA. Quantitative Postural Analysis of Children with Congenital Visual Impairment. *Journal of Manipulative and Physiological*

Ethics committee approval: The study received approval from the Ethics and Research Committee of the Federal University of São Paulo under the reference number 1223/2021.

CONFLICT OF INTERESTS

No conflicts of interest to declare.

ACKNOWLEDGMENTS

To all participants, colleagues and teachers who made this research project possible.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

Conceptualization,, C.S.; methodology, C.S., A.C, B.P, M.R., M.B. and S.S.; software, C.S., A.C, B.P, M.R., M.B. and S.S.; validation, C.S., A.C, B.P, M.R., M.B. and S.S.; formal analysis, C.S., A.C, B.P, M.R., M.B. and S.S.; investigation, C.S., A.C, B.P, M.R., M.B. and S.S.; resources, C.S., A.C, B.P, M.R., M.B. and S.S.; date curation, C.S., A.C, B.P, M.R., M.B. and S.S.; writing - original draft preparation, C.S., A.C, B.P, M.R., M.B. and S.S.; writing - review e editing, C.S., A.C, B.P, M.R., M.B. and S.S.; visualization, C.S., A.C, B.P, M.R., M.B. and S.S.; supervision, C.S.; project coordination, C.S. All authors read and agreed to the final published version of the manuscript.

- Therapeutics* 41(1):62–70, 2018.
- Rys M, Konz S. Standing. *Ergonomics* 37(4):677–687, 1994.
- Emami MJ, Ghahramani MH, Abdinejad F, Namazi H. Q-angle: An invaluable parameter for evaluation of anterior knee pain. *Archives of Iranian Medicine* 10(1):24–26, 2007.
- Lennon J, Shealy C, Cady R, Matta W, Cox R, Simpson, WF. Postural and respiratory modulation of autonomic function, pain, and health. *American Journal of Pain Management* 4:36–39, 1994.
- Batistão M, Moreira R, Coury HJ, Salasar LE, Sato T. Prevalence of postural deviations and associated factors in children and adolescents: A cross-sectional study. *Fisioterapia Em Movimento* 29(4):777–786, 2016.
- Rusek W, Baran J, Leszczak J, Adamczyk M, Baran R, Weres A, Inglot G, Czenczek-Lewandowska E, Pop T. Changes in Children's Body Composition and Posture during Puberty Growth. *Children* 8(4):288, 2021.
- Kratenová J, Zejglicová K, Malý M, Filipová V. Prevalence and risk factors of poor posture in school children in the Czech Republic. *The Journal of School Health* 77(3):131–137, 2007.
- Posluszny P, Pokrywka J, Fugiel J. Prevalence of postural disorders in children from Copper Basin in Poland. Częstość wad postawy ciała u dzieci z Zagłębia Miedziowego. *Fizjoterapia* 19:3–10, 2011.
- Taborda LD. A influência da tecnologia no desenvolvimento da criança. *Uningá Review* 34(1):40–48, 2019.
- Schwartzner DS, Da-Silva-Oliveira R, Swarowsky A, Felden É, Beltrame TS, Da-Luz-Koerich M. Young people's low back pain and awareness of postural habits: A cross-sectional study. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation* 35(5): 983–992, 2022.
- Namwongsa S, Puntumetakul R, Neubert MS, Chaiklieng S, Boucaut R. Ergonomic risk assessment of smartphone users using the Rapid Upper Limb Assessment (RULA) tool. *PLoS ONE* 13(8), 2018.
- Eitivipart AC, Viriyarajanukul S, Redhead L. Musculoskeletal disorder and pain associated with smartphone use: A systematic review of biomechanical evidence. *Hong Kong Physiotherapy Journal* 38(2): 77–90, 2018.
- Matta NS, Singman EL, Silbert DI. Performance of the Plusoptix vision screener for the detection of amblyopia risk factors in children. *Journal of AAPOS: The Official Publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus* 12(5): 490–492, 2008.
- Duarte M, Ferreira EA, Maldonado EP, Freitas AZ. SAPO - Software para avaliação postural, 2005.
- Ferreira EA, Duarte M, Maldonado EP, Burke TN, Marques AP. Postural Assessment Software (PAS/SAPO): Validation and Reliability. *Clinics* 65(7): 675–681, 2010.
- Lee M, Hong Y, Lee S, Won J, Yang J, Park S, Chang KT, Hong Y. The effects of smartphone use on upper extremity muscle activity and pain threshold. *Journal of Physical Therapy Science* 27(6): 1743–1745, 2015.
- Xie Y, Szeto GP, Dai J, Madeleine P. A comparison of muscle activity in using touchscreen smartphone among young people with and without chronic neck-shoulder pain. *Ergonomics* 59(1): 61–72, 2016.
- Jung SI, Lee NK, Kang KW, Kim K, Lee DY. The effect of smartphone usage time on posture and respiratory function. *Journal of Physical Therapy Science* 28(1): 186–189, 2016.
- Nguyen AD, Shultz SJ. Sex Differences in Clinical Measures of Lower Extremity Alignment. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy* 37(7): 389–398, 2007.

Avaliação da adesão à terapêutica em doentes com Diabetes Tipo 2 e hipertensão arterial: Adesão à medicação nas doenças crónicas

Assessment of medication adherence in patients with Type 2 Diabetes and arterial hypertension: medication adherence in chronic disease

Amalia Mihaela Rosu^{1*} , Pedro Camacho² , André Coelho² 

¹ESTeSL - Escola Superior de Tecnologia da Saúde, Instituto Politécnico de Lisboa, Portugal

²H&TRC - Health & Technology Research Center, ESTeSL - Escola Superior de Tecnologia da Saúde, Instituto Politécnico de Lisboa, Portugal

*Autor correspondente/Corresponding author: amymiha24@hotmail.com

Recebido/Received: 14-07-2023; Revisto/Revised: 02-02-2024; Aceite/Accepted: 05-02-2024

Resumo

Objetivos: Avaliação da adesão à terapêutica em doentes recém-diagnosticados com Diabetes *Mellitus* tipo 2 e Hipertensão Arterial, nos Cuidados de Saúde Primários na Região de Lisboa e Vale do Tejo. **Metodologia:** Estudo observacional de coorte retrospectivo. A população foi composta pelos doentes recém-diagnosticados com Diabetes *Mellitus* tipo 2 e Hipertensão Arterial, em início de tratamento. Os dados foram extraídos do Sistema de Informação da Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo. A adesão à terapêutica foi avaliada nas suas três componentes: se os doentes iniciaram a terapêutica prescrita (iniciação); através do *Medication Possession Ratio* (MPR) durante o período de seguimento (implementação) e a descontinuação da medicação, que marca o fim do tratamento (descontinuação). **Resultados:** A taxa de iniciação foi de 84.2% nos doentes com ambas as doenças (98% para a terapêutica antidiabética oral e 84.6% para a terapêutica anti-hipertensiva). A taxa de implementação (MPR) para ambas as doenças foi de, apenas 3.4% (4.2% foram considerados aderentes com a terapêutica antidiabética oral e 8.5% para a terapêutica anti-hipertensiva). A taxa de descontinuação foi de 3.4% (5.5% para a terapêutica antidiabética oral e 13.2% para terapêutica anti-hipertensiva). A maioria dos doentes iniciam a toma da medicação após a prescrição, mas poucos têm uma implementação suficiente para que a adesão seja considerada boa. Poucos doentes descontinuaram a medicação. **Conclusão:** Os doentes tiveram uma maior taxa de implementação à terapêutica anti-hipertensiva, mas, por outro lado, foram mais persistentes à terapêutica antidiabética oral. O padrão da adesão à terapêutica parece ser influenciado pelo doente e pela própria doença.

Palavras-chave: Hipertensão Arterial, doença crónica, iniciação, adesão à terapêutica, persistência, Diabetes *Mellitus* tipo 2.

Abstract

Aims: Assessment of medication adherence in newly diagnostic and treated patients with Type 2 Diabetes *Mellitus* and Arterial Hypertension, in the Primary Health Care Units of Lisbon and Tagus Valley. **Methods:** This is an observational and retrospective cohort study. The population is composed of newly diagnosed patients with Type 2 Diabetes *Mellitus* and Arterial Hypertension, at the beginning of treatment. Data was extracted from the Lisbon and Tagus Valley Regional Health Administration Information System. Medication adherence was assessed in three periods: patients started therapy or not after the professional's prescription (initiation); medication possession rate during the follow-up period (MPR) (implementation) and medication discontinuation, marks the end of therapy (discontinuation). **Results:** An initiation rate of 84.2% was obtained in patients with both diseases (98% for oral antidiabetic therapy and 84.6% for antihypertensive therapy). The implementation rates (MPR) for both diseases was only 3.4% (4.2% were considered adherent to oral antidiabetic therapy and 8.5% to antihypertensive therapy). The discontinuation rate was 3.4% (5.5% for oral antidiabetic therapy and 13.2% for antihypertensive therapy).

Most patients initiate taking drugs after prescription but very few patients have a MPR enough to consider them having good adherence. Moreover, few patients discontinue the medication. **Conclusions:** Patients had a higher implementation rate to antihypertensive therapy but, on the other hand, were more persistent to the oral antidiabetic therapy. Through this new assessment, the medication adherence pattern seems to be influenced by the patient and by the disease itself.

Keywords: Arterial Hypertension, chronic disease, initiation, medication adherence, persistence, type 2 diabetes mellitus.

1. INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), as Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) estão na base de aproximadamente 70% da mortalidade (World Health Organization, 2020). Estas são de longa duração, afetam a vida do indivíduo (Gyasi et al., 2020) e ameaçam sobrecarregar os sistemas de saúde (World Health Organization, 2020), prejudicando o desenvolvimento social e económico em todo o mundo (World Health Organization, 2013). A Diabetes Mellitus (DM) tipo 2 e a Hipertensão Arterial (HTA) são DCNT de progressão lenta (Lira et al., 2019) que frequentemente coexistem (Sampanis & Zamboulis, 2008). Os doentes com DM têm duas vezes maior prevalência de HTA, comparando com a população no geral (Sampanis & Zamboulis, 2008; Volpe et al., 2015), sendo a HTA a maior causa de morte prematura no mundo (World Health Organization, 2020), considerada um problema de saúde pública (Radovanovic et al., 2014). Em Portugal, em 2015, a prevalência da HTA foi de 36% na população com idade compreendida entre os 25 e os 74 anos (Rodrigues et al., 2017) e a prevalência da DM, na mesma população de 9.9% (Vale et al., 2019), com o tipo 2 como o mais prevalente (Awodele & Osuolale, 2015). Assim, a HTA e a DM tipo 2 são dois dos mais importantes fatores de risco cardiovasculares, que, quando associados no mesmo doente, auto-potenciam-se nos efeitos a nível renal, cerebral, ocular e cardíaco (Menezes, 1989; Volpe et al., 2015). Estas duas doenças requerem tratamento contínuo e permanente (Allam & Arjona, 2013) e têm mostrado um aumento na prevalência nas últimas décadas (Barba et al., 2017). Na DM e HTA, a baixa adesão à terapêutica aumenta o risco de doenças cardiovasculares (Durand et al., 2017) sendo a farmacoterapia anti-hipertensiva crucial para o controlo da pressão arterial (Al-Noumani et al., 2019). O tratamento da DM passa principalmente pelo controlo glicémico, fundamental para prevenir e retardar outras complicações (Barba et al., 2017; Kennedy-Martin et al., 2017).

A adesão à terapêutica pode ser definida como o grau de conformidade que existe entre as recomendações dos profissionais de saúde e o comportamento do doente relativamente ao regime terapêutico proposto, ao seguimento de uma dieta ou à alteração de hábitos e estilos de vida (Hsu et al., 2003). Abrange três componentes: a iniciação, a implementação e a persistência/descontinuação (Vrijens et al., 2017). Este fenómeno tem sido amplamente estudado nos últimos anos, havendo cada vez mais literatura que revela uma baixa adesão aos medicamentos prescritos, principalmente no que concerne a estas duas doenças crónicas (Hsu et al., 2003; Vrijens et al., 2012). Para além das graves repercussões que a não-adesão assume não só na saúde do doente como também na saúde pública, este comportamento é frequentemente considerado como o principal obstáculo à eficácia da terapêutica instituída (Hsu et al., 2003; Storch et al., 2018).

A mortalidade e morbilidade associadas à não-adesão fazem com que esta atinja valores desproporcionalmente elevados, com graves repercussões na saúde da população e elevados custos financeiros (Hsu et al., 2003), representando um problema global (Vrijens et al., 2017; AlQarni et al., 2019; Lor et al., 2019). A não-adesão é hoje reconhecida como a principal causa para a redução da qualidade de vida, aumento dos custos médicos e excesso da utilização dos serviços de saúde (Awodele

1. INTRODUCTION

According to the World Health Organization (WHO), Noncommunicable Diseases (NCDs) also known as chronic diseases, are responsible for approximately 70% of mortality (World Health Organization, 2020). These are long-term and affect the life of the individual (Gyasi et al., 2020) and threaten to overburden health systems (World Health Organization, 2020), hampering social and economic development worldwide (World Health Organization, 2013). Type 2 Diabetes Mellitus (DM) and Arterial Hypertension (AH) are slow-progressing NCDs (Lira et al., 2019) that often coexist (Sampanis & Zamboulis, 2008). Diabetic patients have twice the prevalence of AH compared to the general population (Sampanis & Zamboulis, 2008; Volpe et al., 2015), being AH a major cause of premature death worldwide (World Health Organization, 2020) and it is considered a public health problem (Radovanovic et al., 2014). In Portugal, in 2015, its prevalence was 36% in the population aged between 25 and 74 years (Rodrigues et al., 2017) and it is estimated that the prevalence of DM in the same population is 9.9% (Vale et al., 2019), with type 2 DM being the most prevalent form (Awodele & Osuolale, 2015). Thus, AH and type 2 DM, as important cardiovascular risk factors, can have harmful effects at the renal, cerebral, ocular and cardiac levels by potentiating their effects when combined in the same patient (Menezes, 1989; Volpe et al., 2015). That requires continuous and permanent treatment (Allam & Arjona, 2013) with an increase in prevalence in recent decades (Barba et al., 2017). In DM and AH, low medication adherence increases the risk of cardiovascular diseases (Durand et al., 2017), and antihypertensive pharmacotherapy is crucial for controlling blood pressure (Al-Noumani et al., 2019). The treatment of DM mainly involves glycaemic control, which is essential to prevent and delay other complications (Barba et al., 2017; Kennedy-Martin et al., 2017).

Medication adherence can be defined as the degree of conformity that exists between the recommendations of health professionals and the patient's behaviour regarding the proposed therapeutic regime, following a diet or changing habits and lifestyles (Hsu et al., 2003). This consists of three components: initiation, implementation and persistence/discontinuation (Vrijens et al., 2017). This phenomenon has been extensively studied in recent years, with increasing literature that reveals low medication adherence to prescription drugs, especially regarding the two NCDs (Hsu et al., 2003; Vrijens et al., 2012). In addition to the serious repercussions that non-adherence assumes, not only on the patient's health but also on public health, this behaviour is often considered as the main obstacle to the effectiveness of the instituted therapy (Hsu et al., 2003; Storch et al., 2018).

The mortality and morbidity associated with non-adherence can reach disproportionately high values, with serious repercussions on the population's health and high financial costs (Hsu et al., 2003), representing a global problem (Vrijens et al., 2017; AlQarni et al., 2019; Lor et al., 2019). Non-adherence is now known as the main cause for the reduction in the quality of life, the increase in medical costs and the overuse of health services (Awodele & Osuolale, 2015; Brown et al., 2016; Lira et al., 2019; Rodrigues et al., 2017). However, to date, through an extensive literature search of studies about

& Osuolale, 2015; Brown et al., 2016; Lira et al., 2019; Rodrigues et al., 2017). No entanto, até à data, através de uma extensa pesquisa de literatura de estudos realizados para a DM tipo 2 e a HTA, não foram encontrados estudos referentes a dados da adesão à terapêutica numa amostra de doentes com ambas as doenças em análise.

O estudo tem como objetivo caracterizar a adesão à terapêutica numa amostra de indivíduos recém-diagnosticados com duas doenças crónicas - HTA e DM tipo 2 -, em fase inicial de tratamento, nas Unidades de Cuidados de Saúde Primários (UCSP) na Região de Lisboa e Vale do Tejo (RLVT), Portugal, num período de 2 anos. Adicionalmente, pretende-se descrever as taxas das três componentes de adesão - iniciação, implementação e descontinuação à terapêutica antidiabética e anti-hipertensiva.

2. METODOLOGIA

2.1. DESENHO DO ESTUDO E FONTE DOS DADOS

Foi realizado um estudo observacional de coorte retrospectivo, utilizando a base de dados do Sistema de Informação da Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo - SIARS (ARSLVT), desenvolvido para facilitar a análise e monitorização da atividade e produção das (UCSP). Este sistema automatizado inclui informação sobre diagnósticos efetuados e registados nas UCSP, bem como dados demográficos e administrativos dos doentes, representando cerca de 13% do território português e 34,6% (3,7 milhões) da sua população (A. Tavares et al., 2015).

2.2. AMOSTRA

A amostra foi constituída por todos os doentes - idades compreendidas entre os 18 e os 90 anos - com registo de diagnóstico de DM tipo 2 e de HTA, recentemente tratados para ambas as doenças durante o primeiro trimestre de 2011, nas UCSP da zona de influência da ARSLVT, a quem, em consequência desse diagnóstico, foi prescrito, pela primeira vez, um ou mais medicamentos antidiabéticos orais (ADO) e anti-hipertensivos. Para determinar se os doentes eram realmente novos utilizadores de ADO e terapia anti-hipertensiva, os registos de prescrições e registos de faturação foram recolhidos adicionalmente por um período de 6 meses anterior a 1 de janeiro de 2011. Portanto, doentes sem registos de prescrições e/ou de faturação para qualquer um desses medicamentos no período de 6 meses anterior a 1 de janeiro de 2011 foram classificados como doentes recém-tratados (novos utilizadores), enquanto aqueles que receberam prescrições de ADO ou anti-hipertensivos nesse período foram classificados como utilizadores estabelecidos e não foram incluídos na coorte.

A DM tipo 2 e a hipertensão foram definidos nos termos dos códigos T90 - Diabetes não insulino-dependente - e K86 - Hipertensão sem complicações - segundo a *International Classification of Primary Care 2nd ed.* (ICPC-2) (Administração Central Dos Serviços De Saúde, 2011).

Os registos de prescrição e faturação de ADO e medicamentos anti-hipertensivos foram recolhidos para cada doente durante um período de acompanhamento de dois anos após a *data index*, ou seja, a data da primeira aquisição de pelo

type 2 DM and AH, studies about medication adherence in patients with both diseases under analysis. were not fund

This study aims to characterize medication adherence in newly diagnosed patients with both NCDs in the initial treatment phase - type 2 DM and AH - in Primary Health Care Units (PHCU) of the Lisbon and Tagus Valley Region (LTVR), Portugal, over a 2-years period. Additionally, the rates of the three components of adherence - initiation, implementation, and discontinuation regarding antidiabetic and antihypertensive therapy were reported.

2. METHODS

2.1. STUDY DESIGN AND DATA SOURCE

An observational retrospective cohort study using an administrative database from the Information System of the Regional Health Administration of Lisbon and Tagus Valley - SIARS, developed to facilitate analysis and monitoring PHCU' activity and production, was conducted. This automated system includes information on diagnosis made and registered at PHCU, as well as patients' demographic and administrative data, accounting for about 13% of the Portuguese territory and 34.6% (3.7 million) of its population (A. Tavares et al., 2015).

2.2. STUDY POPULATION

Study population consisted of all patients - aged between 18 and 90 years old - diagnosed with type 2 DM and AH newly treated for both conditions during the first trimester of 2011 in the PHCU of LTVR, with no prior use of oral antidiabetic (OA) and antihypertensive drugs. To determine whether patients were truly new users of OA and antihypertensive therapy, prescriptions and claims data were collected additionally for a period of 6 months prior to January 1st 2011. Therefore, patients with no prescriptions and/or no claims records for any of these drugs in the 6-month period before January 1st 2011 were classified as newly treated patients (new users), whereas those who received prescriptions for OA or antihypertensive drugs in this run-in period were classified as established users and weren't include in the cohort.

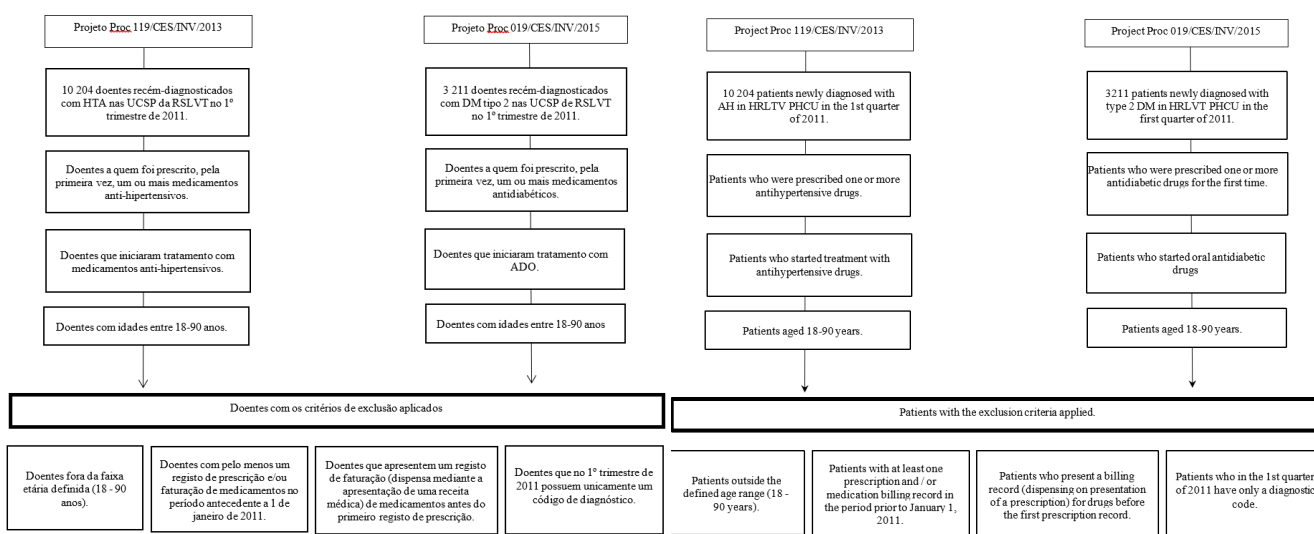
Type 2 DM and hypertension were defined in the terms of codes t90 - diabetes not insulin-dependent - and k86 - hypertension uncomplicated- of the *International Classification of Primary Care, 2nd ed.* (ICPC-2) (Administração Central Dos Serviços De Saúde, 2011).

Prescriptions and claims data of OA and antihypertensive drugs were collected for every patient for a two-year follow-up period after *index date*, i.e. the date of first acquisition of at least one drug in a community pharmacy.

Inclusion and exclusion criteria are shown in *Figure 1*.

menos um medicamento numa farmácia comunitária.

A Figura 1 retrata os critérios de inclusão e exclusão.



Figura/Figure 1: Critérios de inclusão e exclusão/Inclusion and exclusion criteria.

Legenda/Legend: ADO: Antidiabéticos Oraís; HTA: Hipertensão Arterial; RSLVT: Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo; UCSP: Unidades de Cuidados de Saúde Primários/

2.3. DEFINIÇÃO DE EXPOSIÇÃO E MEDIDAS DE ADESAO

A exposição à terapêutica ADO e anti-hipertensiva foi definida como a duração de todos os medicamentos dispensados, por doente, durante o período de observação, desde o início (definido pela data *index*), terminando na descontinuação ou no final do período de observação, consoante o que ocorresse primeiro.

A iniciação foi avaliada como um evento dicotómico: o doente inicia a terapêutica: sim/não e foi quantificada como a proporção de doentes que não ultrapassou o período de seis meses após a primeira prescrição - período máximo permitido à data para a dispensa de um medicamento prescrito numa farmácia comunitária em Portugal (Portugal Ministry of Health, 2012).

A implementação foi quantificada pela estimativa do *Medication Possession Ratio* (MPR) por medicamento e por doente. Uma vez que, durante o período de observação, ocorreram alterações ao tratamento inicialmente prescrito, a fórmula para a estimativa do MPR foi ajustada a diferentes situações. Quando, no período de observação posterior à data-*index*, foi prescrito um novo medicamento - em adição ou em substituição do primeiro medicamento prescrito - foi utilizado um denominador mais curto (a partir da data da primeira dispensa desse novo medicamento). No caso de adição de novo(s) medicamento(s) ao(s) inicialmente prescrito(s), não foram efetuadas alterações à fórmula de estimativa do MPR dos primeiros medicamentos. No entanto, no caso de substituição ou mudança, o denominador do primeiro medicamento prescrito (e que foi descontinuado) foi ajustado ao número de dias entre a data da primeira dispensa e a data da descontinuação. A Figura 2 mostra os diferentes cenários para a estimativa do MPR.

Para os doentes que receberam múltiplos ADO ou

2.3. EXPOSURE DEFINITIONS AND ADHERENCE MEASURES

Exposure to OA and antihypertensive therapy was defined as the duration of all drugs dispensed, per patient, within the observation period, starting from *initiation* (set by the index date) and ending at *discontinuation* or the end of the observation period, whichever occurred first.

Initiation was evaluated as a dichotomous event: patient initiates therapy: yes/no and it was quantified as the proportion of patients not exceeding the six-month period after index prescription, which is the maximum allowed time period for dispensing of a prescribed drug in a community pharmacy in Portugal (Portugal Ministry of Health, 2012).

Implementation was quantified by estimation of medication possession ratio (MPR) per drug and per patient. Since during the observation period, many changes to the initially prescribed treatment occurred, the formula for MPR estimation was adjusted to different situations. When a new drug was prescribed during the observation period subsequent to the index date – in addition to or in substitution of the first drug prescribed – a shorter denominator was used (starting from the date of the first dispensing for that new drug). In the case of additions of new drug(s) to the initially prescribed one(s), no changes were made to the formula for MPR estimation of the first drugs. However, in the case of substitution or switching, the denominator of the first drug prescribed (and that was discontinued) was adjusted to the number of days between first dispensing date and discontinuation date. Figure 2 shows the different scenarios for MPR estimation.

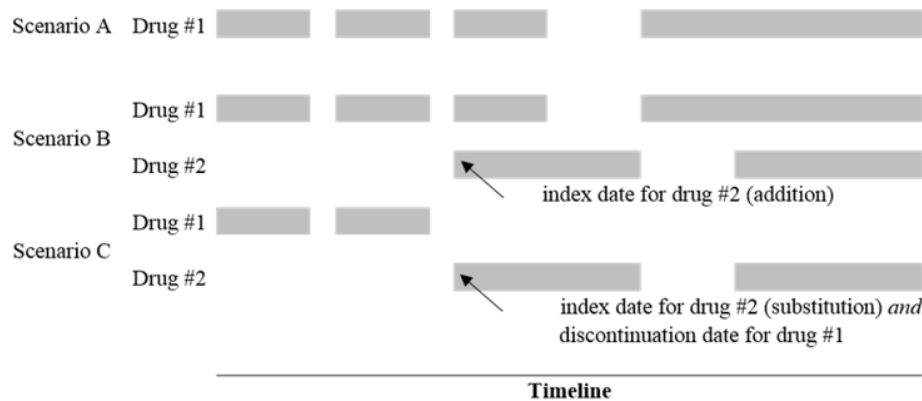
For patients who received multiple OA or antihypertensive drugs, the MPR was estimated for each drug separately, and the overall MPR per patient was the mean of the individual

medicamentos anti-hipertensivos, o MPR foi estimado para cada medicamento separadamente e o MPR global por doente foi a média dos valores dos MPR individuais. Foi utilizado um limiar de 80% para dicotomizar entre boa implementação e má implementação (doentes aderentes vs não aderentes). Cálculos de MPR superiores a 100% foram definidos como 100%.

A descontinuação marca o fim do tratamento, permitindo a estimativa da persistência. A persistência foi considerada em termos de persistência na terapêutica, ou seja, a proporção de doentes que permanecem a tomar qualquer ADO e anti-hipertensor, independentemente de substituições ou do uso de múltiplos medicamentos durante o seguimento. A partir da data *index*, todas as prescrições dispensadas foram consideradas ininterruptas se o tempo entre o fim de uma dispensa e o início da seguinte fosse inferior a 90 dias. A data de interrupção foi definida como a data final da dispensa antes do primeiro intervalo de tratamento de 90 dias ou mais. Sempre que a data de interrupção não tenha sido observada durante o período de observação, o doente foi classificado como utilizador contínuo, ou seja, persistente.

MPR values. A threshold of 80% was used to dichotomize between good implementation and poor implementation (adherent vs non-adherent patients). Calculations of MPR greater than 100% were set to 100%.

Discontinuation marks the end of therapy, allowing the estimation of persistence. *Persistence* was considered in terms of therapy persistence, i.e. the proportion of patients remaining on any OA and antihypertensive drug regardless of switching or the use of multiple drugs during follow-up. Starting from the index date, all dispensed prescriptions were considered uninterrupted if the time between the end of one dispensing and the beginning of the following – maximum allowed treatment gap or grace period – was lower than 90 days. The discontinuation date was set as the end date of the dispensing before the first treatment gap of 90 days or longer. If the discontinuation date was not observed during the observation period, the patient was classified as a continuous user, i.e. persistent.



Figura/Figure 1: Diferentes cenários para a estimativa do MPR/Different scenarios for MPR estimation.

Legenda/Legend: A No cenário A, o MPR é calculado apenas para um único medicamento, usando a fórmula (a). No cenário B, o MPR para o medicamento #1 é calculado usando a fórmula (a) sendo a fórmula (b) usada para o medicamento #2 (b) – a seta assinala a data index para o medicamento #2. No cenário C, o MPR para o medicamento #1 é calculado usando a fórmula (c) sendo a fórmula (b) usada para o medicamento #2 (b) – a seta assinala a data index para o medicamento #2 e a data de descontinuação para o medicamento #1./

2.4. RECOLHA DE DADOS E LIGAÇÃO ENTRE REGISTOS DE PRESCRIÇÃO E FATURAÇÃO

Os dados foram obtidos do SIARS e anonimizados usando protocolos de criptografia, após os quais foram fornecidos à equipa de investigação, conforme especificações definidas no ficheiro de variáveis entregue. Para cada doente, os dados relativos à prescrição e à dispensa/compra (faturação) foram ligados entre si através do número de identificação único de cada receita e o código ATC para cada medicamento prescrito. Assim, um medicamento foi definido como dispensado se houvesse uma correspondência entre os registos de faturação e de prescrição para o número de identificação individual da receita e o código ATC. A ligação aos dados demográficos do doente foi realizada através do número do Serviço Nacional de Saúde do doente (número oculto).

2.5. ANÁLISE DE DADOS

Na análise inicial, todos os doentes com diagnóstico e

2.4. DATA COLLECTION AND LINKAGE

Data were collected from SIARS and de-identified using encryption protocols, after which were provided to the research team, according to defined specifications in a variable codebook. For each patient, prescription and dispensing/claims data were linked together using the unique prescription identification number and Anatomic Therapeutic Code for each prescribed drug. Thus, a drug was defined as dispensed if there was a match between claims and prescribing records for the prescription individual identification number and the ATC code. Linkage to the patient's demographic data was done using the patient's National Health System number (dummy number).

2.5. DATA ANALYSIS

For baseline description, all patients with index diagnoses and index prescription during the first trimester of 2011

prescrição obtidos durante o primeiro trimestre de 2011 foram incluídos. As variáveis contínuas foram descritas através da média e desvio padrão, mediana, mínimo e máximo. Para as variáveis categóricas, os valores foram apresentados através das frequências absolutas e frequências relativas. Para o estudo das diferenças nas diferentes características demográficas e clínicas entre os diferentes grupos estudados (aderentes vs não-aderentes, persistentes vs não-persistentes), realizou-se uma análise bivariada através do teste de Qui-quadrado.

A análise estatística foi realizada através do SPSS, versão 23, utilizando um nível de significância de 5% (p<0.05).

2.6. PROCESSO DE AUTORIZAÇÃO DOS DADOS

Os dados utilizados para este manuscrito foram utilizados a partir dos protocolos número 119/CES/INV2013 e 019/CES/INV/2015, aprovados pela Comissão de Ética para a Saúde da ARSLVT.

3. RESULTADOS

3.1. CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA

Dos 3 211 e dos 10 204 doentes diagnosticados com DM tipo 2 e HTA, respetivamente nas UCSP da RLVT durante o primeiro trimestre de 2011, 564 doentes cumpriram os critérios de elegibilidade. A *Tabela 1* mostra as características dos doentes em estudo.

Tabela/Table 1: Caracterização dos doentes em estudo/Baseline characteristics of patients enrolled in the study.

Características dos doentes/ Patient characteristics	Homens/ Male	Mulheres/ Female	Total
n (%)	323 (57.3%)	241 (42.7%)	564 (100%)
Faixa Etária/Age Range			
Média (anos ± DP)/Mean (years ± SD)	61.8 ± 10.7	64.1 ± 11.2	62.8 ± 11.0
18 to 44	18 (5.6%)	9 (3.7%)	27 (4.8%)
45 to 64	172 (53.3%)	111 (46.1%)	283 (50.2%)
65 to 90	133 (41.2%)	121 (50.2%)	254 (45.0%)
Região/Region (NUTS III)			
Grande Lisboa/Great Lisbon	171 (52.9%)	144 (59.8%)	315 (55.9%)
Península de Setúbal/Setubal Peninsula	57 (17.6%)	36 (14.9%)	93 (16.5%)
Médio Tejo/Middle Tagus	11 (3.4%)	7 (2.9%)	18 (3.2%)
Oeste/West	59 (18.3%)	26 (10.8%)	85 (15.1%)
Lezíria do Tejo/Lezíria West Coast	25 (7.7%)	28 (11.6%)	53 (9.4%)
Poder de Compra/Buying Power			
< 100 %	120 (37.2%)	74 (30.7%)	194 (34.4%)
≥ 100 %	203 (62.8%)	167 (69.3%)	370 (65.6%)

Legenda/Legend: n: Frequência Absoluta; DP: Desvio Padrão; NUTS: Nomenclatura de Unidades Territoriais para Fins Estatísticos/n: Absolute Frequency; %: proportion by study group; NUTS- Nomenclature of Territorial Units for Statistical Purposes.

3.2. CARACTERIZAÇÃO DA ADESÃO: INICIAÇÃO

A taxa de iniciação nos doentes com ambas as doenças, foi de 84.2% (n=475); maior para a DM tipo 2 98.0% (n=553) do que para a HTA 84.6% (n=477). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na decisão de iniciar a terapêutica para a DM tipo 2 e/ ou HTA. Doentes mais velhos mostram taxas de iniciação mais elevadas apenas para o

were included. Continuous variables were described using standard statistical measures: number of observations, mean, standard deviation, median, minimum, and maximum values. Categorical variables were analysed to determine absolute and relative frequencies. To test differences in demographic and other characteristics between groups of patients (i.e. adherent and non-adherent or persistent and non-persistent), bivariate analysis was conducted using chi-square test.

The statistical analysis was performed using SPSS, version 23, a level of significance of 5% being used in comparative analyses (p<0.05).

2.6. DATA PERMIT PROCESS

Data used for this manuscript were used from protocol number 119/CES/INV2013 and protocol number 019/CES/INV/2015, approved by the ethics committee of Regional Health Administration of Lisbon and Tagus Valley.

3. RESULTS

3.1. SOCIODEMOGRAPHIC CHARACTERIZATION:

Of the 3 211 and 10 204 patients, who were diagnosed with type 2 DM and AH respectively in the PHCU of LTVR during the first trimester of 2011, 564 patients complied with the eligibility criteria. *Table 1* shows baseline characteristics of patients enrolled in the study.

3.2. ADHERENCE MEASURES: INITIATION

The initiation rate for both conditions was 84.2% (n=475), higher for type 2 DM 98.0% (n=553) than AH 84.6% (n=477). We found no differences between patient's characteristics and the decision to initiate pharmacological treatment for type 2 DM and/or AH. However, older patients show higher initiation rates only for type 2 DM treatment (chi-square test, p_{DM}= 0.041). Also,

tratamento da DM tipo 2 (teste qui-quadrado, $p_{DM}=0.041$). Além disso, as características relacionadas com a terapêutica, como o número de medicamentos prescritos e/ou o custo do tratamento, não apresentam relação com a iniciação. Os dados estão retratados na *Tabela 2*.

3.3. ADHERENCE MEASURES: IMPLEMENTATION

Among the new users of OA and antihypertensive therapy, only 8.5% (n=44) and 4.2% (n=20), respectively, were classified

Tabela/Table 2: Iniciação dos ADO e terapêutica anti-hipertensiva, por características dos doentes e relacionadas à terapêutica/Initiation of oral antidiabetic and antihypertensive therapy, by patients' and therapeutic-related characteristics.

Características dos doentes/ Patient characteristics	Diabetes Mellitus tipo 2/ Type 2 Diabetes Mellitus			Hipertensão Arterial/ Arterial Hypertension			Diabetes Mellitus tipo 2 e Hipertensão Arterial/ Both Conditions		
	Novos utilizadores/ New users	Não-utilizadores/ Non-users	Valor- p/ p-value	Novos utilizadores/ New users	Não-utilizadores/ Non-users	Valor- p/ p-value	Novos utilizadores/ New users	Não-utilizadores/ Non-users	Valor- p/ p-value
n (%)	553 (98.0%)	11 (2.0%)	-	477 (84.6%)	87 (15.4%)	-	475 (84.2%)	89 (15.8%)	-
Sexo/Genre									
Feminino/Female	237 (98.3%)	4 (1.7%)	p = 0.666	198 (82.2%)	43 (17.8%)	p = 0.170	197 (81.7%)		p = 0.163
Masculino/Male	316 (97.8%)	7 (2.2%)		279 (86.4%)	44 (13.6%)		278 (86.1%)		
Faixa Etária/Age Range									
18 a 44	25 (92.6%)	2 (7.4%)	p = 0.041	23 (85.2%)	4 (14.8%)	p = 0.220	22 (81.5%)		p = 0.172
45 a 64	276 (97.5%)	7 (2.5%)		232 (82.0%)	51 (18.0%)		231 (81.6%)		
65 a 90	252 (99.2%)	2 (0.8%)		222 (87.4%)	32 (12.6%)		222 (87.4%)		
Região/Region (NUTS III)									
Grande Lisboa/Great Lisbon	309 (98.1%)	6 (1.9%)	p = 0.447	272 (86.3%)	43 (13.7%)	p = 0.090	272 (86.3%)		p = 0.102
Península de Setúbal/Setubal Peninsula	90 (96.8%)	3 (3.2%)		80 (86.0%)	13 (14.0%)		78 (83.9%)		
Médio Tejo/Middle Tagus	17 (94.4%)	1 (5.6%)		13 (72.2%)	5 (27.8%)		13 (72.2%)		
Oeste/West	85 (100.0%)	0 (0.0%)		73 (85.9%)	12 (14.1%)		73 (85.9%)		
Lezíria do Tejo/Lezíria West Coast	52 (98.1%)	1 (1.9%)		39 (73.6%)	14 (26.4%)		39 (73.6%)		
Poder de Compra/ Buying Power									
<100 %	192 (99.0%)	2 (1.0%)	p = 0.253	165 (85.1%)	29 (14.9%)	p = 0.820	165 (85.1%)	29 (14.9%)	p = 0.695
≥100 %	361 (97.6%)	9 (2.4%)		312 (84.3%)	58 (15.7%)		310 (83.8%)	60 (16.2%)	
Número de medicamentos prescritos/ Number of drugs prescribed									
1	428 (97.9%)	9 (2.1%)	p = 0.728	329 (82.9%)	68 (17.1%)	p = 0.084			
2 ou mais/or more	125 (98.4%)	2 (1.6%)		148 (88.6%)	19 (11.4%)				
Custo/Costs									
< 5 €	411 (97.6%)	10 (2.4%)	p = 0.442	338 (85.8%)	56 (14.2%)	p = 0.195			
5 – 9,99 €	120 (99.2%)	1 (0.8%)		80 (85.1%)	14 (14.9%)				
≥ 10 €	22 (100.0%)	0 (0.0%)		59 (77.6%)	17 (22.4%)				

Legenda/Legend: n: Frequência Absoluta; %: Proporção por grupo de estudo; NUTS: Nomenclatura de Unidades Territoriais para Fins Estatísticos/n: Absolute Frequency; %: proportion by study group; NUTS- Nomenclature of Territorial Units for Statistical Purposes.

3.3. CARACTERIZAÇÃO DA ADESÃO: IMPLEMENTAÇÃO

Entre os novos utilizadores de ADO e terapia anti-hipertensiva, 8.5% (n=44) e 4.2% (n=20), respetivamente, foram classificados como aderentes, considerando o valor de 80% para o MPR. Tendo em conta ambas as doenças, apenas 3.4% (n=16) dos doentes foram classificados como aderentes. Para ambas as doenças em simultâneo, os doentes de sexo feminino apresentaram uma taxa de implementação maior (5.4% vs 1.9%; $p_{DM e HTA}=0.033$) e os doentes tratados com dois ou mais

as adherent, reaching the threshold of 80% calculated using MPR. Combining both conditions, only 3.4% (n=16) of patients were classified as adherent. For both conditions combined, female patients had a higher implementation rate (5.4% vs 1.9%; $p_{Both\ condition}=0.033$) and patients treated with two or more OA had higher implementation rate only to OA therapy (chi-square test, $p_{DM} < 0.001$). Results are shown in *Table 3*.

ADO tiveram uma maior taxa de implementação apenas para a terapêutica com ADO (teste qui-quadrado, $p_{DM} < 0.001$). Os resultados estão retratados na *Tabela 3*.

treatment-related characteristics, such as the number of drugs prescribed and/or treatment cost were not related to initiation. Data shown in *Table 2*.

Tabela/Table 3: Implementação da terapêutica anti-diabética oral e anti-hipertensiva, de acordo com as características dos doentes e da terapêutica/Implementation of oral antidiabetic and antihypertensive therapy, by patients' and treatment-related characteristics.

Características dos doentes/ Patient characteristics	Diabetes Mellitus tipo 2/ Type 2 Diabetes Mellitus			Hipertensão Arterial/ Arterial Hypertension			Diabetes Mellitus tipo 2 e Hipertensão Arterial/ Both Conditions		
	Aderentes/ Adherents	Não-aderentes/ Non-adherents	Valor- p/ p-value	Aderentes/ Adherents	Não-aderentes/ Non-adherents	Valor- p/ p-value	Aderentes/ Adherents	Não-aderentes/ Non-adherents	Valor- p/ p-value
n (%)	20 (4.2%)	457 (95.8%)	-	44 (8.5%)	471 (91.5%)	-	16 (3.4%)	455 (96.6%)	-
Sexo/Genre									
Feminino/Female	10 (4.9%)	195 (95.1%)	p = 0.517	20 (9.1%)	200 (90.9%)	p = 0.701	11 (5.4%)	191 (94.6%)	p = 0.033
Masculino/Male	10 (3.7%)	262 (96.3%)		24 (8.1%)	271 (91.9%)		5 (1.9%)	264 (98.1%)	
Faixa Etária/Age Range									
18 a 44	0 (0.0%)	21 (100%)	p = 0.096	0 (0.0%)	23 (100%)	p = 0.158	0 (0.0%)	20 (100.0%)	p = 0.584
45 a 64	6 (2.6%)	225 (97.4%)		19 (7.5%)	235 (92.5%)		7 (3.1%)	222 (96.9%)	
65 a 90	14 (6.2%)	211 (93.8%)		25 (10.5%)	213 (89.5%)		9 (4.1%)	213 (95.9%)	
Região/Region (NUTS III)									
Grande Lisboa/Great Lisbon	11 (4.0%)	262 (96.0%)	p = 0.259	22 (7.5%)	273 (92.5%)	p = 0.389	10 (3.7%)	261 (96.3%)	p = 0.409
Península de Setúbal/Setubal Peninsula	5 (6.3%)	74 (93.7%)		8 (9.5%)	76 (90.5%)		4 (5.1%)	75 (94.9%)	
Médio Tejo/Middle Tagus	1 (7.7%)	12 (92.3%)		1 (7.1%)	13 (92.9%)		0 (0.0%)	12 (100.0%)	
Oeste/West	0 (0.0%)	70 (100%)		11 (13.8%)	69 (86.3%)		0 (0.0%)	70 (100.0%)	
Lezíria do Tejo/Lezíria West Coast	3 (7.1%)	39 (92.9%)		2 (4.8%)	40 (95.2%)		2 (5.1%)	37 (94.9%)	
Poder de Compra/ Buying Power									
<100 %	4 (2.5%)	159 (97.5%)	p = 0.172	17 (9.6%)	160 (90.4%)	p = 0.533	3 (1.9%)	158 (98.1%)	p = 0.185
≥100 %	16 (5.1%)	298 (94.9%)		27 (8.0%)	311 (92.0%)		13 (4.2%)	297 (95.8%)	
Número de medicamentos prescritos/ Number of prescribers									
1	16 (4.4%)	347 (95.6%)	p = 0.498	19 (7.9%)	220 (92.1%)	p = 0.093			
2	2 (2.3%)	84 (97.7%)		8 (5.6%)	135 (94.4%)				
3 ou mais/or more	2 (7.1%)	26 (92.9%)		17 (12.8%)	116 (87.2%)				
Número de medicamentos prescritos durante o tratamento/ Number of drugs purchased during treatment									
1	4 (1.3%)	308 (98.7%)	p < 0.001	17 (9.4%)	163 (90.6%)	p = 0.592			
2 ou mais/or more	16 (9.7%)	149 (90.3%)		27 (8.1%)	308 (91.9%)				

Legenda/Legend: n: Frequência Absoluta; %: Proporção por grupo de estudo; NUTS: Nomenclatura de Unidades Territoriais para Fins Estatísticos/n: Absolute Frequency; %: proportion by study group; NUTS- Nomenclature of Territorial Units for Statistical Purposes.

3.4. CARACTERIZAÇÃO DA ADESÃO: DESCONTINUAÇÃO/PERSISTÊNCIA

Dos 564 novos utilizadores de ADO e terapêutica anti-hipertensiva, apenas 5.5% (n=26) e 13.2% (n=68) tiveram algum episódio de descontinuação da terapêutica, durante o período de observação. Combinando ambas as terapias, a taxa de descontinuação foi de apenas 3.4% (n=16).

Foram encontradas diferenças na proporção da

3.4. ADHERENCE MEASURES: DISCONTINUATION/PERSISTENCE

Among the 564 new users of oral antidiabetic and antihypertensive therapy, only 5.5% (n=26) and 13.2% (n=68) experienced any episode of therapy discontinuation during the observation period. Combining both therapies, the discontinuation rate was only 3.4% (n=16).

We found differences in the proportion of persistent

persistência dos doentes entre “faixa etária” para o tratamento da hipertensão ($p_{HTA} < 0.001$) e também para ambas as condições ($p_{Diabetes Mellitus tipo 2 e Hipertensão Arterial} = 0.013$).

Quanto maior o número de medicamentos anti-hipertensivos utilizados no período de observação e o número de prescretores envolvidos no tratamento do doente, maior a taxa de persistência ($p < 0.001$ para a DM e HTA). Os resultados são apresentados na *Tabela 4*.

patients between “age range” for hypertension treatment ($p_{AH} < 0.001$) and also for both conditions ($p_{Both condition} = 0.013$).

The higher the number of antihypertensive drugs used during the observation period and the number of prescribers involved in a patient's treatment, the higher the persistence rate ($p < 0.001$ for both conditions). Results are shown in *Table 4*.

Tabela/Table 4: Descontinuação / Persistência à terapêutica antidiabética oral e anti-hipertensiva, segundo as características dos doentes e relacionadas com a terapêutica/ Discontinuation/Persistence of oral anti-diabetic and antihypertensive therapy, by patients' and treatment-related characteristics.

Características dos doentes/ Patient characteristics	Diabetes Mellitus tipo 2/ Type 2 Diabetes Mellitus			Hipertensão Arterial/ Arterial Hypertension			Diabetes Mellitus tipo 2 e Hipertensão Arterial/ Both Conditions		
	Persistente/ Persistent	Não-persistente/ Non-persistent	Valor- p/ p-value	Persistente/ Persistent	Não-persistente/ Non-persistent	Valor- p/ p-value	Persistente/ Persistent	Não-persistente/ Non-persistent	Valor- p/ p-value
n (%)	451 (94.5%)	26 (5.5%)	-	447 (86.8%)	68 (13.2%)	-	455 (96.6%)	16 (3.4%)	-
Sexo/Genre									
Feminino/Female	196 (95.6%)	9 (4.4%)	$p = 0.376$	194 (88.2%)	26 (11.8%)	$p = 0.422$	197 (97.5%)	5 (2.5%)	$p = 0.339$
Masculino/Male	255 (93.8%)	17 (6.3%)		253 (85.8%)	42 (14.2%)		258 (95.9%)	11 (4.1%)	
Faixa Etária/Age Range									
18 a 44	18 (85.7%)	3 (14.3%)	$p = 0.162$	13 (56.5%)	10 (43.5%)	$p < 0.001$	17 (85.0%)	3 (15.0%)	$p = 0.013$
45 a 64	218 (94.4%)	13 (5.6%)		217 (85.4%)	37 (14.6%)		222 (96.9%)	7 (3.1%)	
65 a 90	215 (95.6%)	10 (4.4%)		217 (91.2%)	21 (8.8%)		216 (97.3%)	6 (2.7%)	
Região/Region (NUTS III)									
Grande Lisboa/Great Lisbon	258 (94.5%)	15 (5.5%)	$p = 0.660$	253 (85.8%)	42 (14.2%)	$p = 0.296$	262 (96.7%)	9 (3.3%)	$p = 1.127$
Península de Setúbal/Setubal Peninsula	75 (94.9%)	4 (5.1%)		76 (90.5%)	8 (9.5%)		78 (98.7%)	1 (1.3%)	
Médio Tejo/Middle Tagus	12 (92.3%)	1 (7.7%)		10 (71.4%)	4 (28.6%)		12 (100.0%)	0 (0.0%)	
Oeste/West	68 (97.1%)	2 (2.9%)		72 (90.0%)	8 (10.0%)		68 (97.1%)	2 (2.9%)	
Lezíria do Tejo/Lezíria West Coast	38 (90.5%)	4 (9.5%)		36 (85.7%)	6 (14.3%)		35 (89.7%)	4 (10.3%)	
Poder de Compra/ Buying Power									
<100 %	157 (96.3%)	6 (3.7%)	$p = 0.220$	160 (90.4%)	17 (9.6%)	$p = 0.081$	156 (96.9%)	5 (3.1%)	$p = 0.801$
≥100 %	249 (93.6%)	20 (6.4%)		287 (84.9%)	51 (15.1%)		299 (96.5%)	11 (3.5%)	
Número de medicamentos prescritos/ Number of prescribers									
1	338 (93.1%)	25 (6.9%)	$p = 0.047$	191 (79.9%)	48 (20.1%)	$p < 0.001$			
2	85 (98.8%)	1 (1.2%)		127 (88.8%)	16 (11.2%)				
3 ou mais/or more	28 (100%)	0 (0.0%)		129 (97.0%)	4 (3.0%)				
Número de medicamentos prescritos durante o tratamento/ Number of drugs purchased during treatment									
1	295 (94.6%)	17 (5.4%)	$p = 0.998$	140 (77.8%)	40 (22.2%)	$p < 0.001$			
2 ou mais/or more	156 (94.5%)	9 (5.5%)		307 (91.6%)	28 (8.4%)				

Legenda/Legend: n: Frequência Absoluta; %: Proporção por grupo de estudo; NUTS: Nomenclatura de Unidades Territoriais para Fins Estatísticos/n: Absolute Frequency; %: proportion by study group; NUTS- Nomenclature of Territorial Units for Statistical Purposes.

4. DISCUSSÃO

Os dados de vida real confirmam que os doentes

4. DISCUSSION

In the real world, patients have multiple illnesses (Nuño-

apresentam múltiplas comorbidades (Nuño-Solinís et al., 2014). Este facto representa um desafio para os médicos, uma vez que os estudos clínicos geralmente incluem doentes com uma única doença e muitas vezes excluem doentes com múltiplas comorbidades (Osmun et al., 2015). O presente estudo teve como objetivo a avaliação da adesão à terapêutica numa coorte de indivíduos recém-diagnosticados com DM tipo 2 e HTA, nas UCSP. Observou-se uma taxa de iniciação de 84.2% nos doentes com ambas as doenças, ou seja, 475 doentes adquiriram pelo menos um medicamento ADO e/ou anti-hipertensivo até 90 dias após a primeira prescrição. No que diz respeito à adesão por doença, a iniciação na DM tipo 2 foi de 98.0%, enquanto na HTA foi de 84.6%. Este achado pode significar que os doentes atribuem uma importância maior a DM, em detrimento da HTA, apesar de esta última ser mais comum na população (Liu et al., 2019; Stopa et al., 2018) e responsável por um maior número de mortes (Raşoveanu et al., 2019). A maior decisão de iniciação do tratamento da DM pode ser justificada pelo facto de estes doentes terem uma menor expectativa de vida e menos saudável, revelando pior qualidade de vida, facto que foi observado no estudo realizado por Liang et al. (Liang et al., 2020). Os diabéticos desenvolvem mais facilmente outras complicações crónicas, que podem resultar em amputações, cegueira, entre outros, afetando assim a qualidade de vida (Liang et al., 2020).

A taxa de implementação de ambas as doenças, foi de 3.4%, para a DM tipo 2 de 4.2% e para a terapêutica da HTA de 8.5%. Estes dados retratam uma baixa adesão à terapêutica para o tratamento de ambas as doenças, o que coincide com a literatura. Esta relata dificuldades na adesão à terapêutica recomendada na DM e HTA, o que pode acarretar dificuldade na gestão e controlo da doença (Madureira Dias et al., 2011). De acordo com a OMS (Hsu et al., 2003), a adesão à terapêutica nos países desenvolvidos é cerca de 50%. No estudo realizado por Lau et al. (Lau & Nau, 2004) foi encontrada uma não-adesão à terapêutica da DM tipo 2 entre 9% e 80%, enquanto Carvalho et al. (Carvalho & Santos, 2019), encontraram uma adesão à terapêutica a variar entre 18.8% a 85% nos doentes com HTA. Os valores encontrados são, no entanto, difíceis de comparar, uma vez que não existe uma regra para a avaliação da adesão à terapêutica (Ung et al., 2013), usando-se diferentes métodos para a avaliação da mesma (Mansouri et al., 2011).

No entanto, as taxas de descontinuação são baixas: 3.4% tendo em conta ambas as doenças. Dos doentes que iniciaram a terapêutica da DM tipo 2 e da HTA, apenas 5.5% e 13.2%, respetivamente, interromperam, por completo, o tratamento. Apesar de ser elevada para ambas as doenças, a persistência mostrou-se maior na DM tipo 2 (94.5%) quando comparada com a HTA (86.8%), assim como a iniciação. Eventualmente, este facto pode ser justificado com a comparticipação pelo Estado no preço dos ADO, cuja percentagem é de 90%. O preço de venda ao público dos ADO é mais elevado, comparativamente aos anti-hipertensivos, pelo que a aquisição sem uma receita médica dos ADO é menos provável de ocorrer (Ministério Da Saúde, 2010).

A faixa etária foi a variável sociodemográfica que apresentou diferenças estatisticamente significativas na iniciação da terapêutica da DM tipo 2. Verificou-se que as taxas de iniciação, em ambas as doenças, foram sempre mais elevadas nos idosos.

Solinís et al., 2014). This fact represents a challenge for doctors, since clinical studies usually include patients with a single disease and often exclude patients with multiple comorbidities (Osmun et al., 2015). The present study focused on the assessment of medication adherence in a cohort of individuals newly diagnosed with type 2 DM and AH, at PHCU. An initiation rate of 84.2% was observed in patients with both diseases, that is, 475 patients purchased at least one OA and/or antihypertensive drug, up to 90 days after the first prescription. In terms of medication adherence per disease, initiation rate in type 2 DM was 98.0%, while in AH it was 84.6%. This finding may mean that patients attach a higher importance to DM compared to AH, despite the latter being more common in the population (Liu et al., 2019; Stopa et al., 2018) and responsible for a higher number of deaths (Raşoveanu et al., 2019). The higher decision to initiate DM treatment can be justified by the fact that diabetic patients show a lower life expectancy and less health, revealing worse quality of life, a fact that was observed in the study by Liang et al. (Liang et al., 2020). The diabetic patients develop other chronic complications, which can result in amputations, blindness, among others, thus affecting the quality of life (Liang et al., 2020).

The implementation rates for both diseases combined was 3.4%, for type 2 DM was 4.2% and for AH therapy was 8.5%. These data show a low medication adherence for the treatment of both diseases, which is coincident with the literature. This reports difficulties in medication adherence processes in DM and AH, which can lead to difficulties in the management and control of disease (Madureira Dias et al., 2011). According to the WHO (Hsu et al., 2003), medication adherence for NCDs in developed countries is about 50%. In the study conducted by Lau et al. (Lau & Nau, 2004), it was found a non-adherence to type 2 DM between 9% and 80%, while Carvalho et al. (Carvalho & Santos, 2019), found a rate between 18.8% and 85% with AH. The values found are, however, difficult to compare, since there is no rule for the assessment of medication adherence (Ung et al., 2013), using different methods to evaluate the same (Mansouri et al., 2011).

However, discontinuation rates are low: 3.4% considering both diseases. Of the patients who initiated type 2 DM and AH therapy, only 5.5% and 13.2%, respectively, stopped treatment altogether. Despite being high for both diseases, persistence was shown to be higher in type 2 DM (94.5%) when compared to AH (86.8%), just like for initiation. Eventually, this fact can be justified with the health care support in the price of OA drugs, whose percentage is 90%. These drugs retail price is higher compared to antihypertensive drugs, so purchase without a prescription for OA drugs is less likely to occur (Ministério Da Saúde, 2010).

The age was the sociodemographic variable that showed statistically significant differences in the initiation of therapy for type 2 DM. We found that the initiation rates in both diseases were always higher in older patients. That can be justified by the existence of other comorbidities for which this population is already undergoing treatment (Brown et al., 2016) and, therefore, have a greater awareness of the consequences of non-adherence and a greater predisposition for medication adherence. Age was also a statistically significant variable in persistence, when evaluated in both diseases simultaneously

Esta situação que pode ser justificada através da existência de outras comorbilidades para as quais esta população já realiza tratamento (Brown et al., 2016) e, por isso, apresentam uma maior consciencialização das consequências da não-adesão e uma maior pré-disposição na adesão à terapêutica. A faixa etária foi também uma variável estatisticamente significativa na persistência, quando avaliada em ambas as doenças em simultâneo e ainda na HTA, com os doentes mais velhos a serem mais persistentes. Os doentes mais jovens (faixa etária dos 18-44 anos) foram os mais propensos a descontinuar o seu tratamento. Este achado pode ser justificado pelo facto de as doenças crónicas em estudo serem assintomáticas no estadió inicial, que podem reduzir a motivação dos doentes para tomar os medicamentos prescritos, podendo ainda desvalorizar as consequências que a baixa adesão à terapêutica pode provocar (N. U. L. Tavares et al., 2016).

O número de medicamentos adquiridos durante o tratamento da DM tipo 2 no processo de implementação e no tratamento da HTA no processo de persistência, revelam uma maior adesão à terapêutica com dois ou mais medicamentos adquiridos. A aquisição de um maior número de medicamentos pode significar a maior consciencialização da gravidade da doença, que por sua vez está associada a maior adesão (Leite & Vasconcellos, 2003).

No nosso estudo, os doentes revelaram ser mais persistentes na terapêutica da HTA, quando obtinham prescrições de três ou mais médicos prescritores. Os resultados obtidos podem ser justificados pelo facto de um maior número de prescritores permitir que os doentes tenham acesso a um maior número de receitas médicas, pelo que a probabilidade de o doente vir a adquirir uma das receitas pode ser superior comparativamente a uma prescrição de somente um médico prescritor.

Na análise da implementação do tratamento de ambas as doenças em simultâneo, foi possível verificar que a variável "sexo" foi estatisticamente significativa com maior implementação da terapêutica nas mulheres de que nos homens. Este achado vai de encontro ao estudo realizado por Loyola Filho et al. (N. U. L. Tavares et al., 2016), que associou ao sexo feminino um maior consumo de medicamentos. Uma possível justificação é a de que as mulheres procuram mais os serviços de saúde (Vancini-Campanharo et al., 2015), realizando um maior número de exames e consumindo mais medicamentos (Gomes & Nascimento, 2006).

O tratamento da HTA é implementado de forma mais adequada ao longo do tempo, sendo a taxa de implementação aproximadamente duas vezes superior quando comparada à taxa de implementação do tratamento da DM tipo 2. Em oposição, o risco de descontinuação do tratamento demonstrou ser mais acentuado para a HTA. Estes resultados demonstram que o problema major não está no facto dos doentes descontinuarem o tratamento, mas sim na forma incorreta como estes o implementam. Assim, é crucial trabalhar nesta componente. Perante isto, é crucial o desenvolvimento de diversas estratégias interventivas que possam promover a adoção de comportamentos para o aumento da adesão.

5. CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos, verificou-se que a

and still in AH, with older patients being more persistent. Younger patients (18 to 44 years old) were more likely to discontinue their treatment. This finding can be justified by the fact that the NCDs under study are asymptomatic in the initial stage, which can reduce the motivation of patients to take the prescribed drugs, and also can devalue the consequences associated with low medication adherence (N. U. L. Tavares et al., 2016).

The number of drugs purchased during the treatment of type 2 DM in the implementation component and in the treatment of AH in the persistence component, reveal a higher medication adherence when two or more drugs are prescribed to these patients. The purchase of more drugs can mean higher awareness of the severity of the disease, which in turn is associated with higher medication adherence (Leite & Vasconcellos, 2003).

In our study, patients seem to be more persistent in AH therapy when obtaining prescriptions from three or more prescribers. This result can be justified by the fact that a greater number of prescribers allows patients to have access to a higher number of medical prescriptions, so that the probability that the patient will purchase one of the prescriptions may be higher compared to a prescription of only prescriber.

In assessment of implementation of the treatment of both diseases simultaneously, it was possible to verify that the "gender" variable was statistically significant with higher implementation in females than in males. This finding is in line with the study by Loyola Filho et al. (N. U. L. Tavares et al., 2016), which associated taking more drugs to women. A possible justification is that women are more likely to seek health services (Vancini-Campanharo et al., 2015), taking a higher number of medical exams and consuming more drugs (Gomes & Nascimento, 2006).

The treatment of AH is more properly implanted over the time, being the implementation rates approximately two times higher when compared to implementation rates of type 2 DM therapy. However, the risk of discontinuing treatment was more pronounced for AH. These results demonstrate that the major problem is not in the fact that patients discontinue their treatment, but in the incorrect way in which they implement it. Thus, it is crucial to work on this component. In view of this, it is crucial to develop several intervention strategies that can promote the adoption of behaviours to increase the medication adherence.

5. CONCLUSION

In view of the results obtained, it was found that the importance given to the disease varies in the patient himself. In the same patient may be a positive decision to initiate a therapy for a disease and not so positive to initiate the therapy for another disease. Therefore, for the same patient with both diseases under study, the same variable may have a different effect. For this fact, in order to assess medication adherence in a real context, it is necessary to carry out a patient assessment, not due to disease. In this context, and considering that to date, through an extensive literature search of studies about type 2 DM and AH, were not found studies about medication adherence in a common sample of patients with both diseases.

importância que é dada à doença varia na própria pessoa. Na mesma pessoa pode haver uma decisão positiva de iniciar a terapêutica de uma doença e não tão positiva de iniciar a terapêutica para outra doença. Assim sendo, para o mesmo doente com ambas as doenças em estudo, a mesma variável pode ter efeito diferente. Por esse motivo, para avaliar a adesão à terapêutica em contexto real é necessário realizar-se uma avaliação por doente, não por doença. Neste contexto, e tendo em conta que até à data, através de uma extensa pesquisa de literatura de estudos realizados para a DM tipo 2 e a HTA, não foram encontrados estudos referentes a dados da adesão à terapêutica numa amostra comum de doentes com ambas as doenças. Em análise, esperamos que a presente investigação tenha contribuído para a compreensão do panorama da adesão à terapêutica em doentes com duas doenças crónicas simultâneas e permita a realização futura de novos estudos neste âmbito.

A inovação da pesquisa (doentes com duas doenças em simultâneo) é um ponto forte deste estudo, porém apresenta algumas limitações como o pequeno tamanho da amostra e a data da recolha de dados. É importante realizar o estudo com dados mais recentes. Os resultados desta investigação podem ser influenciados por diferenças políticas do SNS: compra de comparticipação/medicamentos genéricos.

AGRADECIMENTOS

Este artigo foi desenvolvido no âmbito de uma dissertação de mestrado. Gostaríamos de expressar os nossos especiais agradecimentos à Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo, por providenciarem os dados necessários para a realização desta pesquisa.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesses que possa ter influenciado o trabalho relatado neste artigo. Esta pesquisa não recebeu nenhuma subvenção específica de agências de financiamento dos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

CONTRIBUIÇÕES AUTORAIS

Conceptualização, AC e PC; metodologia, AC; validação, AC e PC; análise formal, AR, AC e PC; investigação, AR, AC e PC; curadoria de dados, AC; redação - preparação do esboço original, AR; redação – revisão e edição, AC e PC; supervisão, AC e PC; coordenação do projeto, PC; obtenção de financiamento, não aplicável. Todos os autores leram e concordaram com a versão publicada do manuscrito.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS/REFERENCES

- Administração Central Dos Serviços De Saúde. *Classificação Internacional de Cuidados de Saúde Primários: 2ª edição*, 2011.
- Al-Noumani, H., Wu, J. R., Barksdale, D., Sherwood, G., Alkhasawneh, E., & Knafl, G. Health beliefs and medication adherence in patients with hypertension: A systematic review of quantitative studies. *Patient Education and Counseling*, 102(6), 1045–1056, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2019.02.022>
- Allam, M. F., & Arjona, M. A. O. Health promotion or pharmacological treatment for chronic diseases? *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*, 54, 11–13, 2013. <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2013.54.1.364>
- Awodele, O., & Osuolale, J. A. Medication adherence in type 2 diabetes patients: study of patients in Alimosho General Hospital, Igando, Lagos, Nigeria. *African Health Sciences*, 15(2), 513–522, 2015. <https://doi.org/10.4314/ahs.v15i2.26>
- Barba, E. L., de Miguel, M. R., Hernández-Mijares, A., Alonso-Moreno, F. J., Peña, M. L. O., Aceituno, S., & Dader, M. J. F. Medication adherence and persistence in type 2 diabetes mellitus: perspectives of patients, physicians and pharmacists on the Spanish health care system. *Patient Preference and Adherence*, 11, 707–718, 2017. <https://doi.org/10.2147/PPA.S122556>

We hope that the present investigation has contributed to the understanding of the panorama of medication adherence in patients with two simultaneous NCDs and allows future new studies in this area.

The innovation of the research (patients with two diseases simultaneously) is a strong point of this study, however it has some limitations such as the small size of the sample and the date of data collection. It is important to perform the study with more recent data. The results of this research can be influenced by differences SNS policy: purchase of reimbursement/ generic drugs.

ACKNOWLEDGMENT

This article was developed within the scope of a master's thesis. We would like to express our special thanks and gratitude to the Regional Health Administration of Lisbon and Tagus Valley for providing the necessary data for this research.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that there is no conflict of interest that might have influenced the work reported in this article. This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

Conceptualization, AC e PC; methodology, AC; validation, AC e PC; formal analysis, AR, AC e PC; investigation, AR, AC e PC; data curation, AC; writing - preparation of the original draft, AR; writing – review and editing, AC e PC; supervision, AC e PC; project coordination, PC; obtaining financing, not applicable. All authors read and agreed to the published version of the manuscript.

- Brown, M. T., Bussell, J., Dutta, S., Davis, K., Strong, S., & Mathew, S. Medication Adherence: Truth and Consequences. *American Journal of the Medical Sciences*, 351(4), 387–399, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2016.01.010>
- Carvalho, A. S., & Santos, P. Medication adherence in patients with arterial hypertension: the relationship with healthcare systems' organizational factors. *Patient Preference and Adherence*, 13, 1761–1774, 2019. <https://doi.org/10.2147/PPA.S216091>
- Durand, H., Hayes, P., Morrissey, E. C., Newell, J., Casey, M., Murphy, A. W., & Molloy, G. J. Medication adherence among patients with apparent treatment-resistant hypertension: systematic review and meta-analysis. *Journal of Hypertension*, 35(1), 1–12, 2017. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001502>
- Gomes, R., & Nascimento, E. F. do. A produção do conhecimento da saúde pública sobre a relação homem-saúde: uma revisão bibliográfica. *Cadernos de Saúde Pública*, 22(5), 901–911, 2006. <https://doi.org/10.1590/s0102-311x2006000500003>
- Gyasi, R. M., Phillips, D. R., & Meeks, S. Aging and the Rising Burden of Noncommunicable Diseases in Sub-Saharan Africa and other Low- And Middle-Income Countries: A Call for Holistic Action. *Gerontologist*, 60(5), 806–811, 2020. <https://doi.org/10.1093/geront/gnz102>
- Hsu, N.-C., Lin, Y.-F., Shu, C.-C., Yang, M.-C., & Ko, W.-J. Adherence to long-term therapies: Evidence for action, 2003. <https://doi.org/10.1177/1049909112449068>
- Kennedy-Martin, T., Boye, K. S., & Peng, X. Cost of medication adherence and persistence in type 2 diabetes mellitus: a literature review. *Patient Preference and Adherence*, 11, 1103–1117, 2017. <https://doi.org/10.2147/PPA.S136639>
- Lau, D. T., & Nau, D. P. Oral antihyperglycemic medication nonadherence and subsequent hospitalization among individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 27(9), 2149–2153, 2004.
- Leite, S. N., & Vasconcellos, M. da P. C. Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para a discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. *Ciência & Saúde Coletiva*, 8(3), 775–782, 2003. <https://doi.org/10.1590/s1413-81232003000300011>
- Liang, C. C., Hsu, W. C., Tsai, Y. Te, Weng, S. J., Yang, H. P., & Liu, S. C. Healthy life expectancies by the effects of hypertension and diabetes for the middle aged and over in Taiwan. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17, 1–9, 2020. <https://doi.org/10.3390/ijerph17124390>
- Lira, C. A. B., Viana, R. B., Luz, N. F., de Santana, M. G., Campos, M. H., Vancini, R. L., & Andrade, M. S. Analysis of type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension content in exercise physiology textbooks. *Advances in Physiology Education*, 43, 253–258, 2019. <https://doi.org/10.1152/ADVAN.00043.2019>
- Liu, C. Y., Zhang, W., Ji, L. N., & Wang, J. G. Comparison between newly diagnosed hypertension in diabetes and newly diagnosed diabetes in hypertension. *Diabetology and Metabolic Syndrome*, 11(69), 1–7, 2019. <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0465-3>
- Madureira Dias, A., Cunha, M., Marques Dos Santos, A., Gandra Neves, A., Coimbra Pinto, A., Anjos Silva, A., & Armindo Castro, S. Adesão ao regime terapêutico na doença crônica: revisão da literatura. *Millenium - Journal of Education, Technologies, and Health*, 40, 201–219, 2011.
- Mansouri, K., Iliev, M. E., Rohrer, K., & Shaarawy, T. Compliance and knowledge about glaucoma in patients at tertiary glaucoma units. *International Ophthalmology*, 31(5), 369–376, 2011. <https://doi.org/10.1007/s10792-011-9468-2>
- Menezes, I. A hipertensão arterial na diabetes mellitus etiopatogenia e tratamento. *Acta Medica Portuguesa, Suppl 1*, 43–44, 1989.
- Portugal Ministry of Health. Portaria nº 924-A/2010 de 17 de setembro. In *Diário da República nº182/2010, 1º Suplemento, Série I*, 2010.
- Nuño-Solinis, R., Elorriaga, K. P., Pereira, C. R., Martínez, A. G., & Gabilondo, M. A. La multimorbilidad vista desde la perspectiva de los profesionales de atención primaria. *Atencion Primaria*, 46(S3), 3–9, 2014. [https://doi.org/10.1016/S0212-6567\(14\)70059-9](https://doi.org/10.1016/S0212-6567(14)70059-9)
- Osmun, W. E., Kim, G. P., & Harrison, E. Patients with multiple comorbidities. *Canadian Family Physician*, 61(April), 378–379, 2015.
- Portugal Ministry of Health. Portaria nº 137-A/2012, de 11 de maio. In *Diário da República 1ª Série Nº 92*, 2012.
- Radovanovic, C. A. T., Afonso Dos Santos, L., De Barros Carvalho, M. D., & Marcon, S. S. Arterial hypertension and other risk factors associated with cardiovascular diseases among adults. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 22(4), 547–553, 2014. <https://doi.org/10.1590/0104-1169.3345.2450>
- Rașoveanu, A. N. D. A. B., Ruce, R. O. C., Ogoantă, L. A. M., & Ârlig, V. A. C. The Treatment of Arterial Hypertension. *Current Health Science Journal*, 45(4), 358–365, 2019. <https://doi.org/10.12865/CHSJ.45.04.03>
- Rodrigues, A. P., Gaio, V., Kislaya, I., Graff-Iversen, S., Cordeiro, E., Silva, A. C., Namorado, S., Barreto, M., Gil, A. P., Antunes, L., Santos, A., Pereira-Miguel, J., Nunes, B., & Matias-Dias, C. Prevalência de hipertensão arterial em Portugal: resultados do Primeiro Inquérito Nacional com Exame Físico (INSEF 2015). *Observações Boletim Epidemiológico*, 9, 11–14, 2017. http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/4765/1/Boletim_Epidemiologico_Observacoes_NEspecia8-2017_artigo7.pdf
- Sampanis, C., & Zamboulis, C. Arterial hypertension in diabetes mellitus: from theory to clinical practice. *Hippokratia*, 12(2), 74–80, 2008.
- Stopa, S. R., Cesar, C. L. G., Segri, N. J., Alves, M. C. G. P., Barros, M. B. de A., & Goldbaum, M. Prevalência da hipertensão arterial, do diabetes mellitus e da adesão às medidas comportamentais no Município de São Paulo, Brasil, 2003-2015. *Cadernos de Saude Publica*, 34(10), 1–11, 2018. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00198717>
- Storch, A., Jost, W. H., Vieregge, P., Durner, J., & Mu, T. Clinical aspects of adherence to pharmacotherapy in Parkinson disease. *Medicine*, 97(23), 1–6, 2018. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.2742>
- Tavares, A., Coelho, M. A., & Rascôa, C. L. Perfil de Saúde 2015 e Seus Determinantes da Região de Lisboa e Vale do Tejo 2015. *Arslvt*, 1, 1–297, 2015.
- Tavares, N. U. L., Bertoldi, A. D., Mengue, S. S., Arrais, P. S. D., Luiza, V. L., Oliveira, M. A., Ramos, L. R., Farias, M. R., & Pizzol, T. da S. D. Fatores associados à baixa adesão ao tratamento farmacológico de doenças crônicas no Brasil. *Revista de Saúde Pública*, 50(2), 1–11, 2016. <https://doi.org/10.1590/S1518-8787.2016050006150>
- Ung, C., Zhang, E., Alfaro, T., Murakami, Y., Zhang, M., Seider, M. I., Lin, S., & Singh, K. Glaucoma severity and medication adherence in a County Hospital Population. *Ophthalmology*, 120(6), 1150–1157, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.11.026>
- Vale, S. do, Martins, A. F., Cruz, D., & Freitas, G. Programa Nacional Para A Diabetes 2019. *Desafios E Estratégias*, 2019. <https://www.dgs.pt/documentos-e-publicacoes/relatorio-programa-nacional-para-a-diabetes-desafios-e-estrategias-2019-pdf.aspx>
- Vancini-Campanharo, C. R., Oliveira, G. N., Andrade, T. F. L., Okuno, M. F. P., Lopes, M. C. B. T., & Batista, R. E. A. Systemic arterial hypertension in the emergency service: medication adherence and understanding of this disease. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 23(6), 1149–1156, 2015. <https://doi.org/10.1590/0104-1169.0513.2660>
- Volpe, M., Battistoni, A., Savoia, C., & Tocci, G. Understanding and treating hypertension in diabetic populations. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, 5(5), 353–363, 2015. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-3652.2015.06.02>

- Vrijens, B., Antoniou, S., Burnier, M., de la Sierra, A., & Volpe, M. Current situation of medication adherence in hypertension. *Frontiers in Pharmacology*, 8(MAR), 1–8, 2017. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00100>
- Vrijens, B., De Geest, S., Hughes, D. A., Przemyslaw, K., Demonceau, J., Ruppert, T., Dobbels, F., Fargher, E., Morrison, V., Lewek, P., Matyjaszczyk, M., Mshelia, C., Clyne, W., Aronson, J. K., & Urquhart, J. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 73(5), 691–705, 2012. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x>
- World Health Organization. *Hypertension*. Hypertension, 2020. https://www.who.int/health-topics/hypertension/#tab=tab_1
- World Health Organization. *Global Action Plan 2013- 2014 for the prevention control of noncommunicable diseases*, 2013. <https://doi.org/10.1590/0034-7167.2016690422i>
- World Health Organization. *Noncommunicable diseases*. World Health Organization, 2020. https://www.who.int/health-topics/noncommunicable-diseases#tab=tab_1

Atividade atípica do Vírus Sincicial Respiratório durante a pandemia de COVID-19 num hospital português

Atypical activity of Respiratory Syncytial Virus during the COVID-19 pandemic in a Portuguese hospital

Márcia Oliveira^{1,2} , Nádia Martins¹ , Sandra Mota^{2,3} , Manuela Amorim^{2,3*} 

¹Serviço de Patologia Clínica, Centro Hospitalar Póvoa de Varzim - Vila do Conde, Póvoa de Varzim, Portugal

²Escola Superior de Saúde do Politécnico do Porto (ESS|PPorto), Porto, Portugal

³REQUIMTE/LAQV, Escola Superior de Saúde, Instituto Politécnico do Porto, Porto, Portugal

*Autor correspondente/Corresponding author: manuela.amorim@ess.ipp.pt

Recebido/Received: 07-12-2023; Revisto/Revised: 16-04-2024; Aceite/Accepted: 20-02-2024

Resumo

Introdução: O Vírus Sincicial Respiratório (RSV) representa a principal causa de infeção aguda do trato respiratório inferior em crianças até aos 5 anos de idade. Após o início da pandemia da COVID-19 em 2020, foi necessário implementar medidas de controlo, que afetaram igualmente a atividade do RSV. **Objetivos:** Estudar o perfil epidemiológico do RSV em utentes pediátricos que recorreram ao Centro Hospitalar da Póvoa de Varzim - Vila do Conde, no período de 1 de setembro de 2019 até 31 de março de 2022. **Metodologia:** Estudou-se os resultados da pesquisa de RSV por Reação em Cadeia da Polimerase, através da consulta de registos existentes no SISLAB®. A sua sistematização realizou-se no IBM SPSS Statistics 28. **Resultados:** A atividade do RSV na época sazonal de 2019/2020 iniciou na semana 49 de 2019 e terminou na semana 11 de 2020. Na época sazonal de 2020/2021 não se registaram casos de infeção. Registou-se atividade do RSV da semana 24 de 2021 até à semana 3 de 2022. Entre 2019 e 2020, as crianças com idade inferior a 13 meses representaram 57,1% dos casos de infeção, e entre 2021 e 2022, 24,3%. **Conclusão:** A ausência de atividade do RSV coincidiu com a implementação de medidas de controlo da COVID-19. O surto inter-sazonal registou-se após a flexibilização das mesmas, observando-se assim um perfil epidemiológico do RSV diferente do habitualmente registado em Portugal.

Palavras-chave: Vírus Sincicial Respiratório, epidemiologia, COVID-19, SARS-CoV-2, surto de doença.

Abstract

Introduction: Respiratory Syncytial Virus (RSV) represents the main cause of acute lower respiratory tract infection in children up to 5 years of age. After the COVID-19 pandemic started in 2020, it was necessary to implement control measures that also affected RSV activity. **Objectives:** Study the epidemiological profile of RSV in paediatric patients who attended Centro Hospitalar Póvoa de Varzim - Vila do Conde, from September 1, 2019, to March 31, 2022. **Methodology:** We studied the results of RSV screening by Polymerase Chain Reaction by consulting existing records in SISLAB®. Data analysis was performed in IBM SPSS Statistics 28. **Results:** The activity of RSV in the 2019/2020 season started on week 49 of 2019 and ended on week 11 of 2020. In the 2020/2021 season, there were no cases of infection. RSV activity was recorded from week 24 of 2021 until week 3 of 2022. Regarding RSV infection in children under 13 months, it represented 57.1% of infection cases, between 2019 and 2020, and 24.3% between 2021 and 2022. **Conclusion:** The absence of RSV activity coincided with the implementation of COVID-19 control measures. We registered an inter-seasonal outbreak of RSV after those control measures were relaxed, thus observing an RSV epidemiological profile different from that normally recorded in Portugal.

Keywords: Respiratory Syncytial Viruses, epidemiology, COVID-19, SARS-CoV-2, disease outbreaks.

1. INTRODUÇÃO

O Respiratory Syncytial Virus (RSV) tem um grande impacto socioeconómico nos sistemas de saúde uma vez que representa a principal causa de infeção aguda do trato respiratório inferior em crianças até aos 5 anos de idade (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2021). Estas são normalmente expostas a este vírus em creches ou escolas, e a sua transmissão dá-se por contacto direto ou contacto indireto (Centers for Disease

1. INTRODUCTION

The Respiratory Syncytial Virus (RSV) has a major socioeconomic impact on health systems since it represents the leading cause of acute lower respiratory tract infection in children up to 5 years old (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2021). These children are usually exposed to the virus in day-care centers or schools, and its transmission is through direct or indirect contact (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2021; Cohen *et al.*, 2021). The vast majority are infected at least once by the age of two (Smith *et al.*, 2017) and reinfection throughout life is common, since

Control and Prevention (CDC), 2021; Cohen *et al.*, 2021). A grande maioria são infetadas pelo menos uma vez até aos dois anos de idade (Smith *et al.*, 2017) e a reinfeção por este vírus ao longo da vida é comum, uma vez não confere imunidade completa (Kimberlin *et al.*, 2021; Zheng *et al.*, 2021).

Para prevenir doença grave e hospitalização em crianças com risco elevado, a *American Academy of Pediatrics* (AAP) recomenda a utilização do anticorpo monoclonal, Palivizumab, durante os meses de maior incidência como imunoprofilaxia (Kimberlin *et al.*, 2021).

Os sintomas clínicos provocados pelo RSV não são específicos, pelo que a confirmação laboratorial é necessária para diferenciar a infeção causada por estes vírus (Barr & Graham, 2021; Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2021; Mammias *et al.*, 2020). O *Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) é o teste mais utilizado para o seu diagnóstico. Alguns *kits* comerciais disponíveis no mercado são ensaios multiplex que permitem a deteção simultânea de múltiplos vírus respiratórios (Barr & Graham, 2021; Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2021; Kimberlin *et al.*, 2021).

A 11 de março de 2020 a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou a pandemia do Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), uma doença infecciosa causada pelo *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) (World Health Organization (WHO), 2021). Uma vez que foi observado um aumento do número de hospitalizações por COVID-19 nos primeiros meses de 2020, foi necessário implementar medidas de intervenção não farmacológicas que visam prevenir e/ou controlar a transmissão do SARS-CoV-2 na comunidade (European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), 2021). Essas medidas foram implementadas no hemisfério sul antes do início da época sazonal dos vírus respiratórios (Di Mattia *et al.*, 2021), e em alguns desses países a circulação do RSV foi escassa durante a época sazonal de outono/inverno de 2020. Durante a época sazonal de outono/inverno de 2020/2021 também se verificou uma escassa circulação do RSV em alguns países do hemisfério norte (Van Summeren *et al.*, 2021; Williams *et al.*, 2021).

Uma vez que a transmissão do RSV é semelhante à do SARS-CoV-2 (Hussain *et al.*, 2021), vários condicionalismos impostos pela pandemia da COVID-19 podem ter tido um impacto na transmissibilidade pessoa-a-pessoa, e pensa-se que tiveram um importante papel na diminuição da atividade do RSV (Edwards, 2021; Ujiie *et al.*, 2021). O *COVID-19 Stringency Index* sugere que os países onde não foi observada a epidemia de RSV aplicaram medidas mais rigorosas no controlo da pandemia quando comparados com países em que esta foi observada (Ritchie *et al.*, 2020; Van Summeren *et al.*, 2021).

A comunidade científica previa que a próxima epidemia de RSV pudesse estar relacionada com o relaxamento das medidas de controlo da COVID-19 (Foley *et al.*, 2021). No final do inverno de 2020, início da primavera/verão, foi observado um aumento da atividade do RSV em alguns países do hemisfério sul. Durante a primavera/verão de 2021 também se verificou um aumento da atividade do RSV nos países do hemisfério norte (Barr & Graham, 2021; Van Summeren *et al.*, 2021; Williams *et al.*, 2021).

it does not confer complete immunity (Kimberlin *et al.*, 2021; Zheng *et al.*, 2021).

To prevent severe illness and hospitalization in children at high risk, the *American Academy of Paediatrics* (AAP) recommends the use of monoclonal antibody, Palivizumab, during the months of peak incidence as immunoprophylaxis (Kimberlin *et al.*, 2021).

The clinical symptoms caused by RSV are non-specific, thus laboratory confirmation is necessary to differentiate RSV infection (Barr & Graham, 2021; Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2021; Mammias *et al.*, 2020). The *Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) is the most widely used test for its diagnosis. Some commercial *kits* available on the market are multiplex assays that allow the simultaneous detection of multiple respiratory viruses (Barr & Graham, 2021; Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2021; Kimberlin *et al.*, 2021).

On March 11, 2020 the World Health Organization (WHO) declared a pandemic of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), an infectious disease caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (World Health Organization (WHO), 2021). Given the increase in COVID-19 hospitalizations in the first months of 2020, it was necessary to implement non-pharmacological intervention measures in order to prevent and/or control SARS-CoV-2 transmission in the community (European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), 2021). These measures were implemented in the southern hemisphere before the onset of the seasonal respiratory virus (Di Mattia *et al.*, 2021), and in some of these countries the circulation of RSV was scarce in the 2020 season. During the 2020/2021 season there was also a scarce circulation of RSV in some countries of the northern hemisphere (Van Summeren *et al.*, 2021; Williams *et al.*, 2021).

The transmission of RSV and SARS-CoV-2 are similar (Hussain *et al.*, 2021), therefore various constraints imposed by the pandemic of COVID-19 may have had an impact in person-to-person transmissibility, and are thought to have played an important role in decreasing RSV infection activity (Edwards, 2021; Ujiie *et al.*, 2021). The *COVID-19 Stringency Index* suggests that countries, where the RSV epidemic was not observed, applied more stringent measures in controlling the pandemic when compared to others countries where the RSV epidemic was observed (Ritchie *et al.*, 2020; Van Summeren *et al.*, 2021).

Epidemiological research predicted that the next RSV epidemic could be related to the relaxation of COVID-19 control measures (Foley *et al.*, 2021). In late winter 2020, early spring/summer, an increase in RSV activity was observed in some countries in the southern hemisphere. During spring/summer 2021 there was also an increase in RSV activity in countries in the northern hemisphere (Barr & Graham, 2021; Van Summeren *et al.*, 2021; Williams *et al.*, 2021).

This research aims to study the epidemiological profile of RSV in paediatric population who attended to Centro Hospitalar da Póvoa de Varzim - Vila do Conde EPE (CHPVVC), a hospital located in the north of Portugal, from September 1, 2019 to March 31, 2022, and also to analyse the effect of direct and indirect COVID-19 control measures on RSV activity.

O presente estudo tem como objetivos estudar o perfil epidemiológico do RSV, na população pediátrica que recorreu ao Centro Hospitalar da Póvoa de Varzim - Vila do Conde EPE (CHPVVC), um hospital localizado no norte de Portugal, no período de 1 de setembro de 2019 até 31 de março de 2022. Analisar ainda o efeito das medidas diretas e indiretas de controlo da COVID-19 na atividade do RSV.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Neste estudo observacional, foram analisados os resultados das pesquisas de RSV reportados pelo laboratório do CHPVVC. Neste estudo, foram incluídos todos os registos de resultados de pesquisas de RSV, de amostras de doentes com idade ≤ 18 anos, realizadas por RT-PCR, no período de 1 de setembro de 2019 até 31 de março de 2022.

Foram recolhidas amostras de esfregaços nasofaríngeos, e testados para RSV usando diferentes ensaios RT-PCR multiplex, que detetam também Influenza A, Influenza B e SARS-CoV-2. Uma vez que a disponibilidade do mercado era limitada, foram utilizados diferentes ensaios e equipamentos ao longo do período de estudo. No entanto, a metodologia da técnica de pesquisa de RSV manteve-se inalterada.

2.1. ANÁLISE DE DADOS

Os dados da pesquisa de RSV foram recolhidos do *software* do sistema laboratorial e analisados através do IBM SPSS *Statistics, Version 28.0*. Os resultados obtidos foram classificados de acordo com a semana e mês em que foi realizada a pesquisa de RSV. Alguns parâmetros foram analisados separadamente por faixas etárias: <3 meses; 3-<6 meses; 6-<13 meses; 13-<24 meses; 2-<5 anos; 5-<15 anos; 15-18 anos. De acordo com a literatura, devido à elevada incidência de RSV nos primeiros anos de vida, nomeadamente nos primeiros 6 meses, estas são as faixas etárias recomendadas (Teilinck *et al.*, 2021).

De acordo com os dados nacionais, a época sazonal do RSV situa-se entre outubro e maio do ano seguinte (Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA), 2021). Uma época inter-sazonal refere-se a uma atividade atípica do vírus, detetada entre épocas sazonais.

Este estudo foi submetido para apreciação do Conselho de Administração e da Comissão de ética do CHPVVC. O Conselho de Administração emitiu a sua aprovação, tendo por base que na recolha dos dados a serem estudados foi garantida a confidencialidade e a anonimização dos dados sensíveis e pessoais, tendo dispensada o parecer da comissão de ética do CHPVVC.

3. RESULTADOS

A amostra em estudo é constituída por 3580 resultados de pesquisas de RSV, realizadas no período de 1 de setembro de 2019 até 31 de março de 2022, dos quais 1735 (48,3%) correspondem a utentes do sexo feminino e 1845 (51,7%) a utentes do sexo masculino.

Do total de resultados de pesquisas de RSV, 510 (14,2%) foram classificados como positivos. A Figura 1 mostra a distribuição das pesquisas de RSV realizadas entre setembro de 2019 e março de 2022. Na época sazonal do RSV em 2019/2020 registaram-se 20,8% de pesquisas positivas; na época sazonal

2. MATERIALS AND METHODS

In this observational study, we analyzed the RSV screening results reported by the CHPVVC laboratory. The study included all samples from patients ≤ 18 years old that were performed by RT-PCR between September 1, 2019 and March 31, 2022.

A nasopharyngeal swab sample was collected and tested for RSV using different multiplex RT-PCR assays, which simultaneously detect Influenza A, Influenza B and SARS-CoV-2 infection. Due to limited market availability, different assays and equipment were used throughout the study period. Although, the methodology of the RSV screenings remained unchanged.

2.1. DATA ANALYSIS

The data of RSV screening were collected from the laboratory software system and were analysed by IBM SPSS *Statistics, Version 28.0*. We classified the results obtained according to the week and year of RSV screening. Some parameters were analysed separately by age groups: <3 months; 3-<6 months; 6-<13 months; 13-<24 months; 2-<5 years; 5-<15 years; 15-18 years. As described in the literature, due to the high incidence of RSV in the first years of life, particularly in the first 6 months, these are the recommended age groups to study (Teilinck *et al.*, 2021).

According to national data, the seasonality of RSV usually occurs between October and May of the following year (Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA), 2021). An interseasonal epidemic refers to atypical activity of the virus, detected between seasons.

This study was approved by the CHPVVC Board of Directors, who dismissed the submission to the Ethics Committee, as confidentiality and anonymity were guaranteed in the collection of sensitive and personal data.

3. RESULTS

The study sample, carried out from September 1, 2019 to March 31, 2022, consists of 3580 RSV screening results, of which 1735 (48.3%) were female patients and 1845 (51.7%) male.

Of the total RSV screening results, 510 (14.2%) were positive. Figure 1 shows the distribution of RSV screening carried out between September 2019 and March 2022. In the 2019/2020 season, 20.8% were positive results; in the 2020/2021 season, there were no reported cases; between June and September 2021 there were 21.3% of positive results; and in the 2021/2022 season there were 14.2% of positive results

Figure 2 shows the frequency of RSV infection cases in the 2019/2020, 2020/2021 and 2021/2022 seasons, in the CHPVVC paediatric population.

We compared the frequency of RSV infection cases between 2019-2020 and 2021-2022 according to age groups (Figure 3).

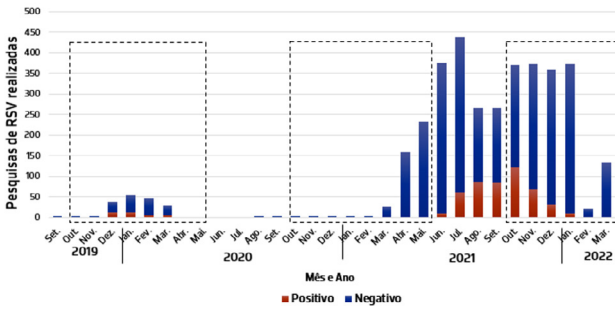
4. DISCUSSION

According to the National Bulletin for Epidemiological Surveillance of Influenza in the 2019/2020 season (Boletim de Vigilância Epidemiológica Da Gripe, Época 2019/2020, Semana 20, 2020), the period of activity of RSV in Portugal, corresponds to that of CHPVVC. This is the only pre-COVID-19

de 2020/2021 não se registaram casos de infeção; entre junho e setembro de 2021 registaram-se 21,3% de pesquisas positivas; e na época sazonal de 2021/2022 registaram-se 14,2% de pesquisas positivas.

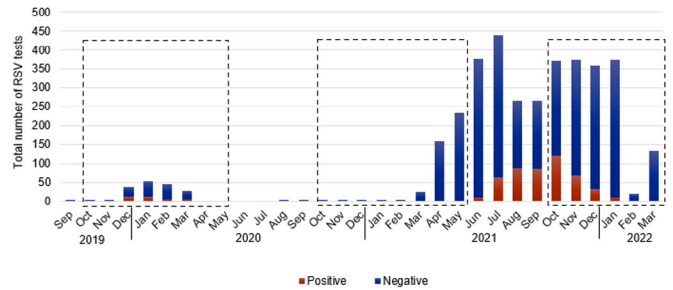
A Figura 2 evidencia a frequência de casos de infeção por RSV nas épocas sazonais de 2019/2020, 2020/2021 e 2021/2022, na população pediátrica do CHPVVC.

Comparou-se a frequência dos casos de infeção entre 2019-2020 e 2021-2022, segundo as faixas etárias dos utentes (Figura 3).



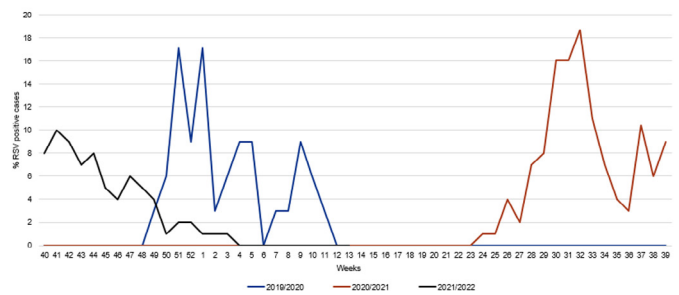
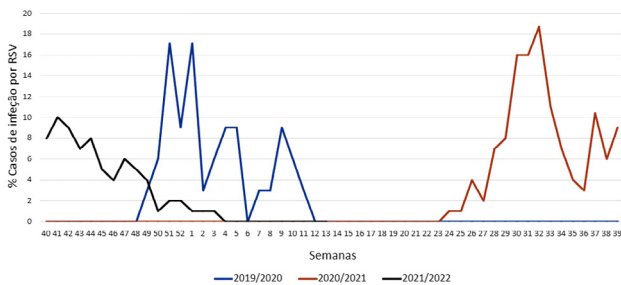
RSV season included in this study and will serve as a comparison for subsequent seasons. RSV infection may have been underdiagnosed in recent years (Teirlinck *et al.*, 2021) because laboratory diagnosis is not recommended in most cases of children with bronchiolitis, given the low impact on disease's treatment (Kimberlin *et al.*, 2021).

In March 2020, the SARS-CoV-2 was detected for the first time in Portugal (Direção-Geral da Saúde, 2021), when the first confinement was implemented. Face-to-face activities in schools at all levels of education were suspended and borders closed, reducing contacts in the community (República Portuguesa XXII Governo, 2021).



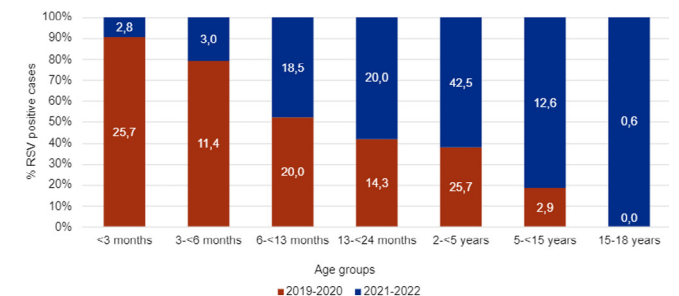
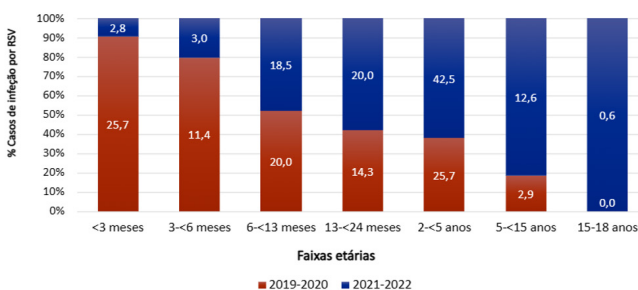
Figura/Figure 1: Total de pesquisas de RSV realizadas entre setembro de 2019 e março de 2022 no CHPVVC/Total number of RSV searches performed between September 2019 and March 2022 in CHPVVC.

Legenda/Legend: As caixas a tracejado representam a época sazonal do RSV em Portugal (outubro-maio). RSV - Vírus Sincicial Respiratório/ The dashed boxes represent the typical RSV season in Portugal (October-May). RSV - Respiratory Syncytial Virus



Figura/Figure 2: Distribuição semanal dos casos de infeção por RSV na época sazonal de 2019/2020, 2020/2021 e 2021/2022 no CHPVVC/Weekly distribution of RSV infection cases in 2019/2020, 2020/2021 and 2021/2022 season at CHPVVC.

Legenda/Legend: A frequência de casos de infeção por RSV está expressa em percentagem do número total de pesquisas positivas de RSV feitas em cada época. RSV - Vírus Sincicial Respiratório/ The frequency of RSV infection cases is expressed as a percentage of the total number of RSV positive screening performed each season. RSV - Respiratory Syncytial Virus



Figura/Figure 3: Comparação da frequência dos casos de infeção por RSV nas diferentes faixas etárias, entre 2019-2020 e 2021-2022/Comparison of the frequency of RSV infection cases in different age groups, between 2019-2020 and 2021-2022.

Legenda/Legend: A frequência dos casos de infeção por RSV está expressa em percentagem do número total de pesquisas positivas de RSV feitas nos respetivos anos. RSV - Vírus Sincicial Respiratório/ The frequency of RSV infection cases is expressed as a percentage of the total number of RSV positive searches carried out in the respective year. RSV - Respiratory Syncytial Virus.

4. DISCUSSÃO

De acordo com o Boletim Nacional de Vigilância Epidemiológica da Gripe da época sazonal de 2019/2020 (Boletim de Vigilância Epidemiológica Da Gripe, Época 2019/2020, Semana 20, 2020), o período da atividade do RSV em Portugal coincidiu com o do CHPVVC. Esta corresponde à única época sazonal do RSV antes da pandemia de COVID-19 incluída neste estudo, e servirá de comparação com as épocas seguintes. Uma vez que na maioria dos casos de crianças com bronquiolite não é recomendada a realização do diagnóstico laboratorial, dado o baixo impacto no tratamento da doença (Kimberlin *et al.*, 2021), a infeção por RSV pode ter sido subdiagnosticada nos últimos anos (Teirlinck *et al.*, 2021).

Em março de 2020 foi detetado pela primeira vez em Portugal o vírus SARS-CoV-2 (Direção-Geral da Saúde, 2021), tendo-se implementado o primeiro confinamento em Portugal. Foram suspensas as atividades presenciais das escolas de todos os graus de ensino e encerradas as fronteiras, reduzindo os contactos comunitários (República Portuguesa XXII Governo, 2021).

Na época sazonal de 2020/2021 não se registou nenhum caso de infeção por RSV neste hospital, o que vai de encontro aos dados nacionais (Boletim de Vigilância Epidemiológica Da Gripe, Época de 2020/2021, Semana 20, 2021).

As medidas de controlo da COVID-19 previamente aplicadas em Portugal foram sendo atenuadas. Em maio de 2020 reabriram as creches e alguns alunos voltaram às aulas presenciais com uso obrigatório de máscaras nas escolas e transportes públicos, em crianças com idade superior a 10 anos. Seguiram-se as férias escolares e em setembro o ensino básico e secundário iniciou com aulas presenciais (República Portuguesa XXII Governo, 2021). Apesar das medidas mais rígidas terem sido descontinuadas, outras medidas como o distanciamento físico, a higienização das mãos e o uso de máscara foram mantidas. Vários estudos sugerem que estas práticas parecem estar associadas à drástica redução da transmissão do RSV (Melo *et al.*, 2022; Varela *et al.*, 2021).

Em janeiro de 2021 foram suspensas novamente as atividades presenciais das escolas de todos os graus de ensino, o que diminuiu os contactos comunitários (República Portuguesa XXII Governo, 2021). Estas medidas podem ter impedido a disseminação do vírus, e constituir o principal motivo pelo qual não se registou nenhum caso de infeção por RSV nessa época sazonal (Melo *et al.*, 2022).

É possível que a reduzida atividade do RSV em 2020 em países do hemisfério sul como Austrália, Nova Zelândia, África do Sul, Brasil e Argentina (Van Summeren *et al.*, 2021; Williams *et al.*, 2021), e as restrições de viagens internacionais, possam ter resultado numa diminuição da importação deste vírus por parte dos viajantes (Di Mattia *et al.*, 2021; Yuan *et al.*, 2022). O que pode ter levado a uma diminuição da sua atividade nos países do hemisfério norte durante o outono/inverno de 2020/2021, como verificado em Portugal, Estados Unidos da América, Japão, Coreia do Sul, Israel, Reino Unido, Holanda, Espanha, Alemanha, Suíça e Finlândia (Mammas *et al.*, 2020; Foley *et al.*, 2021). Por outro lado, uma vez que no outono/inverno de 2020/2021 registaram-se muitos casos de COVID-19 em Portugal (Direção-Geral da Saúde, 2021), o SARS-CoV-2,

In the 2020/2021 season, there were no cases of RSV reported by the CHPVVC, which is in line with national data (Boletim de Vigilância Epidemiológica Da Gripe, Época de 2020/2021, Semana 20, 2021).

The COVID-19 control measures, previously applied in Portugal, were gradually relaxed in May 2020. Day-care centres reopened and students, aged over ten, returned to face-to-face classes with mandatory use of masks in schools and public transport. Following the holidays period, face-to-face classes started in September (República Portuguesa XXII Governo, 2021). Although the stricter measures were discontinued, other measures such as physical distancing, hand hygiene and mask wearing were maintained. Several studies suggest that these practices appear to be associated with a drastic reduction in RSV transmission (Melo *et al.*, 2022; Varela *et al.*, 2021).

In January 2021, face-to-face activities were again suspended in schools at all levels of education, which reduced contacts in the community (República Portuguesa XXII Governo, 2021). These measures may have prevented the spread of the virus and were the main reason why there were no cases of RSV infection that season (Melo *et al.*, 2022).

It is possible that reduced RSV activity in the southern hemisphere countries such as Australia, New Zealand, South Africa, Brazil and Argentina (Van Summeren *et al.*, 2021; Williams *et al.*, 2021), along with international travel restrictions, may have minimize RSV case imports by travelers (Di Mattia *et al.*, 2021; Yuan *et al.*, 2022). This may have led to a decrease in its activity in the countries of the northern hemisphere during the 2020/2021 season, as seen in Portugal, United States of America, Japan, South Korea, Israel, United Kingdom, Netherlands, Spain, Germany, Switzerland, and Finland (Mammas *et al.*, 2020; Foley *et al.*, 2021). On the other hand, since in the 2020/2021 season there were many cases of COVID-19 in Portugal (Direção-Geral da Saúde, 2021), SARS-CoV-2, which had a dominant activity in this period, may have competed with RSV, preventing its normal activity (Poole *et al.*, 2020; Van Summeren *et al.*, 2021). Additionally, during this period, clinicians focused more on laboratory screening for SARS-CoV-2, which may have contributed to an underestimation of the true incidence of RSV. In March 2021, there was an increase in RSV testing in CHPVVC due to the introduction of multiplex assays, which detect both RSV and SARS-CoV-2.

Following vaccination against COVID-19, in the first months of 2021, socioeconomic activity began to normalize, and children spent more time in day-care centres and schools (Direção-Geral da Saúde, 2021), returning to their normal activities. The end of the state of emergency in Portugal was decreed in April (República Portuguesa XXII Governo, 2021). In week 24 (June) 2021, the first cases of RSV infection were reported by CHPVVC, which increased in the following weeks, coinciding with the relaxation of public health measures. Virus activity reached a peak incidence of 18.7% in week 32 (August) 2021. The interseasonal outbreak registered in this hospital was also observed throughout the country (Boletim de Vigilância Epidemiológica Da Gripe, Época de 2020/2021, Semana 39, 2021; Torres *et al.*, 2023) and in other countries such as United States of America, Japan, Israel, United Kingdom, Netherlands, Spain and Switzerland (Barr & Graham, 2021; Torres-Fernandez *et al.*,

que teve uma atividade dominante neste período, pode ter competido com o RSV, impedindo a sua normal atividade (Poole *et al.*, 2020; Van Summeren *et al.*, 2021). Adicionalmente, durante este período, os clínicos focaram-se mais na pesquisa laboratorial de SARS-CoV-2, o que pode ter contribuído para uma subestimação da real incidência do RSV. Em março de 2021 observou-se um aumento da testagem de RSV no CHPVVC, devido à introdução de ensaios multiplex, que detetavam em simultâneo o RSV e o SARS-CoV-2.

Na sequência da vacinação contra a COVID-19 em Portugal, nos primeiros meses de 2021, a atividade socioeconómica começou a normalizar e as crianças passaram mais tempo nas creches e escolas (Direção-Geral da Saúde, 2021), tendo retomado a sua atividade normal. No final de abril foi decretado o fim do estado de emergência (República Portuguesa XXII Governo, 2021). Pouco tempo depois, na semana 24 (junho) de 2021, registaram-se os primeiros casos de infeção por RSV no CHPVVC, que foram aumentando ao longo das semanas seguintes, coincidindo com o relaxamento das medidas de saúde pública. A atividade do vírus registou um pico de incidência de 18,7% na semana 32 (agosto) de 2021. Este surto inter-sazonal observado neste hospital também foi observado a nível nacional (*Boletim de Vigilância Epidemiológica Da Gripe, Época de 2020/2021, Semana 39*, 2021; Torres *et al.*, 2023). O mesmo se verificou nos Estados Unidos da América, Japão, Israel, Reino Unido, Holanda, Espanha e Suíça (Barr & Graham, 2021; Torres-Fernandez *et al.*, 2021; Van Summeren *et al.*, 2021; Weinberger Opek *et al.*, 2021; Williams *et al.*, 2021).

Foram apontados possíveis fatores de disseminação do vírus, incluindo: 1) A Reabertura das fronteiras e o facto da época da primavera e verão serem favoráveis para férias e viagens internacionais (Zheng *et al.*, 2021); 2) Aglomeração de crianças em salas de aula (Van Summeren *et al.*, 2021); 3) A falta de estímulo antigénico na comunidade, devido à ausência de exposição ao vírus durante um longo período de tempo, aumentando assim o número de crianças suscetíveis ao vírus (Cohen *et al.*, 2021; Coma *et al.*, 2021; Hatter *et al.*, 2021).

As altas temperaturas típicas da primavera e verão reduzem o risco de infeção por RSV, reduzindo-o em 37% a cada aumento de 5°C (Li *et al.*, 2022). Assim, esta atividade fora de época pode indicar que a sazonalidade do RSV pode estar não só dependente de fatores ambientais, mas também muito dependente de fatores que promovam ou mitiguem a transmissão viral (McNab *et al.*, 2021).

Por outro lado, uma vez que anteriormente não era comum realizar pesquisas de RSV na primavera/verão, e não há dados de outros anos relativos a esse período, não é possível excluir a hipótese de que o vírus possa ter alguma atividade durante essas estações do ano.

Neste estudo não se verificou um decréscimo para níveis basais da atividade do RSV desde a semana 24 (junho) de 2021 até à semana 3 (janeiro) de 2022, já no período da época sazonal de 2021/2022.

Relativamente à época sazonal de 2021/2022, apenas foram recolhidos dados para este estudo até ao final de março de 2022. A atividade do vírus atingiu um pico de incidência de 10,0% na semana 41 (outubro) de 2021. Tanto a frequência de positividade como a incidência máxima de casos de infeção por

2021; Van Summeren *et al.*, 2021; Weinberger Opek *et al.*, 2021; Williams *et al.*, 2021).

Several factors have been pointed out for the spread of RSV, including: 1) The reopening of borders and the fact that the spring and summer seasons are favourable for holidays and international travel (Zheng *et al.*, 2021); 2) Crowding of children in classrooms (Van Summeren *et al.*, 2021); 3) The lack of antigenic stimulus in the community, due to the absence of exposure to the virus for a long period of time, increased the number of children susceptible to the virus (Cohen *et al.*, 2021; Coma *et al.*, 2021; Hatter *et al.*, 2021).

The typical high temperatures of spring and summer minimize the risk of RSV infection, reducing it by 37% for every 5°C increase (Li *et al.*, 2022). Thus, this off-season activity may indicate that RSV seasonality may be dependent not only on environmental factors, but also on factors that promote or attenuate viral transmission (McNab *et al.*, 2021).

On the other hand, as previously it was not common to perform RSV screening in spring/summer, and since there is no data from previous years relating to this period, it is not possible to exclude the hypothesis that this virus may have some activity in these seasons.

Our study showed no decrease in baseline RSV activity levels from week 24 (June) 2021 to week 3 (January) 2022, in the 2021/2022 season.

Regarding the 2021/2022 season, data were only collected until the end of March 2022. Virus activity reached a peak incidence of 10.0% in week 41 (October) 2021. Both the frequency and peak incidence of positive cases of RSV infection recorded in the CHPVVC were much lower than those recorded in the 2019/2020 season and the 2021 interseasonal outbreak.

Once again, as a measure to mitigate COVID-19, day-care centres and extracurricular activities were closed from December 2021 to January 2022 (República Portuguesa XXII Governo, 2021), which coincided to the greatest decrease in RSV activity recorded by the CHPVVC. Therefore, as children stopped attending these places, there may have been a reduction in the transmission of respiratory viruses such as RSV.

Although cases of RSV infection have already been reported in this 2021/2022 season, the epidemiological profile does not correspond to that observed in previous national studies, where the highest incidence peaks of RSV occurred in December, January and February (Direção-Geral da Saúde, 2001). Still, the epidemiology of RSV is starting to resemble the usual pre-COVID-19 season in CHPVVC.

We compared the frequency of RSV infection by age groups, before and after the COVID-19 pandemic, between 2019-2020 and 2021-2022.

We found that children younger than 6 months accounted for 37.1% of RSV cases between 2019 and 2020, and children younger than 13 months accounted for 57.1% of cases, which is in line with the literature (Nair *et al.*, 2010). Between 2019 and 2020, the vast majority (97.1%) of cases in CHPVVC correspond to children under 5 years of age. As already mentioned, these age groups refer to children who attended day-care centres and, therefore, have a higher incidence of infectious diseases (Kimberlin *et al.*, 2021).

RSV registadas no CHPVVC foram muito inferiores às registadas na época sazonal de 2019/2020, e no surto inter-sazonal de 2021.

As creches e as atividades extracurriculares voltaram a encerrar, de dezembro de 2021 até janeiro de 2022, como medida de controlo da COVID-19 (República Portuguesa XXII Governo, 2021), coincidindo com o momento em que se registou a maior diminuição da atividade do RSV no CHPVVC. Uma vez que as crianças deixaram de frequentar esses locais, pode ter havido uma diminuição da transmissão de vírus respiratórios como o RSV.

Apesar de já se terem registado casos de infeção por RSV nesta época sazonal de 2021/2022, o perfil epidemiológico não corresponde ao registado em estudos nacionais realizados anteriormente, onde os picos de maior incidência de RSV ocorreram em dezembro, janeiro e fevereiro (Direção-Geral da Saúde, 2001). Ainda assim, esta época começa a assemelhar-se mais à época sazonal pré-COVID-19 observada no CHPVVC.

Com o intuito de verificar se existiram diferenças na distribuição dos casos de infeção por RSV nas diferentes faixas etárias, antes e depois da pandemia de COVID-19, comparou-se a sua frequência nos anos de 2019-2020 e 2021-2022.

Constatou-se que as crianças com idade inferior a 6 meses representaram 37,1% dos casos de RSV entre 2019 e 2020, e as crianças com idade inferior a 13 meses corresponderam a 57,1% dos casos, o que vai de encontro ao que está descrito na literatura (Nair *et al.*, 2010). Entre 2019 e 2020 a grande maioria (97,1%) dos casos do CHPVVC correspondiam a crianças com idade inferior a 5 anos. Como já referido, estas faixas etárias referem-se a crianças que frequentam ambientes de cuidados infantis em grupo, e, portanto, têm uma maior incidência de doenças infecciosas (Kimberlin *et al.*, 2021).

Uma vez que na época sazonal do RSV em 2020/2021 não houve atividade do vírus e as crianças não desenvolveram imunidade contra o RSV, previa-se que as crianças fossem infetadas pelo RSV, pela primeira vez, com uma idade ligeiramente superior ao normal (Zheng *et al.*, 2021). A distribuição da idade das crianças com infeção por RSV no surto inter-sazonal de 2021, que se estendeu até janeiro de 2022, alterou comparativamente com a época sazonal pré-COVID-19. Apesar de a maioria dos casos também se ter verificado em crianças com idade inferior a 5 anos, embora numa menor percentagem (86,8%), os casos de infeção reportados em crianças com idade inferior a 13 meses diminuíram para menos de metade em 2021 e 2022. Os dados evidenciam que as crianças que adquiriram infeção por RSV depois de uma época sazonal sem atividade do vírus, eram mais velhas comparativamente com as crianças que contraíram infeção na época sazonal de 2019/2020. Desta forma, a faixa etária dos 2-<5 anos foi a que teve um maior aumento de casos de infeção, passando a ser responsável por 42,5% dos casos entre 2021 e 2022.

Após a pandemia, as crianças mais velhas com sintomas respiratórios realizavam a pesquisa do SARS-CoV-2 em ensaios multiplex que incluíam a pesquisa de RSV. Isto pode ter contribuído para o aumento do número de casos registados no CHPVVC.

Este estudo não inclui dados clínicos dos casos de RSV notificados, não sendo possível concluir se o surto inter-sazonal

As in the 2020/2021 season there was no virus activity and children did not develop immunity against RSV, it was expected that they would become infected for the first time at a slightly older age than normal (Zheng *et al.*, 2021). The age distribution of children with RSV infection in the 2021 interseasonal outbreak, extended to January 2022, has changed compared to pre-COVID-19 seasons. Although most cases were registered in children under 5 years old, in a lower percentage than usual (86.8%), the cases of infection reported in children under 13 months old in 2021 and 2022 decreased by less than half. Data showed that children who acquired RSV infection after a season without viral activity were older compared to children who contracted the infection in the 2019/2020 season. The age group of 2-<5 years was the one with the highest increase in cases of infection, accounting for 42.5% of cases between 2021 and 2022.

After the pandemic, older children with respiratory symptoms were screened for SARS-CoV-2 with multiplex assays that simultaneously detect RSV. This may also have contributed to the increase in cases registered at the CHPVVC.

This study does not include clinical data from reported RSV cases, so it is not possible to conclude whether the 2021 interseasonal outbreak, which lasted until the 2021/2022 season, had an impact on disease severity compared to previous seasons. However, as children had decreased immunity to RSV, it may have resulted in more severe disease.

5. CONCLUSIONS

The results obtained in this study highlight the need for continuous epidemiological surveillance of RSV, to predict the onset and intensity of the next epidemics, in order to review hospital management and the capacity to administer prophylaxis with Palivizumab. This data will also be important in the future, after a vaccine approval, to monitor and optimize its effectiveness in this region.

It would be important, with regard to future prospects, to ascertain whether there was an increase in the severity of lower respiratory tract infections caused by RSV in the interseasonal outbreak of 2021 and in the 2021/2022 season.

CONFLICTS OF INTEREST

None declared.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

Márcia Oliveira made concept/design of the study, analysed data, wrote, modified the manuscript and approved the final version of the manuscript.

Nádia Martins made concept/design of the study, modified the manuscript, made critical revisions and approved the final version of the manuscript.

Sandra Mota helped in the data analyse, made critical revisions and approved the final version of the manuscript.

Manuela Amorim modified the manuscript, made critical revisions and approved the final version of the manuscript.

de 2021, que durou até à época sazonal de 2021/2022, teve impacto na gravidade da doença comparativamente com épocas anteriores. No entanto, uma vez que as crianças tinham uma imunidade diminuída ao RSV, pode ter resultado numa maior severidade da doença.

5. CONCLUSÕES

Os resultados obtidos neste estudo destacam a necessidade de se realizar uma vigilância epidemiológica contínua do RSV, a fim de se antecipar o momento e a intensidade das próximas epidemias, para que se possa rever o período da administração da profilaxia com o Palivizumab e para uma melhor gestão da capacidade hospitalar. Esses dados serão também importantes no futuro, após aprovação de uma vacina, para monitorizar e otimizar a eficácia da mesma nesta região.

Relativamente a perspectivas futuras, seria importante apurar se existiu um aumento de infeções graves do trato respiratório inferior causadas por RSV no surto inter-sazonal de 2021 e na época sazonal de 2021/2022.

CONFLITO DE INTERESSES

Nada a declarar.

CONTRIBUIÇÕES AUTORAIS

Márcia Oliveira fez o desenho do estudo, analisou os dados, escreveu, modificou o manuscrito e aprovou a versão final do manuscrito.

Nádia Martins fez o desenho do estudo, modificou o manuscrito, fez revisões críticas e aprovou a versão final do manuscrito.

Sandra Mota ajudou na análise dos dados, fez revisões críticas e aprovou a versão final do manuscrito.

Manuela Amorim modificou o manuscrito, fez revisões críticas e aprovou a versão final do manuscrito.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS/REFERENCES

- Barr FE, Graham BS. Respiratory syncytial virus infection: Clinical features and diagnosis. In *UpToDate*, 2021.
- Boletim de Vigilância Epidemiológica da Gripe, Época 2019/2020, Semana 20 (pp. 1–18). Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, 2020.
- Boletim de Vigilância Epidemiológica da Gripe, Época de 2020/2021, Semana 20 (pp. 1–16). Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, 2021
- Boletim de Vigilância Epidemiológica da Gripe, Época de 2020/2021, Semana 39 (pp. 1–10). Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, 2021
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Respiratory Syncytial Virus Infection (RSV). Disponível em: <https://www.cdc.gov/rsv/index.html>, consultado em 7-02-2022, 2022
- Cohen R, Ashman M, Taha MK, Varon E, Angoulvant F, Levy C, Rybak A, Ouldali N, Guiso N, Grimprel E. Pediatric Infectious Disease Group (GPIP) position paper on the immune debt of the COVID-19 pandemic in childhood, how can we fill the immunity gap? *Infectious Diseases Now* **51**: 418–423, 2021
- Coma E, Vila J, Mendez-Boo L, Anton A, Mora N, Fina F, Fabregas M, Medina M. Respiratory Syncytial Virus Infections in Young Children Presenting to Primary Care in Catalonia during the COVID-19 Pandemic. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* **11**: 69–72, 2021
- Di Mattia G, Nenna R, Mancino E, Rizzo V, Pierangeli A, Villani A, Midulla F. During the COVID-19 pandemic where has respiratory syncytial virus gone? *Pediatric Pulmonology* **56**: 3106–3109, 2021
- Direção-Geral da Saúde. COVID-19. Disponível em: <https://covid19.min-saude.pt/>, consultado em 25-05-2022, 2022
- Direção-Geral da Saúde. Circular Informativa N° 24/DSMIA (Administração do anticorpo monoclonal anti-vírus sincicial respiratório), 2001
- Edwards KM. The Impact of Social Distancing for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 on Respiratory Syncytial Virus and Influenza Burden. *Clinical Infectious Diseases* **72**: 2076–2078, 2021
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). COVID-19. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19>, consultado em 11-02-2022, 2022
- Foley DA, Yeoh DK, Minney-Smith CA, Martin AC, Mace AO, Sikazwe CT, Le H, Levy A, Moore HC, Blyth CC. The Interseasonal Resurgence of Respiratory Syncytial Virus in Australian Children following the Reduction of Coronavirus Disease 2019-Related Public Health Measures. *Clinical Infectious Diseases*, 2021

- Hatter L, Eathorne A, Hills T, Bruce P, Beasley R. Respiratory syncytial virus: paying the immunity debt with interest. *The Lancet Child and Adolescent Health* **5**: 44–45, 2021
- Hussain F, Kotecha S, Edwards MO. RSV bronchiolitis season 2021 has arrived, so be prepared! *Archives of Disease in Childhood* **106**: 1–2, 2021
- Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA). Boletim de Vigilância Epidemiológica da Gripe. Disponível em: <https://www.insa.min-saude.pt/category/informacao-e-cultura-cientifica/publicacoes/atividade-gripal/>, consultado em 1-04-2022, 2022
- Kimberlin DW, Barnett ED, Ruth Lynfield M, Sawyer MH. Red Book: 2021–2024 Report of the Committee on Infectious Diseases (32nd ed.). American Academy of Pediatrics, 2021
- Li Y, Wang X, Cong B, Deng S, Feikin DR, Nair H. Understanding the Potential Drivers for Respiratory Syncytial Virus Rebound during the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *Journal of Infectious Diseases* **225**: 957–964, 2022
- Mammas IN, Drysdale SB, Rath B, Theodoridou M, Papaioannou G, Papatheodoropoulou A, Koutsounaki E, Koutsaftiki C, Kozanidou E, Achtsidis V, Korovessi P, Chrousos GP, Spandidos DA. Update on current views and advances on RSV infection (Review). *International Journal of Molecular Medicine* **46**: 509–520, 2020
- McNab S, Ha Do LA, Clifford V, Crawford NW, Daley A, Mulholland K, Cheng D, South M, Waller G, Barr I, Wurzel D. Changing Epidemiology of Respiratory Syncytial Virus in Australia—Delayed Re-Emergence in Victoria Compared to Western Australia/New South Wales (WA/NSW) After Prolonged Lock-Down for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clinical Infectious Diseases* **71**: 2365–2366, 2021
- Melo A, Verdasca N, Costa E, Caldas C, Real RC, Santos S, Pedros AA, Silva AC, Vale F, Tavares R, Cristina Toscano Dias AP, Alves J, Freitas L, Leal J, Loureiro J, Fonseca FB, Martins NS, Freitas JA, Guiomar, Bruges-Armas J, Raquel. *Atypical activity of Respiratory Syncytial Virus in 2020/2021 season, in Portugal*. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, 2022
- Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, O'Brien KL, Roca A, Wright PF, Bruce N, Chandran A, Theodoratou E, Sutanto A, Sedyaniingsih ER, Ngama M, Munywoki PK, Kartasasmita C, Simões EA, Rudan I, Campbell H. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* **375**: 1545–1555, 2010
- Poole S, Brendish NJ, Clark TW. SARS-CoV-2 has displaced other seasonal respiratory viruses: Results from a prospective cohort study. *Journal of Infection* **81**: 966–972, 2020
- República Portuguesa XXII Governo. Legislação COVID-19. Disponível em: <https://dre.pt/dre/geral/legislacao-covid-19>, consultado em: 26-04-2022, 2022
- Ritchie H, Mathie E, Rodés-Guirao L, Appel C, Giattino C, Ortiz-Ospina E, Hasell J, Macdonald B, Beltekian D, Roser M. Coronavirus Pandemic (COVID-19). *Our World in Data*, 2020
- Smith DK, Seales S, Budzik C. RSV Bronchiolitis in Children. *American Family Physician* **95**: 94–99, 2017
- Teirlinck AC, Broberg EK, Berg AS, Campbell H, Reeves RM, Carnahan AS, Lina B, Pakarna G, Bøås H, Nohynek H, Emborg HD, Nair H, Reiche J, Oliva JA, O'Gorman J, Paget J, Szymanski K, Danis K, Socan M, Fischer TK. Recommendations for respiratory syncytial virus surveillance at the national level. *European Respiratory Journal* **58**, 2021
- Torres AR, Guiomar R, Verdasca N, Melo A, Rodrigues AP, Rede Portuguesa de Laboratórios para o Diagnóstico da Gripe. Resurgence of Respiratory Syncytial Virus in Children: An Out-of-Season Epidemic in Portugal. *Acta Medica Portuguesa* **36**: 343–352, 2023
- Torres-Fernandez D, Casellas A, Mellado MJ, Calvo C, Bassat Q. Acute bronchiolitis and respiratory syncytial virus seasonal transmission during the COVID-19 pandemic in Spain: A national perspective from the pediatric Spanish Society (AEP). *Journal of Clinical Virology* **145**: 1–5, 2021
- Ujii M, Tsuzuki S, Nakamoto T, Iwamoto N, Ujii M. Resurgence of respiratory syncytial virus infections during COVID-19 pandemic, Tokyo, Japan. *Emerging Infectious Diseases* **27**: 2969–2970, 2021
- Van Summeren J, Meijer A, Aspelund G, Casalegno JS, Erna G, Hoang U, Lina B, Lyon, V. study group in, Lusignan S, Teirlinck AC, Thors V, Paget J. Low levels of respiratory syncytial virus activity in Europe during the 2020/21 season: what can we expect in the coming summer and autumn/winter? *Eurosurveillance* **26**: 1–6, 2021
- Varela FH, Scotta MC, Polese-Bonato M, Sartor ITS, Ferreira CF, Fernandes IR, Zavaglia GO, de Almeida WAF, Arakaki-Sanchez D, Pinto LA. Absence of detection of RSV and influenza during the COVID-19 pandemic in a Brazilian cohort: Likely role of lower transmission in the community. *Journal of Global Health* **11**: 1–5, 2021
- Weinberger Opek M, Yeshayahu Y, Glatman-Freedman A, Kaufman Z, Sorek N, Brosh-Nissimov T. Delayed respiratory syncytial virus epidemic in children after relaxation of COVID-19 physical distancing measures, Ashdod, Israel, 2021. *Eurosurveillance*, **26**, 2021
- Williams TC, Sinha I, Barr IG, Zambon M. Transmission of paediatric respiratory syncytial virus and influenza in the wake of the COVID-19 pandemic. *Eurosurveillance* **26**: 1–6, 2021
- World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19). Disponível em: https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1, consultado em: 17-11-2021
- Yuan H, Yeung A, Yang W. Interactions among common non-SARS-CoV-2 respiratory viruses and influence of the COVID-19 pandemic on their circulation in New York City. *Influenza and Other Respiratory Viruses* **6**: 653–661, 2022
- Zheng Z, Pitzer VE, Shapiro ED, Bont LJ, Weinberger DM. Estimation of the Timing and Intensity of Reemergence of Respiratory Syncytial Virus following the COVID-19 Pandemic in the US. *JAMA Network Open* **4**: 1–13, 2021

Avaliação do endotélio corneano através de microscopia especular em participantes com edema macular diabético

Corneal endothelium assessment through specular microscopy in participants with diabetic macular edema

Bárbara Sabino¹, Joana Pinto¹, Tiago Branco¹, Ricardo Batista¹, Bruno Pereira^{1,3} , Pedro Camacho^{2,3*} 

¹Escola Superior de Tecnologias da Saúde de Lisboa, Instituto Politécnico de Lisboa, Portugal.

²H&TRC-Health & Technology Research Center, ESTeSL Escola Superior de Tecnologia da Saúde, Instituto Politécnico de Lisboa, Lisboa, Portugal.

³INOVA4Health, NOVA Medical School, Faculdade de Ciências Médicas, NMS, FCM, Universidade NOVA de Lisboa, Lisboa, Portugal.

*Autor correspondente/Corresponding author: pedro.camacho@estesl.ipl.pt

Recebido/Received: 25-08-2023; Revisto/Revised: 25-03-2024; Aceite/Accepted: 28-03-2024

Resumo

Introdução: Apesar da integridade morfológica e funcional do endotélio corneano, essencial para a transparência corneana, ser afetada com a Diabetes Mellitus (DM) a sua relação com severidade de retinopatia diabética e presença de edema macular diabético não é clara. **Objetivos:** Avaliar as características morfológicas do endotélio corneano em doentes com Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2) com diferentes perfis de resposta terapêutica ao edema macular diabético (EMD). **Métodos:** Com uma abordagem transversal, 24 participantes com DMT2 foram divididos em 2 grupos (sem EMD e com EMD). Posteriormente, o grupo com EMD foi subdividido de acordo o tipo de resposta terapêutica (respondedor e persistente). Parâmetros obtidos através da microscopia especular (densidade de células endoteliais, coeficiente de variação, hexagonalidade e espessura central da córnea) e da tomografia de coerência ótica (espessura mínima da fóvea, espessura no 1mm central, a espessura da camada de células ganglionares macular, e a espessura da camada de fibras nervosas peripapilar) foram analisados e comparados nos diferentes grupos. **Resultados:** Não foram encontradas alterações significativas do endotélio corneano entre os grupos com e sem EMD ($p>0,05$). No entanto, foram encontradas diferenças na densidade de células endoteliais ($p=0,04$) nos participantes com diferentes EMD persistente ($1900,3 \pm 270,1$) comparativamente ao EMD respondedor ($2307,9 \pm 121,2$) e grupo de controlo ($2191,7 \pm 165,5$). **Conclusão:** Os diferentes parâmetros do endotélio corneano não mostraram diferenças entre participantes com e sem EMD. No entanto, o tipo de resposta terapêutica ao EMD parece estar associada à diminuição da densidade de células endoteliais.

Palavras-chave: Endotélio corneano, Diabetes Mellitus Tipo 2, retinopatia diabética, edema macular diabético.

Abstract

Introduction: While the morphological and functional integrity of the corneal endothelium, which is essential for corneal transparency, is affected by diabetes mellitus (DM), its relationship with the severity of diabetic retinopathy and the presence of diabetic macular edema is unclear. **Aims:** To assess the morphological characteristics of the corneal endothelium in patients with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) with different therapeutic response profiles to diabetic macular edema (DME). **Methods:** With a cross-sectional approach, 24 participants with T2DM were divided into 2 groups (without DME versus with DME). Subsequently, the group with DME was subdivided according to the type of therapeutic response (responder versus persistent). Parameters obtained through specular microscopy (endothelial cell density, coefficient of variation, hexagonality, and central corneal thickness) and optical coherence tomography (minimum foveal thickness, central 1mm thickness, macular ganglion cell layer thickness, and peripapillary retinal nerve fiber layer thickness) were analyzed and compared in the different groups. **Results:** No significant changes were found in the corneal endothelium between the groups with and without DME ($p>0.05$). However, differences were found in the density of endothelial cells ($p=0.04$) in participants with persistent DME (1900.3 ± 270.1) compared to participants with responding DME (2307.9 ± 121.2) and control group (2191.7 ± 165.5). **Conclusion:** There were no differences in the different parameters of the corneal endothelium between participants with and without DME. However, the kind of therapeutic response to DME seems to be associated with a decrease in endothelial cell density.

Keywords: Corneal endothelium, Type 2 Diabetes Mellitus, diabetic retinopathy, diabetic macular edema.

1. INTRODUÇÃO

A Diabetes Mellitus (DM) é caracterizada como uma doença metabólica, de origem multifatorial, que causa o comprometimento de vários órgãos (Daryabor, Atashzar, Kabelitz, Meri, & Kalantar, 2020). Atualmente, a DM afeta cerca de 537 milhões de pessoas em todo o mundo e cerca de 61 milhões de pessoas na Europa. O crescimento da prevalência estimado até 2045 é de 13% na Europa e de 46% no resto do mundo (International Diabetes Federation, 2021), o que faz antever um aumento das complicações associadas à DM como a Retinopatia Diabética (RD) (Das, 2016).

Com uma prevalência global de 22,27% entre os doentes com diabetes, (Teo et al., 2021) a RD constitui-se como uma das complicações mais frequentes da DM, caracterizada pelo comprometimento crônico e progressivo da microvasculatura da retina (Simó-Servat, Hernández, & Simó, 2019). Com início assintomático várias alterações ocorrem como a formação de microaneurismas e aparecimento de microhemorragias, nas fases iniciais, até ao desenvolvimento de isquemia e neovascularização nas fases mais avançadas. (Wong, Cheung, Larsen, Sharma, & Simó, 2016)

Uma das principais causas de perda de visão em doentes com DM (Adams, Schechet, & Hariprasad, 2020), e que pode aparecer em qualquer fase da RD é o edema macular diabético (EMD). (Wong et al., 2016) Consequência da ação de vários fenómenos, como o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) e citocinas pró-inflamatórias, esta alteração metabólica está relacionada também com modificações ao nível do segmento anterior (Mortazavi et al., 2022).

A córnea é uma das estruturas do segmento anterior e a sua integridade é essencial para a visão humana. Neste sentido, o impacto da crescente prevalência da DM e do seu aparecimento em idades cada vez mais precoces sustenta duas preocupações. Primeiro, a disfunção celular da córnea associada à DM (Taşll et al., 2020) (Lanza et al., 2023) na origem de algumas alterações como a queratopatia diabética. Em segundo, as alterações da integridade corneana relacionadas com DM podem, a longo prazo, comprometer a viabilidade de diferentes abordagens terapêuticas e cirúrgicas, como uso de lentes de contacto (Bussan & Robertson, 2019), cirurgia refrativa, ou cirurgia de catarata (Steinmetz et al., 2021).

Uma das estruturas essenciais na manutenção da integridade morfológica e funcional da córnea é o endotélio corneano (Mortazavi et al., 2022). Nos poucos estudos centrados no impacto da DM no segmento anterior, o coeficiente de variação do endotélio corneano foi associado à duração da doença, (Mortazavi et al., 2022) a densidade endotelial à gravidade da RD, (Taşll et al., 2020) e outros aspetos demográficos e antropométricos também foram avaliados (Beato et al., 2020). No entanto, até ao momento, não se conhecem estudos sobre a integridade do endotélio corneano em doentes com RD e que, simultaneamente, apresentem alterações da barreira hemoretiniana que resultem em EMD (Dabir, Das, Nallathambi, Mangalesh, Yadav, & Schouten, 2014). Outro aspeto pouco claro passa por conhecer a integridade da córnea e endotélio corneano em doentes com diferentes padrões de resposta de EMD (Parravano, Costanzo, & Querques, 2020).

1. INTRODUCTION

Diabetes Mellitus (DM) is a metabolic disease characterized by a multifactorial origin, leading to impairment in several organs (Daryabor, Atashzar, Kabelitz, Meri, & Kalantar, 2020). Currently, DM affects approximately 537 million people worldwide, with around 61 million individuals affected in Europe alone. Projections suggest a 13% increase in prevalence by 2045 in Europe and a 46% increase globally (International Diabetes Federation, 2021), contributing to a rise in complications associated with DM, including Diabetic Retinopathy (DR) (Das, 2016).

With a global prevalence of 22.27% among patients with diabetes (Teo et al., 2021), DR stands as one of the most common complications of DM. It is characterized by the chronic and progressive impairment of the retinal microvasculature (Simó-Servat, Hernández, & Simó, 2019). Onset of DR is typically asymptomatic, with various changes manifesting from the formation of microaneurysms and microhemorrhages in early stages to the development of ischemia and neovascularization in advanced stages (Wong, Cheung, Larsen, Sharma, & Simó, 2016).

One of the primary causes of vision loss in patients with DM (Adams, Schechet, & Hariprasad, 2020), which can manifest at any stage of DR, is Diabetic Macular Edema (DME) (Wong et al., 2016). Resulting from various phenomena such as vascular endothelial growth factor (VEGF) and pro-inflammatory cytokines, this metabolic alteration is also associated with changes in the anterior segment (Mortazavi et al., 2022).

The cornea, a vital component of the anterior segment, plays a crucial role in human vision. The increasing prevalence of DM and its onset at earlier ages raise two significant concerns. Firstly, cellular dysfunction of the cornea associated with DM (Taşll et al., 2020) (Lanza et al., 2023) can lead to alterations such as diabetic keratopathy. Secondly, DM-related changes in corneal integrity may compromise the effectiveness of various therapeutic and surgical interventions in the long term, including the use of contact lenses (Bussan & Robertson, 2019), refractive surgery, or cataract surgery (Steinmetz et al., 2021).

The corneal endothelium is critical for maintaining the morphological and functional integrity of the cornea (Mortazavi et al., 2022). While a few studies have examined the impact of DM on the anterior segment, findings suggest associations between the coefficient of variation of the corneal endothelium and the duration of the disease (Mortazavi et al., 2022), endothelial density and the severity of DR (Taşll et al., 2020), and other demographic and anthropometric factors (Beato et al., 2020). However, there is currently a lack of research on the integrity of the corneal endothelium in patients with DR who also exhibit alterations in the blood-retinal barrier leading to DME (Dabir, Das, Nallathambi, Mangalesh, Yadav, & Schouten, 2014). Additionally, understanding the integrity of the cornea and corneal endothelium in patients with different DME response patterns remains unclear (Parravano, Costanzo, & Querques, 2020).

Given the scarcity of data on the correlation between DR and corneal integrity, coupled with the global rise in DM across all age brackets, alongside the aging global population and its inherent multimorbidity, this study holds significant relevance.

Assim, pela escassez de informação sobre a relação entre a RD e a integridade corneana, e face ao crescimento mundial da DM em todas as faixas etárias, associado ao envelhecimento da população mundial e inerente multimorbilidade, este trabalho ganha particular interesse. Tendo em conta que o endotélio corneano sofre alterações morfológicas durante o envelhecimento, (Kaur & Gurnani, 2023), e que podem ser agravadas pela DM, este trabalho pretende avaliar as características morfológicas do endotélio corneano em doentes com DMT2 que apresentam diferentes perfis de resposta à terapêutica de primeira linha (injeção intravítrea de anti-VEGF) para o EMD. Especificamente, é avaliada a associação entre os parâmetros quantitativos da microscopia especular, como a densidade de células endoteliais, coeficiente de variação, hexagonalidade e espessura central da córnea, com o perfil de resposta terapêutica ao EMD (responder e persistente).

2. MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo observacional transversal foi realizado com recurso aos dados do projeto principal DiffMeDiME (IDI&CA grant IPL/ 2021/DiffMeDiME_ESTeSL), desenvolvido pela Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa (ESTeSL) e pelo Instituto da Retina de Lisboa (Camacho et al., 2023). Após a seleção anonimizada dos parâmetros a estudar, os dados quantitativos da microscopia especular foram consultados e recolhidos, durante o período de setembro de 2022 a abril de 2023. Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética e segue os princípios de Helsínquia. Todos os participantes, após leitura do consentimento livre e informado, assinaram e deram a sua autorização para a participação no estudo.

2.1. PARTICIPANTES

Após a consulta da base de dados do estudo DiffMeDiME descrito anteriormente, (Camacho et al., 2023) foi selecionada uma amostra de conveniência não probabilística de vinte e quatro participantes com exames prévios de microscopia especular. Como descrito anteriormente, (Camacho et al., 2023) a classificação da RD foi realizada de forma independente por dois especialistas de retina de acordo com a classificação de “Early Treatment Diabetic Retinopathy Study” (ETDRS) e o olho escolhido foi o que apresentava maior espessura central da retina e duração de tratamento com AVEGF. Foram recolhidos dados demográficos dos pacientes, nomeadamente a Idade, Sexo, Duração da Doença, o Tipo de DM, o Valor da Hemoglobina Glicosilada (Hb1Ac) e foram, ainda, recolhidos os valores da melhor Acuidade Visual corrigida (MAVC), com recurso à escala ETDRS.

Para a primeira parte deste estudo, os participantes diabéticos foram inicialmente divididos em 2 grupos de acordo com a presença ou ausência de sinais clínicos de RD. O grupo de controlo foi constituído por 11 participantes diabéticos sem RD e o grupo de estudo constituído por 13 participantes diabéticos com RD.

Para a segunda parte deste estudo, avaliar a associação entre parâmetros quantitativos da microscopia especular com o tipo de EMD (responder e persistente), o grupo com RD foi estratificado, de acordo com a resposta à terapêutica de primeira linha para o EMD – anti-VEGF (AVEGF). (Dabir et al., 2014;

Considering that the corneal endothelium experiences morphological alterations with age (Kaur & Gurnani, 2023), potentially exacerbated by DM, this research aims to evaluate the morphological characteristics of the corneal endothelium in patients with T2DM exhibiting varied response profiles to first-line therapy (intravitreal injection of anti-VEGF) for DME. Specifically, it seeks to analyze the association between quantitative specular microscopy parameters—such as endothelial cell density, coefficient of variation, hexagonality, and central corneal thickness—and the response profile to DME therapy (responder and persistent).

2. MATERIALS AND METHODS

This cross-sectional observational study utilized data from the DiffMeDiME main project (IDI&CA grant IPL/2021/DiffMeDiME_ESTeSL), conducted jointly by the Lisbon School of Health Technology (ESTeSL) and the Retina Institute of Lisbon (Camacho et al., 2023). Anonymized selection of parameters for analysis was performed, and quantitative specular microscopy data were collected between September 2022 and April 2023. The study received approval from the Ethics Committee and adheres to the principles outlined in the Helsinki Declaration. Prior to participation, all individuals read and signed a free and informed consent form, granting authorization to partake in the study.

2.1. PARTICIPANTS

A non-probabilistic convenience sample comprising twenty-four individuals with prior specular microscopy examinations was selected from the database of the DiffMeDiME study, as outlined previously (Camacho et al., 2023). DR classification was independently performed by two retinal specialists based on the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) criteria, with the selected eyes demonstrating the greatest central retinal thickness and duration of anti-VEGF treatment, as detailed previously (Camacho et al., 2023). Demographic information, including age, gender, duration of disease, type of diabetes mellitus (DM), glycosylated hemoglobin (HbA1c), and best-corrected visual acuity (BCVA) assessed via the ETDRS scale, was collected for each participant.

For the initial phase of the study, diabetic participants were initially categorized into two groups based on the presence or absence of clinical signs of DR. The control group comprised 11 diabetic participants without DR, while the study group included 13 diabetic participants with DR. In the subsequent phase of the study, aimed at evaluating the correlation between quantitative specular microscopy parameters and the type of DME response to first-line therapy (anti-VEGF), the DME group was stratified according to their response profile - either responders or those with persistent DME - to anti-VEGF treatment, as outlined in previous studies (Dabir et al., 2014; Gonzalez et al., 2016; Parravano et al., 2020; Pessoa et al., 2021).

The responder subgroup consisted of 7 participants with diabetes mellitus, DR and DME, with a central retinal thickness of $\geq 305 \mu\text{m}$ in women and $\geq 320 \mu\text{m}$ in men (Dabir et al., 2014). Additionally, they exhibited a reduction in central retinal thickness of more than 10% on spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT), and the study eye

Gonzalez et al., 2016; Parravano et al., 2020; Pessoa et al., 2021) O subgrupo respondedor foi constituído por 7 participantes com DM, com RD e com EMD, com uma espessura $\geq 305 \mu\text{m}$ nas mulheres e $\geq 320 \mu\text{m}$ nos homens, com redução da espessura central da retina $> 10\%$ no SD-OCT (Dabir et al., 2014) e o olho em estudo foi o olho com uma melhoria na Melhor Acuidade Visual Corrigida (MAVC) ≥ 5 letras (Parravano et al., 2020). O subgrupo não respondedor foi constituído por 6 participantes com DM, com RD e com EMD com uma de espessura $\geq 305 \mu\text{m}$ nas mulheres e $\geq 320 \mu\text{m}$ nos homens (Dabir et al., 2014), com estabilidade, agravamento ou melhoria $< 10\%$ da espessura da retina em, pelo menos, 90 dias após o tratamento ou avaliação médica e ainda uma melhoria insatisfatória da MAVC (< 5 letras).

2.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os critérios de exclusão aplicados foram: pacientes com patologias sistémicas descontroladas; outras patologias oculares que afetem a córnea e/ou retina no olho estudado; participantes com história de cirurgia ocular ou tratamento laser prévio; participantes com realização de injeção intravítrea nos 120 dias prévios à realização do exame de microscopia especular; uso de lentes de contacto; comprimento axial $> 26 \text{ mm}$; com valores de Pressão Intraocular (PIO) $> 21 \text{ mmHg}$; com altas ametropias (equivalente esférico superior a -6.00 D e $+2.00 \text{ D}$); com patologia sistémica que tenha afeção oftálmica e pacientes com historial de doença cardíaca isquémica.

2.3. CARACTERIZAÇÃO OFTALMOLÓGICA

Todos os participantes selecionados para o estudo foram sujeitos a uma observação oftalmologia completa: MAVC em escala ETDRS, retinografia digital 133° (Clarus 500, Carl Zeiss), OCT de domínio espectral (SDOCT) (Spectralis; Heidelberg Engineering, Heidelberg Alemanha) e microscopia especular Nidek CEM-530 (Nidek Co., Tóquio, Japão). Através da leitura dos registos clínicos foram obtidos os dados relativos à idade, duração do DM, e hemoglobina A1C (HbA1c) de cada participante.

A avaliação e quantificação da espessura total da retina e da camada das células ganglionares (CCG) realizou-se com base no protocolo SDOCT de varrimento de volume macular, com aquisições SD-OCT ($20^\circ \times 20^\circ$, 49 HR B-scans), com 1024 A-scans por B-scan e uma resolução de profundidade de $3,9 \mu\text{m}$.

Para a quantificação da espessura da camada de fibras nervosas (CFN) peripapilar foi utilizado o programa RNFL, que efetuou a medição através de um varrimento circular HS ($3,5 \text{ mm}$ de diâmetro), centrado no disco ótico.

A avaliação do endotélio corneado foi obtida através da utilização do microscópio especular Nidek CEM-530 (Nidek Co., Tóquio, Japão). Através desta aquisição, não invasiva e sem contato, foi feita a análise endotelial completa com o estudo central, paracentral (8 pontos) e periférica de forma automática. A estrutura do endotélio corneano foi estudada de acordo com os seguintes parâmetros: percentagem de células hexagonais, espessura central da córnea densidade de células endoteliais e coeficiente de variação. Todas as medições foram realizadas no período da manhã, entre as 10h00 e 12h00 pela mesma equipa clínica.

demonstrated a BCVA improvement of ≥ 5 letters, in line with the criteria previously outlined (Parravano et al., 2020). On the other hand, the non-responder subgroup comprised 6 participants with DM, DR, and DME, meeting the thickness criteria ($\geq 305 \mu\text{m}$ in women and $\geq 320 \mu\text{m}$ in men) as defined by Dabir (Dabir et al., 2014) These individuals demonstrated stability, worsening, or an improvement of less than 10% in retinal thickness at least 90 days after treatment or medical assessment. Furthermore, they exhibited unsatisfactory improvement in BCVA (< 5 letters).

2.2. EXCLUSION CRITERIA

The exclusion criteria applied were: patients with uncontrolled systemic pathologies; other ocular pathologies affecting the cornea and/or retina in the studied eye; participants with a history of ocular surgery or previous laser treatment; participants who had undergone intravitreal injection in the 120 days prior to the specular microscopy examination); use of contact lenses; axial length $> 26 \text{ mm}$; with Intraocular Pressure (IOP) values $> 21 \text{ mmHg}$; with high ametropias (spherical equivalent greater than -6.00 D and $+2.00 \text{ D}$); with systemic pathology that affects the eye and patients with a history of ischemic heart disease.

2.3. OPHTHALMOLOGICAL CHARACTERIZATION

All the participants selected for the study underwent a complete ophthalmological observation: ETDRS scale CVAM, 133° digital retinography (Clarus 500, Carl Zeiss), spectral domain OCT (SD OCT) (Spectralis; Heidelberg Engineering, Heidelberg Germany) and Nidek CEM-530 specular microscopy (Nidek Co., Tokyo, Japan). Data on the age, duration of DM and haemoglobin A1C (HbA1c) of each participant was obtained by reading the clinical records.

The assessment and quantification of the total thickness of the retina and ganglion cell layer (GCL) were conducted using the macular volume scan protocol of the SD-OCT. This protocol involved SD-OCT acquisitions with dimensions of $20^\circ \times 20^\circ$, consisting of 49 high-resolution (HR) B-scans. Each B-scan comprised 1024 A-scans and offered a depth resolution of $3.9 \mu\text{m}$.

Furthermore, the thickness of the peripapillary nerve fiber layer (pRNFL) was quantified using the RNFL program, employing a circular high-speed (HS) scan with a diameter of 3.5 mm centered on the optical disc.

The evaluation of the corneal endothelium was performed utilizing a Nidek CEM-530 specular microscope (Nidek Co., Tokyo, Japan). This non-invasive and non-contact acquisition facilitated a comprehensive endothelial analysis, encompassing central, paracentral (8 points), and peripheral studies automatically. Parameters such as the percentage of hexagonal cells, central corneal thickness, endothelial cell density, and coefficient of variation were examined to characterize the structure of the corneal endothelium. Consistency was maintained by conducting all measurements in the morning, specifically between 10 am and 12 pm, and performed by the same clinical team.

2.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise dos dados foi efetuada com recurso ao SPSS (SPSS Inc., IBM, Somers, NY, USA) para o Windows com a versão V.26.0

Após a análise descritiva, as variáveis qualitativas (sexo, o olho estudado e a terapêutica) foram estudadas através do teste do Qui-Quadrado. A comparação da idade média dos grupos, o valor da HbA1c, os anos de duração da doença, a melhor acuidade visual, a espessura mínima da fóvea, CCG total, CFN total e espessura da córnea foi realizada através do teste de t-Student para amostras independentes, segundo as características dos dados e após verificação da normalidade da amostra. Para as variáveis métricas que não apresentaram condições de normalidade, como o estudo da pressão intraocular e do índice de massa corporal, a hexagonalidade das células corneanas e alguns parâmetros da retina (espessura superior e inferior dos 3mm centrais, nasal e temporal dos 6mm centrais, CCG temporal 3mm, superior e nasal 6mm), foi utilizado o teste de U de Mann-Whitney.

Para o estudo de mais de duas amostras independentes (grupo de controlo, EMD não respondedor e EMD respondedor) foram utilizados os testes ANOVA e Kruskal-Wallis segundo as características das variáveis e condições de aplicabilidade. Para este estudo foram adotados um intervalo de confiança de 95% e um nível de significância de 5%.

3. RESULTADOS

Pela observação da tabela 1 verifica-se uma proximidade das diferentes características avaliadas ($p > 0,05$) nos dois grupos com exceção da HbA1c ($p = 0,007$) e da MAVC ($p < 0,001$).

2.4. STATISTICAL ANALYSIS

The statistical analysis was conducted using SPSS (SPSS Inc., IBM, Somers, NY, USA) for Windows, version V.26.0.

Following descriptive analysis, qualitative variables (gender, eye studied, and therapy) were examined using the Chi-Square test. Mean age of groups, HbA1c value, duration of disease in years, best visual acuity, minimum foveal thickness, total GCL, total RNFL, and corneal thickness were compared using Student's t-test for independent samples, contingent upon data characteristics and subsequent confirmation of normality in the sample. For metric variables that were not normally distributed, such as intraocular pressure, body mass index, corneal cell hexagonality, and certain retinal parameters (superior and inferior thickness of the central 3mm, nasal and temporal thickness of the central 6mm, temporal GCL 3mm, superior and nasal 6mm), the Mann-Whitney U-test was applied.

For the study of more than two independent samples (control group, DME non-responders and DME responders), ANOVA and Kruskal-Wallis tests were used according to the characteristics of the variables and conditions of applicability. A 95% confidence interval and a 5% significance level were adopted for this study.

3. RESULTS

Table 1 shows that the different characteristics assessed were similar ($p > 0.05$) in both groups, with the exception of HbA1c ($p = 0.007$) and BCVA ($p < 0.001$).

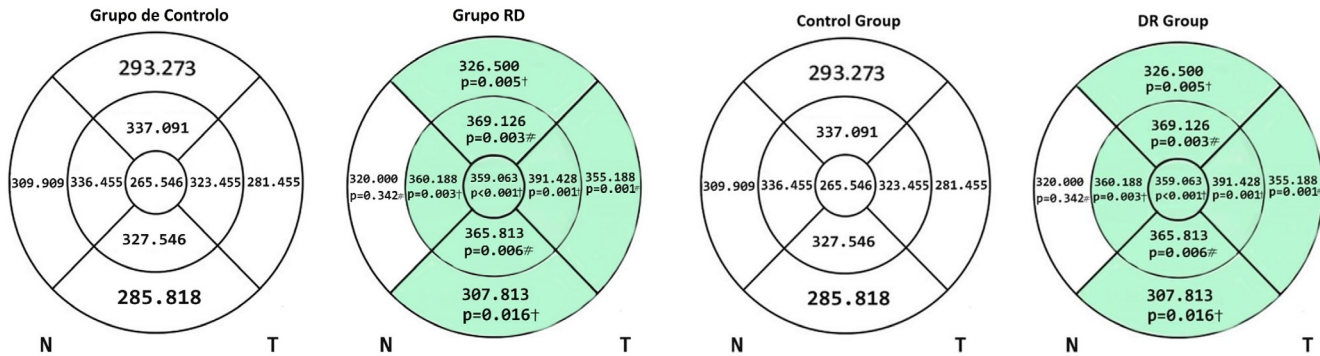
Tabela/Table 1: Características principais do grupo de controlo e do grupo com Retinopatia Diabética (RD)/Main characteristics of the control group and the Diabetic Retinopathy (DR) group.

Dados/ Clinical characteristics	Grupo de Control on=11/ Control Group n=11	Grupo RD n=13/ DR Group n=13	Valor-p/ p-value
Idade, anos (média±DP)/ Age, years (mean±SD)	74,3 ± 2,0	70,5 ± 2,2	0,146 [†]
Sexo, feminino (%)/Sex, female (%)	5 (45,5%)	10 (62,5%)	0,452 [‡]
HbA1c (média±DP)/HbA1c (mean±SD)	7,3 ± 0,2	8,6 ± 0,5	0,007 [†]
Duração da Doença, anos (média±SD)/ DM duration, years (mean±SD)	18,7 ± 1,7	23,0 ± 3,0	0,345 [†]
MAVC, letras (média±DP)/ BCVA, letters (mean±SD)	81,9 ± 0,8	64,6 ± 3,7	<0,001 [†]
PIO, mmHg (média±DP)/ IOP, mmHg (mean±SD)	14,6 ± 0,2	15,8 ± 0,6	0,110 [#]
Olho estudado (OD/OE) (n)/ Study eye (OD/OE) (n)	6 (54,5%):5 (45,5%)	7 (53,8%):9 (64,3%)	0,704 [‡]
IMC (média±DP)/BMI (mean±SD)	27,8 ± 1,1	30,6 ± 1,3	0,150 [#]
Terapêutica Dieta/Diet therapy	1 (100%)	0 (0%)	n/a
Terapêutica ADO/OAD therapy	7 (63,6%)	4 (36,4%)	
Terapêutica ADO + Insulina/ OAD + insulin therapy	3 (33,3%)	6 (66,7%)	
Terapêutica Insulina/Insulin therapy	0 (0%)	6 (100%)	

Legenda/Legend: ADO = Antidiabético Oral; HbA1c = Hemoglobina Glicosilada; IMC = Índice de Massa Corporal; MAVC = Melhor Acuidade Visual Corrigida; OD = Olho Direito; OE = Olho Esquerdo; PIO = Pressão Intraocular; n/a= não aplicável; † Independent samples t-test; ‡ Chi-squared test; # Independent samples U- test of Mann-Whitney/OAD = Oral Antidiabetic; HbA1c = Glycosylated Haemoglobin; BMI = Body Mass Index; BCVA = Best Corrected Visual Acuity; OD = Right Eye; OE = Left Eye; IOP = Intraocular Pressure; n/a= not applicable; † Independent samples t-test; ‡ Chi-squared test; # Independent samples U- test of Mann-Whitney

Na figura 1 observa-se um aumento generalizado da espessura da retina em quase todos os sectores da grelha ETDRS do grupo com RD comparativamente ao grupo de controlo ($p < 0,05$).

Figure 1 shows a generalized increase in retinal thickness in almost all sectors of the ETDRS grid in the DR group compared to the control group ($p < 0.05$).

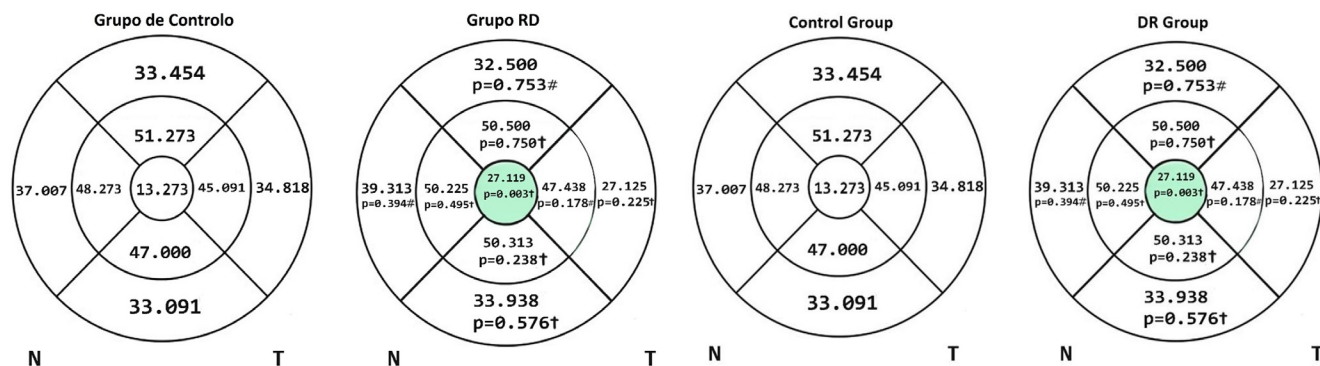


Figura/Figure 1: Caracterização da espessura média da retina nos diferentes quadrantes do grupo de controlo e do grupo com Retinopatia Diabética (RD)/Characterization of the mean retinal thickness in the different quadrants of the control group and the Diabetic Retinopathy (DR) group

Legenda/Legend: † Independent samples t-test; #Independent samples U- test of Mann-Whitney.

Na Figura 2 observa-se um aumento da espessura da camada das células ganglionares no círculo central ETDRS do grupo com RD comparativamente ao grupo de controlo ($p = 0.003$).

Figure 2 shows an increase in the thickness of the ganglion cell layer in the central ETDRS circle in the DR group compared to the control group ($p = 0.003$).



Figura/Figure 2: Comparação da espessura média das CCG nos diferentes quadrantes entre o grupo de controlo e o grupo com Retinopatia Diabética (RD)/Comparison of mean GCL thickness in the different quadrants between the control group and the Diabetic Retinopathy (DR) group.

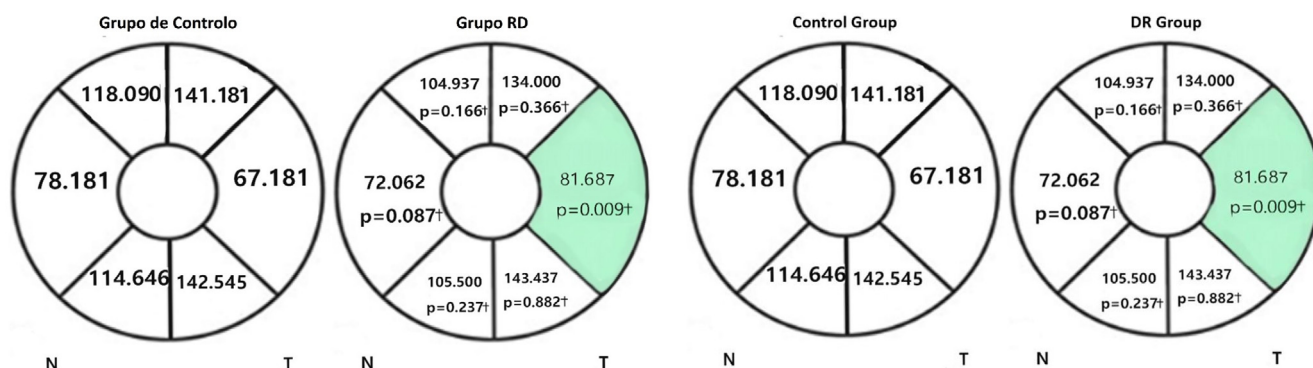
Legenda/Legend: † Independent samples t-test; #Independent samples U- test of Mann-Whitney.

Na Figura 3 é possível verificar um aumento da espessura da CFN na região temporal ($p = 0,009$) do grupo com RD (81,6 µm) comparativamente o grupo de controlo (67,1µm). De forma oposta, embora sem diferenças estatísticas, verifica-se uma diminuição de espessura em quase todos os restantes sectores estudados.

Figure 3 shows an increase in RNFL thickness in the temporal region ($p = 0.009$) in the DR group (81.6 µm) compared to the control group (67.1 µm). Conversely, although without statistical differences, there was a decrease in thickness in almost all the other sectors studied.

Os diferentes parâmetros obtidos através da microscopia especular e tomografia de coerência ótica são apresentados na Tabela 2. É possível observar um aumento ($p = 0.001$) da espessura mínima da fóvea do grupo com RD ($299,5 \pm 17,5$ µm) em relação ao grupo de controlo ($216,2 \pm 5,2$ µm). Todos os valores obtidos nas medições da retina, CCG e CFN estão detalhados no [material suplementar 1](#). Em relação à avaliação endotelial da córnea, através da microscopia especular, verifica-se uma diminuição de todos os parâmetros no grupo com RD embora sem diferenças estatísticas.

The different parameters obtained through specular microscopy and optical coherence tomography are shown in Table 2. It is possible to observe an increase ($p = 0.001$) in the minimum thickness of the fovea of the group with DR (299.5 ± 17.5 µm) compared to the control group (216.2 ± 5.2 µm). All the values obtained in the measurements of the retina, CCG and RNFL are detailed in [supplementary material 1](#). Regarding the corneal endothelial assessment, using specular microscopy, there was a decrease in all the parameters in the group with RD, although without statistical differences.



Figura/Figure 3: Comparação da espessura média das CFN nos diferentes quadrantes entre grupo de controlo e grupo com RD/Comparison of the mean thickness of the RNFL in the different quadrants between the control group and the Diabetic Retinopathy (DR) group.

Legenda/Legend: † Independent samples t-test.

Tabela/Table 2: Descrição dos principais parâmetros quantitativos do segmento anterior e posterior nos doentes sem e com RD/Description of the main quantitative parameters of the anterior and posterior segments in patients without and with DME.

Dados/ Quantitative parameters	Grupo de Controlo n=11/ Control Group n=11	Grupo RD n= 13/ DR Group n= 13	Valor-p/p-value
Espessura mínima da fóvea, µm (média±DP)/ Minimum fovea thickness, µm (mean±SD)	216,2 ± 5,2	299,5 ± 17,5	0,001 [†]
Espessura CCG total, µm (média±DP)/ Total GCL thickness, µm (mean±SD)	38,1 ± 0,9	40,9 ± 1,3	0,111 [†]
Espessura CFN total, µm (média±DP)/ Total RNFL thickness, µm (mean±SD)	103,5 ± 3,1	99,9 ± 2,4	0,296 [†]
Espessura Coroide, µm (média±DP)/ Choroid thickness, µm (mean±SD)	268,2 ± 36,2	246,9 ± 19,3	0,200 †
Densidade Endotelial, cd/mm2 (média±DP)/ Endothelial density, cd/mm2 (mean±SD)	2191,7 ± 165,5	2124,8 ± 118,9	0,739 [†]
Coefficiente de Variação (média±DP)/ Coefficient of Variation (mean±SD)	32,5 ± 2,6	31,9 ± 1,4	0,833 [†]
Hexagonalidade (média±DP)/ Hexagonality (mean±SD)	66,2 ± 2,0	65,7 ± 2,4	0,680 [†]
Espessura da córnea, µm (média±DP)/ Corneal thickness, µm (mean±SD)	560,4 ± 8,1	564,4 ± 12,5	0,811 [†]

Legenda/Legend: CCG = Camada de Células Ganglionares; CFN = Camada de Fibras Nervosas; DP= desvio padrão † Independent samples t-test; † Normality Test Kolmogorov-Smirnov; # Independent samples U- test of Mann-Whitney/GCL = Ganglion Cell Layer; RNFL = Retinal Nerve Fiber Layer; SD=standard deviation † Independent samples t-test; † Normality Test Kolmogorov-Smirnov; # Independent samples U- test of Mann-Whitney.

Após a estratificação dos grupos em função do tipo de EMD (respondedor ou persistente) é possível verificar alguns achados importantes apresentados na Tabela 3. Verifica-se que o grupo com EMD persistente apresenta valores de MAVC inferiores (58,3 ± 6,6 letras) aos apresentados pelo grupo de controlo (81,9 ± 0,8 letras) e mesmo pelo grupo com EMD respondedor (p < 0.001). Sem diferenças estatísticas em relação ao controlo metabólico (HbA1c) o grupo com EMD persistente caracteriza-se por um IMC superior (p=0,006) ao do grupo de controlo (32,3 ± 2,3 µm; 27,8 ± 0,2 µm). Na quantificação da espessura da retina total, o grupo com EMD persistente apresenta valores de espessura no 1 mm central superiores (p<0,001) aos apresentados pelo grupo de controlo e grupo de EMD respondedor (405,0 ± 53,9 µm; 265,5 ± 16,9 µm; 323,4 ± 70,2 µm). Em relação às camadas internas neurais, o grupo com EMD persistente apresenta valores superiores (p=0,013) da espessura de CCG (43,9 ± 4,5 µm) comparativamente ao grupo de controlo (38,1 ± 3,1 µm) e com EMD respondedor (38,7 ± 4,3 µm). Padrão semelhante de aumento de espessura (p=0,009) é encontrado na CFN temporal no grupo com EMD

After stratifying the groups according to the type of DME (responder or persistent), important findings are presented in Table 3. The group with persistent DME exhibited lower BCVA values (58.3 ± 6.6 letters) compared to both the control group (81.9 ± 0.8 letters) and the responder DME group (p < 0.001). Despite no statistical differences in metabolic control (HbA1c), the persistent DME group had a higher body mass index (BMI) (p=0.006) than the control group (32.3 ± 2.3 µm; 27.8 ± 0.2 µm). Regarding the total retinal thickness, the persistent DME group showed thicker values in the central 1 mm (p<0.001) compared to both the control and responder DME groups (405.0 ± 53.9 µm; 265.5 ± 16.9 µm; 323.4 ± 70.2 µm). Additionally, concerning the internal neural layers, the persistent DME group exhibited higher thickness values (p=0.013) for the GCL (43.9 ± 4.5 µm) compared to the control group (38.1 ± 3.1 µm) and the responder DME group (38.7 ± 4.3 µm). A similar pattern of increased thickness (p=0.009) is observed in the temporal RNFL in the persistent DME group (81.7 ± 3.9 µm) compared to the responder DME group (67.2 ± 2.1 µm). When evaluating corneal structure and morphology, stratified by DME response

persistente ($81,7 \pm 3,9 \mu\text{m}$) comparativamente ao grupo com EMD respondedor ($67,2 \pm 2,1 \mu\text{m}$). Na avaliação da estrutura e morfologia da córnea, ao realizar esta estratificação pelo perfil de resposta do EMD, é possível verificar que o grupo com EMD persistente apresenta valores de Densidade endotelial ($1900,3 \pm 270,1 \mu\text{m}$) inferiores ($p = 0.040$) aos apresentados pelo grupo de controlo ($2191,7 \pm 165,5 \mu\text{m}$) e pelo grupo de EMD respondedor ($2307,9 \pm 121,2 \mu\text{m}$).

profile, it is evident that the persistent DME group exhibits lower endothelial density values ($1900.3 \pm 270.1 \mu\text{m}$) ($p = 0.040$) compared to both the control group ($2191.7 \pm 165.5 \mu\text{m}$) and the responder DME group ($2307.9 \pm 121.2 \mu\text{m}$).

Tabela/Table 3: Características Gerais do grupo controlo, com EMD respondedor e com EMD persistente/General characteristics of patients without DME, with responding DME, and with persistent DME.

Dados/ Quantitative parameters	Grupo de Controlo n= 11/ Control Group n= 11	Grupo com EMD respondedor n= 7 Responder DME n= 7	Grupo com EMD persistente n= 6/ Persistent DME n= 6	Valor-p/p-value
Idade anos (média±DP)/ Age years (mean±SD)	74,3 ± 2,0	70,0 ± 2,3	71,2 ± 4,1	0,355 [†]
MAVC/BCVA	81,9 ± 0,8	70,0 ± 3,3	58,3 ± 6,6	<0,001 [†]
Olho estudado (OD/OE) (n)/ Study eye (OD/OE) (n)	6:5	3:6	4:3	
HbA1c (média±DP)/ HbA1c (mean±SD)	7,3 ± 0,2	8,1 ± 0,3	9,2 ± 0,8	0,200 ^h
IMC (média±DP)/ BMI (mean±SD)	27,8 ± 1,1	29,2 ± 1,4	32,3 ± 2,3	0,006 ^h
Espessura mínima fóvea, μm (média±DP)/Minimum foveal thickness, μm (mean±SD)	216,2 ± 5,2	263,6 ± 27,4	342,7 ± 23,6	0,200 ^h
Espessura 1mm central, μm (média±DP)/ Central 1mm thickness, μm (mean±SD)	265,5 ± 16,9	323,4 ± 70,2	405,0 ± 53,9	<0,001 [†]
Espessura CCG total, μm (média±DP)/Total GCL thickness, μm (mean±SD)	38,1 ± 3,1	38,7 ± 4,3	43,9 ± 4,5	0,013 [†]
Espessura CFN total, μm (média±DP)/Total RNFL thickness, μm (mean±SD)	103,5 ± 10,3	97,8 ± 10,7	101,3 ± 8,4	0,461 [‡]
Densidade Endotelial, cd/ mm ² (média±DP)/Endothelial density, cd/mm ² (mean±SD)	2191,7 ± 165,5	2307,9 ± 121,2	1900,3 ± 270,1	0,040 ^l
Coefficiente de Variação (média±DP)/Coefficient of Variation (mean±SD)	32,5 ± 2,6	32,4 ± 2,3	30,8 ± 2,5	0,975 [†]
Hexagonalidade (média±DP)/ Hexagonality (mean±SD)	66,2 ± 2,0	62,0 ± 4,8	69,3 ± 2,6	0,692 [‡]
Espessura da córnea, μm (média±DP)/Corneal thickness, μm (mean±SD)	560,4 ± 8,1	564,4 ± 16,0	543,7 ± 14,6	0,570 [†]

Legenda/Legend: CCG = Camada de Células Ganglionares; CFN = Camada de Fibras Nervosas; HbA1c = Hemoglobina Glicosilada; IMC = Índice de Massa Corporal; MAVC = Melhor Acuidade Visual Corrigida; OD = Olho Direito; OE = Olho Esquerdo; DP= desvio padrão; † ANOVA; ‡ Normality Test Kolmogorov-Smirnov; † Post-Hoc Test; ‡ Independent samples Kruskal-Wallis Test/GCL = Ganglion Cell Layer; RNFL = Retinal Nerve Fiber Layer; SD=standard deviation † Independent samples t-test; † Normality Test Kolmogorov-Smirnov; # Independent samples U- test of Mann-Whitney.

A correlação das principais variáveis (doença, SDOCT e microscopia) estudadas neste trabalho, e ajustadas à idade, está apresentada na tabela 4. A duração da doença apresenta uma correlação negativa com a DCE (-0,545; $p = 0,007$). O IMC apresenta uma correlação positiva com a hexagonalidade (0,435; $p = 0,038$).

The correlation of the primary variables (disease, SD OCT, and microscopy) investigated in this study, adjusted for age, is presented in Table 4. Disease duration exhibits a negative correlation with Endothelial Cell Density (-0.545; $p = 0.007$). Body mass index (BMI) demonstrates a positive correlation with corneal hexagonality (0.435; $p = 0.038$).

Em relação à espessura da retina, a espessura na região do 1mm central apresenta uma correlação positiva com a CCG (0,574; $p = 0.004$) e uma correlação negativa com a DCE (-0,462; $p = 0.027$). Ao nível das camadas internas, a CCG apresenta uma correlação negativa com a DCE (-0,460; $p = 0.027$).

Regarding retinal thickness, the thickness in the central 1mm displays a positive correlation with ganglion cell complex (GCL) (0.574; $p = 0.004$) and a negative correlation with endothelial cell density (ECD) (-0.462; $p = 0.027$). Within the internal retinal layers, GCL exhibits a negative correlation with Endothelial Cell Density (-0.460; $p = 0.027$).

Tabela/Table 4: Matriz de correlação de Spearman das principais variáveis (doença, SDOCT e microscopia) ajustadas à idade/Spearman correlation matrix of the primary variables (disease, SD OCT, and microscopy) adjusted for age.

Variáveis Controle		DD	IMC/BMI	Retina 1mm	CCG Total	DCE/ECD	CV	Hex
DD	C	1.000	-.041	.322	.107	-.545	-.291	.098
	Valor-p/p-value	.	.852 [§]	.135 [§]	.627 [§]	.007 [§]	.178 [§]	.656 [§]
IMC/BMI	C	-	1.000	.243	.390	-.095	-.102	.435
	Valor-p/p-value	-	.	.265 [§]	.066 [§]	.665 [§]	.642 [§]	.038 [§]
Retina 1mm	C	-	-	1.000	.574	-.462	-.121	.090
	Valor-p/p-value	-	-	.	.004 [§]	.027 [§]	.581 [§]	.684 [§]
CCG Total	C	-	-	-	1.000	-.460	-.153	.294
	Valor-p/p-value	-	-	-	.	.027 [§]	.485 [§]	.174 [§]
DCE/ECD	C	-	-	-	-	1.000	.359	-.305
	Valor-p/p-value	-	-	-	-	.	.093 [§]	.156 [§]
CV	C	-	-	-	-	-	1.000	-.163
	Valor-p/p-value	-	-	-	-	-	.	.456 [§]
Hex	C	-	-	-	-	-	-	1.000
	Valor-p/p-value	-	-	-	-	-	-	.

Legenda/Legend: Correlação parcial ajustada à idade; CV = Coeficiente de Variação; DCE = Densidade de Células do Endotélio; DD = Duração da Doença; E, Retina 1mm = Espessura da Retina nos 1mm centrais; E, CCG Total = Espessura Total da Camada de Células Ganglionares; Hex = Hexagonalidade; IMC = Índice de Massa Corporal; § - Coeficiente de Correlação de Person; Verde – Correlação Positiva; Vermelho – Correlação Negativa/C = Age-adjusted partial correlation; CV = Coefficient of Variation; ECD = Endothelial Cell Density; DD = Disease Duration; E, Retina 1mm = Retinal Thickness in the central 1mm; E, Total GCL = Total Ganglion Cell Layer Thickness; Hex = Hexagonality; BMI = Body Mass Index; § - Person's Correlation Coefficient; Green - Positive Correlation; Red - Negative Correlation.

4. DISCUSSÃO

A utilização do SD-OCT e da microscopia especular, apesar do tempo necessário para a análise e interpretação dos dados que fornecem, possibilita claras melhorias na monitorização da evolução da patologia ao nível da retina e da córnea respetivamente.

Os resultados deste estudo demonstram que, mesmo sem significado estatístico, verifica-se uma diminuição ligeira da densidade e número de células endoteliais, quantificadas através de microscopia especular, em doentes com RD comparativamente a doentes diabéticos sem RD. De forma mais detalhada e, ao estratificar os participantes com RD pelo perfil de resposta terapêutica ao EMD, observa-se uma diminuição significativa da densidade endotelial (p=0,04) no grupo com EMD persistente comparativamente aos grupos de controlo e com EMD respondedor.

É reconhecida a importância do controlo metabólico e da duração da doença no desenvolvimento e severidade da RD. No entanto, o impacto do controlo metabólico na estrutura e integridade da córnea é pouco claro (Beato et al., 2020), apesar da clara relevância da integridade do endotélio na programação de cirurgias oculares (Jha, Verma, & Alagorie, 2022) (Chen et al., 2021). Apesar de valores elevados de HbA1c (≥ 6.8%) aumentarem a probabilidade de desenvolver RD, (Matsushita et al., 2020) estes são insuficientes para explicar a progressão da RD (Marques et al., 2020) e mecanismos fisiopatológicos semelhantes podem estar envolvidos na perda de células do endotélio (Balasopoulou et al., 2017) como a acumulação de produtos finais de glicação e fatores de stress oxidativo.

Na Tabela 3 apesar do grupo com EMD persistente apresentar pior MAVC (p<0,001) e maiores valores de espessura de retina (p<0,001), que de forma expectável traduzem o impacto da acumulação de líquido intra/subretiniano (Prager

4. DISCUSSION

The use of SD-OCT and specular microscopy, while demanding in terms of time for data analysis and interpretation, offers significant enhancements in monitoring the progression of retinal and corneal pathologies, respectively.

The findings of this study, even without statistical significance, reveal a subtle reduction in endothelial cell density and number, as assessed by specular microscopy, among patients with DR compared to those without DR. Upon further stratification of DR participants based on DME therapeutic response, a notable decrease in endothelial density (p=0.04) is observed in the persistent DME group when compared to both the control and responding DME groups.

The importance of metabolic control and disease duration in the development and severity of DR is well recognized. However, the impact of metabolic control on the structure and integrity of the cornea remains unclear (Beato et al., 2020), despite the evident relevance of endothelial integrity in the scheduling of eye surgeries (Jha, Verma, & Alagorie, 2022) (Chen et al., 2021). Although high HbA1c values (≥ 6.8%) increase the likelihood of developing DR (Matsushita et al., 2020), they are insufficient to fully explain the progression of the condition (Marques et al., 2020). Similar pathophysiological mechanisms, (Balasopoulou et al., 2017) such as the accumulation of glycation end products and oxidative stress factors, may be involved in the loss of endothelial cells.

In Table 3, although the group with persistent DME had worse BCVA (p<0.001) and greater retinal thickness values (p<0.001), which can be expected to reflect the impact of intra/subretinal fluid accumulation (Prager et al., 2018), no significant differences were found in Hb1Ac (p=0.200). However, even with similar metabolic control profiles, changes in endothelial density were found in the group with persistent DME, reinforcing the

et al., 2018), não foram encontradas diferenças significativas na Hb1Ac ($p=0,200$). No entanto, mesmo com semelhantes perfis de controlo metabólico, foram encontradas alterações na densidade endotelial no grupo com EMD persistente reforçando a possível importância do estudo desta estrutura.

Apesar de escassos, os estudos sobre o impacto da DM na córnea sugerem uma diminuição na hexagonalidade e na densidade de células (Goldstein, Janson, Skeie, Ling, & Greiner, 2020). Em abordagem análoga que dividiu participantes diabéticos em três grupos (sem RD, com RD não proliferativa e com RD proliferativa) foram descritas também alterações do endotélio corneano e da espessura central da córnea segundo a severidade da RD. (El-Agamy & Alsubaie, 2017). Mais recentemente, a associação entre a severidade da RD e as alterações do endotélio corneano foi novamente descrita com maior evidência nos casos de RD mais severos. (Durukan, 2020)

Os dados apresentados neste trabalho além de suportarem semelhantes achados ao nível da densidade endotelial demonstram que mesmo em doentes com RD ligeira/moderada, com perfis metabólicos e de duração de doença semelhante, mas com EMD já são observadas alterações mensuráveis do endotélio corneano.

Além das possíveis modificações do endotélio corneano na presença de DM, (Zheng, Le, Hong, & Xu, 2016) a idade é um importante fator a considerar e as alterações ao longo da idade conhecidas (Goldstein et al., 2020). Em relação à idade, estes dados aqui apresentados reforçam que mesmo com idades mais avançadas, mas com ausência de RD, a densidade endotelial é superior. No processo de normal envelhecimento humano há uma diminuição da densidade celular (DCE), acompanhada de uma diminuição da espessura corneana e da alteração da morfologia das células do endotélio, nomeadamente fenómenos de polimegatismo e pleomorfismo (Kaur & Gurnani, 2023). Neste estudo, é de referir que, apesar dos grupos com EMD (respondedor e persistente) representarem amostras mais jovens comparativamente com a do grupo de controlo, observou-se uma tendência para estes grupos apresentarem valores menores, quando comparados com os valores do grupo de controlo que é mais envelhecido. Mesmo entre os grupos com EMD, o grupo com EMD respondedor é mais envelhecido do que o grupo com EMD persistente reforçando o padrão acima referido.

De forma a clarificar possíveis correlações entre as variáveis estudadas, mas ajustando o fator idade, verificou-se que com a duração da DM há uma diminuição do N° de células e da DCE (Shenoy, Khandekar, Bialasiewicz, & Al Muniri, 2009); o aumento da espessura da retina no 1mm central, que traduz a severidade do EMD, correlaciona-se negativamente com a DCE. Um aspeto curioso podendo traduzir fenómenos de neurodegeneração associados à DM (Gasecka et al., 2020)(Mortazavi et al., 2022) foi a correlação negativa encontrada entre a CCG e a DCE compreensivelmente associada à presença de acumulação de líquido intraretiniano de forma persistente.

Apesar das diferenças clínicas encontradas na análise inicial dos principais parâmetros do segmento anterior e posterior nos doentes sem e com EMD, foi com a estratificação dos participantes de acordo com o perfil de resposta terapêutica ao EMD que se tornaram mais evidentes as alterações ao nível

possible importance of studying this structure.

Recent studies have shed light on the impact of DM on the cornea, indicating a reduction in hexagonality and cell density (Goldstein, Janson, Skeie, Ling, & Greiner, 2020). Similarly, an analogous investigation categorizing diabetic participants into three groups - without DR, with non-proliferative DR, and with proliferative DR - revealed alterations in the corneal endothelium and central corneal thickness correlating with the severity of DR (El-Agamy & Alsubaie, 2017). Moreover, a more recent study has reaffirmed the correlation between the severity of DR and changes in the corneal endothelium, particularly noting pronounced alterations in cases of severe DR (Durukan, 2020). The findings presented in this study not only corroborate previous discoveries regarding endothelial density but also indicate that measurable changes in the corneal endothelium are evident even in patients with mild/moderate DR and DME, despite similar metabolic profiles and disease duration.

In addition to potential alterations in the corneal endothelium due to DM (Zheng, Le, Hong, & Xu, 2016), age is a crucial factor to consider, given its known changes over time (Goldstein et al., 2020). Regarding age, the data presented here underscore that even in older individuals without DR, endothelial density tends to be higher. With advancing age, there is typically a decline in endothelial cell density (ECD), concomitant with reductions in corneal thickness and alterations in endothelial cell morphology, including phenomena such as polymegathism and pleomorphism (Kaur & Gurnani, 2023). It is noteworthy that in this study, despite the responder and persistent DME groups comprising younger samples compared to the control group, there was a tendency for these groups to exhibit lower values of endothelial density compared to the older control group. Additionally, within the DME groups, the responder DME group tended to be older than the persistent DME group, further confirming the observed pattern.

To elucidate potential correlations between the studied variables while adjusting for the age factor, it has been observed that the duration of DM is associated with a reduction in endothelial cell count (ECC) and ECD (Shenoy, Khandekar, Bialasiewicz, & Al Muniri, 2009). Additionally, the increase in retinal thickness within the central 1mm, indicative of the severity of DME, exhibits a negative correlation with ECD. An intriguing observation that may reflect phenomena of neurodegeneration linked to DM is the negative correlation identified between GCL thickness and ECD. This association can be attributed to the presence of persistent intraretinal fluid accumulation (Gasecka et al., 2020)(Mortazavi et al., 2022).

Despite the clinical disparities initially observed in the primary anterior and posterior segment parameters between patients with and without DME, further stratification based on therapeutic response profiles has revealed more pronounced retinal changes (Chai, Yao, Guo, Lu, & Ma, 2022), an association with increased BMI (Gurung et al., 2023), and a significant decrease ($p=0.004$) in ECD (Durukan, 2020). However, it is important to acknowledge several limitations in this study that warrant exploration in future research endeavors. It will be crucial to elucidate the potential influence of diabetes medication, standardize the frequency of intravitreal injections, which may vary among DME subgroups (Qi et al., 2023) and

da retina, (Chai, Yao, Guo, Lu, & Ma, 2022) ao aumento do IMC (Gurung et al., 2023), e a diminuição significativa ($p=0,004$) da densidade endotelial (Durukan, 2020). No entanto este trabalho tem algumas limitações que de futuro importa explorar. Será importante clarificar a possível influência da medicação utilizada para a DM, uniformizar o número de injeções intravítreas que podem diferir entre os subgrupos com EMD (Qi et al., 2023) e aumentar a dimensão da amostra.

5. CONCLUSÕES

Este trabalho além de suportar clinicamente dados anteriores sobre a importância do estudo do endotélio corneano na RD severa demonstrou que existem modificações quantificáveis do endotélio corneano mesmo em doentes com RD ligeira/moderada e com perfis metabólicos e de duração de doença semelhante.

Estes achados reforçam a necessidade do estudo do endotélio corneano em doentes com DM clarificando possíveis disfunções celulares da córnea com comprometimento de diferentes abordagens terapêuticas e cirúrgicas, como uso de lentes de contacto, realização de cirurgia refrativa, ou cirurgia de catarata.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores não têm quaisquer conflitos de interesse.

AGRADECIMENTOS

Este projeto foi parcialmente apoiado pela IDI&CA garantido IPL/ 2021/DiffMeDiME_ESTeSL pela H&TRC- Health & Technology Research Center, ESTeSL- Escola Superior de Tecnologia da Saúde, Instituto Politécnico de Lisboa e pelo Instituto da Retina de Lisboa (IRL).

CONTRIBUIÇÕES AUTORAIS

Conceptualização, BS, JP, TB e PC; metodologia, BS, JP, TB, RB, BP e PC.; análise formal, BS, JP, TB, RB, BP e PC.; investigação, BS, JP, TB, BP e PC.; redação - preparação do draft original, BS, JP, TB e PC; supervisão, RB, BP e PC; coordenação do projeto, PC. Todos os autores leram e concordaram com a versão publicada do manuscrito.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS/REFERENCES

- Adams, O. E., Schechet, S. A., & Hariprasad, S. M. Discontinuous to continuous therapy for persistent diabetic macular edema leads to reduction in treatment frequency. *European Journal of Ophthalmology*, 2020. doi:10.1177/1120672120901691.
- Balasopoulou, A., Kokkinos, P., Pagoulatos, D., Plotas, P., Makri, O. E., Georgakopoulos, C. D., et al. Symposium Recent advances and challenges in the management of retinoblastoma Globe - saving Treatments. *BMC Ophthalmology*, 17(1): 1, 2017.
- Beato, J. N., Esteves-Leandro, J., Reis, D., Falcão, M., Rosas, V., Carneiro, Â., et al. Evaluation of corneal structure and endothelial morphological characteristics in type 2 diabetic and non-diabetic patients. *Clinical Ophthalmology*, 14: 1993–1999, 2020.
- Bussan, K. A., & Robertson, D. M. Contact lens wear and the diabetic corneal epithelium: A happy or disastrous marriage? *Journal of Diabetes and its Complications*, 33(1): 75–83, 2019.
- Camacho, P., Ribeiro, E., Pereira, B., Varandas, T., Nascimento, J., Henriques, J., et al. DNA methyltransferase expression (DNMT1, DNMT3a and DNMT3b) as a potential biomarker for anti-VEGF diabetic macular edema response. *European Journal of Ophthalmology*, 2023. doi:112067212311716.
- Chai, Q., Yao, Y., Guo, C., Lu, H., & Ma, J. Structural and functional retinal changes in patients with type 2 diabetes without diabetic retinopathy. *Annals of Medicine*, 54(1): 1816–1825, 2022.
- Chen, H. C., Huang, C. W., Yeh, L. K., Hsiao, F. C., Hsueh, Y. J., Meir, Y. J. J., et al. Accelerated corneal endothelial cell loss after phacoemulsification in patients with mildly low endothelial cell density. *Journal of Clinical Medicine*, 10(11): 1–10, 2021.
- Dabir, S. S., Das, D., Nallathambi, J., Mangalesh, S., Yadav, N. K., & Schouten, J. S. A. G. Differential systemic gene expression profile in patients with diabetic macular edema: Responders versus nonresponders to standard treatment. *Indian Journal of Ophthalmology*, 62(1): 66–73, 2014.
- Daryabor, G., Atashzar, M. R., Kabelitz, D., Meri, S., & Kalantar, K. The Effects of Type 2 Diabetes Mellitus on Organ Metabolism and the Immune System.

augment the sample size to enhance the robustness and generalizability of the findings. Addressing these limitations will contribute to a more comprehensive understanding of the complex interplay between therapeutic responses, clinical parameters, and endothelial changes in diabetic patients with macular edema.

5. CONCLUSION

In conclusion, this study provides clinical validation of prior research emphasizing the significance of investigating the corneal endothelium in cases of severe DR. Importantly, our findings demonstrate quantifiable alterations in the corneal endothelium even among patients with mild to moderate DR, despite possessing similar metabolic profiles and disease durations. These results underscore the imperative to explore corneal endothelial changes in diabetic patients, shedding light on potential dysfunctions in corneal cells that may impede various therapeutic and surgical interventions, including the use of contact lenses, refractive surgery, or cataract surgery. Such insights could inform more tailored and effective management strategies for individuals with diabetes mellitus.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors have no conflicts of interest.

ACKNOWLEDGEMENTS

This project was partially supported by the IDI&CA grant IPL/ 2021/DiffMeDiME_ESTeSL by the H&TRC- Health & Technology Research Centre, ESTeSL- Escola Superior de Tecnologia da Saúde, Instituto Politécnico de Lisboa and the Instituto da Retina de Lisboa (IRL).

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

Conceptualisation, BS, JP, TB and PC; methodology, BS, JP, TB, RB, BP and PC; formal analysis, BS, JP, TB, RB, BP and PC; research, BS, JP, TB, BP and PC; writing - preparation of the original draft, BS, JP, TB and PC; supervision, RB, BP and PC; project coordination, PC. All the authors have read and agreed with the published version of the manuscript.

- Frontiers in Immunology, 11(July), 2020.
- Das, A. Diabetic Retinopathy: Battling the Global Epidemic. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 57(15): 6669, 2016.
- Durukan, I. Corneal endothelial changes in type 2 diabetes mellitus relative to diabetic retinopathy. *Clinical and Experimental Optometry*, 103(4): 474–478, 2020.
- El-Agamy, A., & Alsubaie, S. Corneal endothelium and central corneal thickness changes in type 2 diabetes mellitus. *Clinical Ophthalmology*, 11: 481–486, 2017.
- Gasecka, A., Siwik, D., Gajewska, M., Jaguszewski, M. J., Mazurek, T., Filipiak, K. J., et al. Early Biomarkers of Neurodegenerative and Neurovascular Disorders in Diabetes. *Journal of Clinical Medicine*, 9(9): 2807, 2020.
- Goldstein, A. S., Janson, B. J., Skeie, J. M., Ling, J. J., & Greiner, M. A. The effects of diabetes mellitus on the corneal endothelium: A review. *Survey of Ophthalmology*, 65(4): 438–450, 2020.
- Gonzalez, V. H., Campbell, J., Holekamp, N. M., Kiss, S., Loewenstein, A., Augustin, A. J., et al. Early and Long-Term Responses to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Diabetic Macular Edema: Analysis of Protocol I Data. *American Journal of Ophthalmology*, 172: 72–79, 2016.
- Gurung, R. L., FitzGerald, L. M., Liu, E., McComish, B. J., Kaidonis, G., Ridge, B., et al. Predictive factors for treatment outcomes with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections in diabetic macular edema in clinical practice. *International Journal of Retina and Vitreous*, 9(1): 1–10, 2023.
- International Diabetes Federation. Magliano DJ, Boyko EJ; IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. IDF DIABETES ATLAS [Internet]. 10th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581934/>.
- Jha, A., Verma, A., & Alagorie, A. R. Association of severity of diabetic retinopathy with corneal endothelial and thickness changes in patients with diabetes mellitus. *Eye (Basingstoke)*, 36(6): 1202–1208, 2022.
- Kaur, K., & Gurnani, B. Specular Microscopy. [Updated 2023 May 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585127/>.
- Lanza, M., Mozzillo, E., Boccia, R., Fedi, L., Di Candia, F., Tinto, N., et al. Analysis of Corneal Deformation in Paediatric Patients Affected by Maturity Onset Diabetes of the Young Type 2. *Diagnostics*, 13(8): 1–10, 2023.
- Marques, I. P., Madeira, M. H., Messias, A. L., Santos, T., Martinho, A. C.-V., Figueira, J., et al. Retinopathy Phenotypes in Type 2 Diabetes with Different Risks for Macular Edema and Proliferative Retinopathy. *Journal of Clinical Medicine*, 9(5): 1433, 2020.
- Matsushita, Y., Takeda, N., Nakamura, Y., Yoshida-Hata, N., Yamamoto, S., Noda, M., et al. A comparison of the association of fasting plasma glucose and HbA1c levels with diabetic retinopathy in Japanese men. *Journal of Diabetes Research*, 2020.
- Mortazavi, S. A. A., Akhlaghi, M., Dehghani, A., Pourazizi, M., Malekhamadi, M., Fazel, M., et al. Diabetic retinopathy and corneal endothelial parameters: an analytical cross-sectional study. *BMC Ophthalmology*, 22(1): 1–7, 2022.
- Parravano, M., Costanzo, E., & Querques, G. Profile of non-responder and late responder patients treated for diabetic macular edema: systemic and ocular factors. *Acta Diabetologica*, (0123456789), 2020. doi:10.1007/s00592-020-01496-7.
- Pessoa, B., Malheiro, L., Carneiro, I., Monteiro, S., Coelho, J., Coelho, C., et al. Intravitreal ranibizumab or aflibercept after bevacizumab in diabetic macular edema: Exploratory retrospective analysis. *Clinical Ophthalmology*, 15: 253–260, 2021.
- Prager, S. G., Lammer, J., Mitsch, C., Hafner, J., Pemp, B., Scholda, C., et al. Analysis of retinal layer thickness in diabetic macular oedema treated with ranibizumab or triamcinolone. *Acta Ophthalmologica*, 96(2): e195–e200, 2018.
- Qi, Y. Y., Cui, L., Zhang, L., Jiang, Y., Ji, L. L., Qiu, Y. Y., et al. Effect of repeated intravitreal Ranibizumab and Aflibercept injections on the corneal nerves in patients with macular edema. *International Eye Science*, 23(5): 848–851, 2023.
- Shenoy, R., Khandekar, R., Bialasiewicz, A. A., & Al Muniri, A. Corneal endothelium in patients with diabetes mellitus: A historical cohort study. *European Journal of Ophthalmology*, 19(3): 369–375, 2009.
- Simó-Servat, O., Hernández, C., & Simó, R. Diabetic Retinopathy in the Context of Patients with Diabetes. *Ophthalmic Research*, 62(4): 211–217, 2019.
- Steinmetz, J. D., Bourne, R. R. A., Briant, P. S., Flaxman, S. R., Taylor, H. R. B., Jonas, J. B., et al. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet Global Health*, 9(2): e144–e160, 2021.
- Taşlı, N. G., Icel, E., Karakurt, Y., Ucak, T., Ugurlu, A., Yilmaz, H., et al. The findings of corneal specular microscopy in patients with type-2 diabetes mellitus. *BMC Ophthalmology*, 20(1): 1–7, 2020.
- Teo, Z. L., Tham, Y. C., Yu, M., Chee, M. L., Rim, T. H., Cheung, N., et al. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology*, 128(11): 1580–1591, 2021.
- Wong, T. Y., Cheung, C. M. G., Larsen, M., Sharma, S., & Simó, R. Diabetic retinopathy. *Nature Reviews Disease Primers*, 2: 17, 2016.
- Zheng, T., Le, Q., Hong, J., & Xu, J. Comparison of human corneal cell density by age and corneal location: An in vivo confocal microscopy study. *BMC Ophthalmology*, 16(1): 1–10, 2016.

Ingestão proteica e perda de peso em indivíduos com sobrepeso ou obesidade

Protein intake and weight loss in overweight or obese individuals

Fábio Ferreira^{1*}, António Fernandes^{2,3} , Ana Pereira^{2,3} 

¹Instituto Politécnico de Bragança, Campus de Santa Apolónia, Bragança, Portugal

²Centro de Investigação de Montanha (CIMO), Instituto Politécnico de Bragança, Campus de Santa Apolónia, Bragança, Portugal

³Laboratório Associado para a Sustentabilidade e Tecnologia em Regiões de Montanha (SusTEC), Instituto Politécnico de Bragança, Campus de Santa Apolónia, Bragança, Portugal

*Autor correspondente/Corresponding author: fabiocf.pt@gmail.com

Recebido/Received: 24-07-2023; Revisão/Revised: 29-11-2023; Aceite/Accepted: 28-12-2023

Resumo

Introdução: A alimentação assume um papel central na perda de peso. No entanto, existe a possibilidade de maximizar a eficiência na saúde durante este processo, dependendo da quantidade ingerida de cada macronutriente. **Objetivo:** Avaliar o efeito da ingestão proteica na perda de peso em indivíduos com sobrepeso e obesidade. **Material e Métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática da literatura, segundo a metodologia PRISMA, utilizando as bases de dados *PubMed*, *Scopus* e *Web of Science*. Foram incluídos artigos que correspondiam aos critérios de inclusão, obtendo-se 14 elegíveis de 422 inicialmente identificados. **Resultados:** Estudos revelaram que nos grupos com maior consumo proteico ocorria maior perda de peso e de massa gorda, 4 (28,57%) e 6 estudos (42,86%), respetivamente. Constatou-se também, que associado a esta perda de peso, em 2 estudos (14,29%), registaram-se reduções significativas no colesterol LDL e em 1 estudo (7,14%), observou-se uma redução dos níveis das enzimas *aspartato aminotransferase* e *alanina aminotransferase*. Efeitos sobre a saciedade e apetite foram analisados em 4 estudos (28,57%), sendo que 2 (14,29%) relataram níveis mais elevados na saciedade e melhor controlo do apetite no grupo com maior consumo proteico. **Conclusão:** Uma maior ingestão de proteína pode potenciar efeitos benéficos na perda de peso, em indivíduos com excesso de peso ou obesidade, no entanto verifica-se a necessidade de mais estudos que suportem as ocorrências analisadas nesta revisão.

Palavras-chave: Obesidade, proteínas, composição corporal, perda de peso.

Abstract

Introduction: Food plays a central role in weight loss. However, there is the possibility of maximizing health efficiency during this process, depending on the ingested amount of each macronutrient. **Objective:** To evaluate the effect of protein intake on weight loss in overweight and obese individuals. **Material and Methods:** A systematic review of the literature was carried out, according to the PRISMA methodology, using the PubMed, Scopus and Web of Science databases. Articles that met the inclusion criteria were selected, resulting in 14 eligible articles out of 422 initially identified. **Results:** Studies revealed that groups with higher protein intake had greater weight and fat loss, 4 (28.57%) and 6 studies (42.86%), respectively. It was also found that, associated with this weight loss, in 2 studies (14.29%) there were significant reductions in LDL cholesterol, and in 1 study (7.14%), there was a reduction in the levels of the enzymes aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase. Effects on satiety and appetite were analyzed in 4 studies (28.57%), with 2 (14.29%) reporting higher levels of satiety and better appetite control in the higher protein intake group. **Conclusion:** A higher protein intake may enhance beneficial effects on weight loss in overweight or obese individuals, however there is a need for further studies to support the occurrences analyzed in this review.

Keywords: Obesity, proteins, body composition, weight loss.

1. INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença de caráter complexo que se caracteriza pelo excessivo acúmulo de gordura, podendo representar um perigo para a saúde (Forster *et al.*, 1988). De acordo com o *National Institutes of Health* (NIH), sobrepeso é classificado como índice de massa corporal (IMC) superior ou igual a 25 kg/m² e obesidade como IMC superior ou igual a 30 kg/m² (NIH, 1998).

1. INTRODUCTION

Obesity is a complex disease characterized by the excessive accumulation of fat, which can represent a health hazard (Forster *et al.*, 1988). According to the National Institutes of Health (NIH), overweight is classified as a body mass index (BMI) greater than or equal to 25 kg/m² and obesity as a BMI greater than or equal to 30 kg/m² (NIH, 1998).

This health condition is associated with various diseases, including cancer, type 2 diabetes mellitus (DM2), stroke,



Esta condição de saúde está associada a várias doenças, entre elas o cancro, diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), acidente vascular cerebral, hipertensão arterial e dislipidemias, contribuindo para um alto risco de desenvolvimento de síndrome metabólica (Stiegler & Cunliffe, 2006). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), nas últimas décadas o número de pessoas afetadas por estas doenças mencionadas aumentaram a um nível alarmante, destacando-se a prevenção como um aspeto fundamental a ser tido em consideração. Valores elevados de massa gorda podem estar correlacionados com o aumento do risco de acidente vascular cerebral e patologias de carácter cardiovascular, incluindo a hipertensão e dislipidemia, especialmente em indivíduos com DM2 (Koh *et al.*, 2019; Tang *et al.*, 2022; Xing *et al.*, 2019). A redução de peso corporal é um método eficaz na diminuição de gordura corporal, mas esta perda de peso é geralmente acompanhada pela perda de massa magra, pelo que diversos estudos defendem que um aumento de ingestão proteica pode estar associado a uma maior preservação muscular no processo de perda de peso corporal (Pesta & Samuel, 2014; Pasiakos *et al.*, 2013; Farnsworth *et al.*, 2003).

São diversas as estratégias nutricionais de combate ao sobrepeso e obesidade, mas os estudos parecem estar em concordância de que a restrição calórica tem de estar presente no plano alimentar, independentemente da constituição da dieta. Vários estudos concluíram e demonstraram que a redução da ingestão calórica está associada à perda de peso, podendo ser uma forma de combate à obesidade (Stephen *et al.*, 2019; Antoni *et al.*, 2018). Em dietas de emagrecimento, a possibilidade de uma dieta caloricamente restrita, mas com ingestão proteica aumentada, encontra-se relatada em vários estudos, onde é referido que o aumento da termogénese, associada à perda de tecido gordo e preservação de tecido magro, promove a melhoria do perfil lipídico e a redução de doenças cardiovasculares (Liu *et al.*, 2002; Garrow & Summerbell, 1995).

O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da ingestão proteica na perda de peso em indivíduos com sobrepeso ou obesidade, analisando ainda as alterações associadas à perda de peso, como a composição corporal, parâmetros bioquímicos e níveis de apetite e saciedade.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Considerando os critérios PICO (Aslam & Emmanuel 2010), foi formulada uma questão de pesquisa, auxiliando na decisão sobre a elegibilidade dos estudos para inclusão nesta revisão: qual o efeito da ingestão proteica e a perda de peso em indivíduos com sobrepeso ou obesidade? Sendo identificado P (população): indivíduos com sobrepeso ou obesidade; I (intervenção): aumento no consumo de proteína; C (comparação): consumo recomendado de proteína; O (resultados): melhoria na composição corporal e parâmetros bioquímicos, e melhoria no controlo do apetite.

A presente revisão baseou-se na pesquisa em várias bases de dados (*PubMed*, *Scopus* e *Web of Science*) tendo em comum a combinação de termos "(protein intake)" AND "(weight loss)" AND "(overweight)" OR "(obese individuals)", e foi realizada de acordo com as diretrizes PRISMA (BMJ 2021).

Nesta pesquisa foram incluídos artigos originais, ensaios

hypertension and dyslipidemia, contributing to a high risk of developing metabolic syndrome (Stiegler & Cunliffe, 2006). According to the World Health Organization (WHO), in recent decades the number of people affected by these diseases has increased at an alarming rate, highlighting prevention as a fundamental aspect to be taken into consideration. High fat mass values may be correlated with an increased risk of stroke and cardiovascular pathologies, including hypertension and dyslipidemia, especially in individuals with DM2 (Koh *et al.*, 2019; Tang *et al.*, 2022; Xing *et al.*, 2019). Reducing body weight is an effective method for reducing body fat, but this weight loss is usually accompanied by a loss of lean mass, so several studies argue that an increase in protein intake may be associated with greater muscle preservation in the process of losing body weight (Pesta & Samuel, 2014; Pasiakos *et al.*, 2013; Farnsworth *et al.*, 2003).

Nutritional strategies to combat overweight and obesity are diverse, but studies seem to agree that calorie restriction must be present in the diet plan, regardless of the constitution of the diet. Several studies have concluded and shown that reducing calorie intake is associated with weight loss and can be a way of combating obesity (Stephen *et al.*, 2019; Antoni *et al.*, 2018). In weight loss diets, the possibility of a calorically restricted diet, but with an increased protein intake, is reported in several studies, where it is stated that the increase in thermogenesis, associated with the loss of fat tissue and the preservation of lean tissue, promotes the improvement of the lipid profile and the reduction of cardiovascular diseases (Liu *et al.*, 2002; Garrow & Summerbell, 1995).

The aim of this study was to evaluate the effect of protein intake on weight loss in overweight or obese individuals, while also analyzing the changes associated with weight loss, such as body composition, biochemical parameters and levels of appetite and satiety.

2. MATERIAL AND METHODS

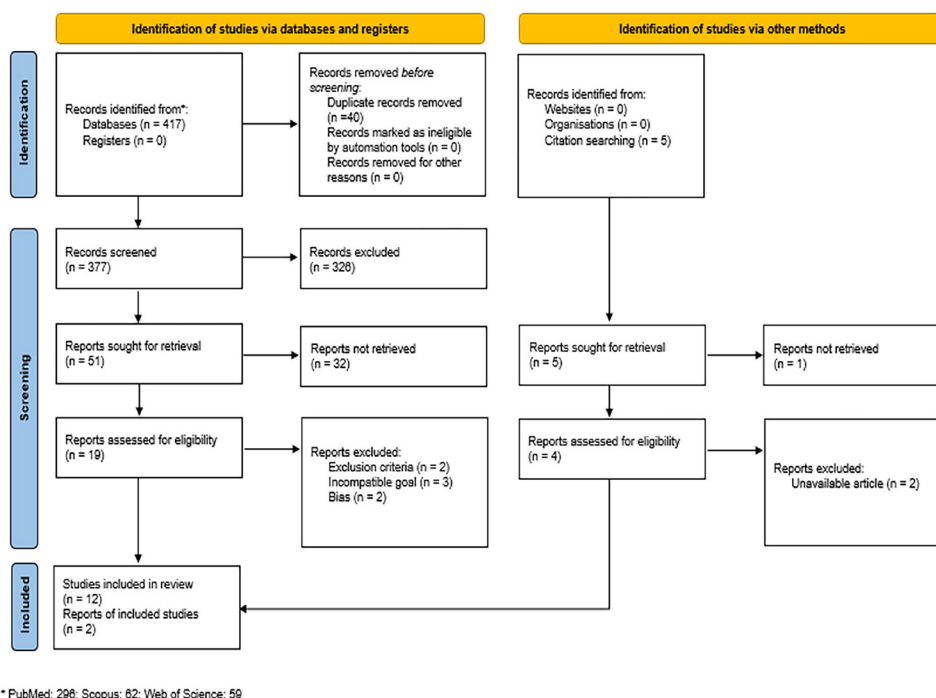
Considering the PICO criteria (Aslam & Emmanuel 2010), a research question was formulated, helping to decide on the eligibility of studies for inclusion in this review: what is the effect of protein intake and weight loss in overweight or obese individuals? Being identified P (population): individuals who are overweight or obese; I (intervention): increase in protein consumption; C (comparison): recommended protein consumption; O (outcome): improvement in body composition and biochemical parameters, and improvement in appetite control. This review was based on research in several databases (*PubMed*, *Scopus* and *Web of Science*), having in common the combination of terms "(protein intake)" AND "(weight loss)" AND "(overweight)" OR "(obese individuals)", and was carried out in accordance with the PRISMA guidelines (BMJ 2021).

This research included original articles, clinical trials, randomized clinical trials and cited articles taken from the reference list of original articles. The inclusion criteria were people over 18 years of age, body mass index (BMI) greater than 25 kg/m² and studies that analyzed the influence of protein intake on weight loss, as well as changes associated with this weight loss. Exclusion criteria were defined as studies that included individuals with chronic diseases (i.e., diabetes

clínicos, ensaios clínicos randomizados e artigos citados retirados da lista de referências de artigos originais. Foram considerados como critérios de inclusão pessoas com idade superior a 18 anos, índice de massa corporal (IMC) superior a 25 kg/m² e estudos que analisaram a influência da ingestão proteica na perda de peso, assim como alterações associadas a esta perda de peso. Foram definidos como critérios de exclusão, estudos que incluíam indivíduos com doenças crônicas (i.e., diabetes mellitus, doenças neoplásicas, doença renal crônica), grávidas ou lactantes. Também foram excluídos artigos de revisão.

Da pesquisa inicial resultaram 422 artigos, dos quais 40 artigos foram removidos por motivos de duplicidade. Após a leitura do título e do resumo foram eleitos 24 artigos, dos quais 10 foram excluídos, totalizando 14 artigos utilizados nesta revisão. A figura 1 representa o fluxograma de seleção dos artigos através da metodologia PRISMA.

mellitus, neoplastic diseases, chronic kidney disease), pregnant or lactating women. Review articles were also excluded. The initial search resulted in 422 articles, of which 40 articles were removed for reasons of duplication. After reading the title and abstract, 24 articles were chosen, of which 10 were excluded, totaling 14 articles used in this review. Figure 1 represents the article selection flowchart using the PRISMA methodology.



Figura/Figure 1: Fluxograma de seleção dos artigos/Article selection flowchart.

A avaliação da qualidade da evidência de ensaios clínicos foi feita utilizando a ferramenta de Cochrane (Sterne *et al.*, 2019). Esta ferramenta é composta por 5 domínios que avaliam o risco de viés decorrente do processo de randomização, risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas, dados de resultados ausentes, risco de viés na medição do resultado e risco de viés na seleção do resultado relatado. Com base nas respostas, é atribuído um resultado de risco a cada domínio, com base nas questões predefinidas na ferramenta, podendo diferir entre “baixo risco”, “algumas preocupações” e “alto risco”. Tendo aplicado a ferramenta a cada artigo selecionado para esta revisão, todos os artigos selecionados obtiveram um resultado de baixo risco de viés, conforme indica a tabela 1.

The assessment of the quality of evidence from clinical trials was carried out using the Cochrane tool (Sterne *et al.*, 2019). This tool comprises 5 domains that assess risk of bias arising from the randomization process, risk of bias due to deviations from intended interventions, missing outcome data, risk of bias in outcome measurement, and risk of bias in selection of reported outcome. Based on the responses, a risk result is assigned to each domain, based on the predefined questions in the tool, which may differ between “low risk”, “some concerns” and “high risk”. Having applied the tool to each article selected for this review, all selected articles obtained a low risk of bias result, as indicated in table 1.

Tabela/Table 1: Resultados da avaliação da qualidade dos artigos/Results of article quality assessment.

Estudo/ Study	Domínio/ Domain 1	Domínio/ Domain 2	Domínio/ Domain 3	Domínio/ Domain 4	Domínio/ Domain 5	Risco geral/ General risk
Campos-Nonato et al., 2017	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk	Algumas preocupações/ Some concerns	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk
Witjaksono et al., 2018	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk	Algumas preocupações/ Some concerns	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk
Waliłko et al., 2021	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk	Algumas preocupações/ Some concerns	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk
Magkos et al., 2021	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk	Algumas preocupações/ Some concerns	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk
Tang et al., 2013	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk	Algumas preocupações/ Some concerns	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk
Binou et al., 2022	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk
Leidy et al., 2007	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk	Algumas preocupações/ Some concerns	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk
Treyzon et al., 2008	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk	Algumas preocupações/ Some concerns	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk
Galbreath et al., 2018	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk	Algumas preocupações/ Some concerns	Baixo risco	Baixo risco/ Low risk
Soenen et al., 2013	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk	Algumas preocupações/ Some concerns	Baixo risco	Baixo risco/ Low risk
Baer et al., 2011	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk
Noakes et al., 2005	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk	Algumas preocupações/ Some concerns	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk
Layman et al., 2003	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk	Algumas preocupações/ Some concerns	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk
Evans et al., 2012	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk	Algumas preocupações/ Some concerns	Baixo risco/ Low risk	Baixo risco/ Low risk

Legenda/Legend: Domínio 1: Risco de viés decorrente do processo de aleatorização, Domínio 2: Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas, Domínio 3: Dados de resultado ausentes, Domínio 4: Risco de viés na medição do resultado, Domínio 5: Risco de viés na seleção do resultado relatado/Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process, Domain 2: Risk of bias due to deviations from intended interventions, Domain 3: Missing outcome data, Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome, Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result

3. RESULTADOS

As características dos artigos selecionados foram resumidas, nomeadamente em tipo de estudo, país, amostra populacional do estudo, género, idade média, IMC, instrumento de recolha de dados, intervenção aplicada, quantidade proteica por cada grupo (controlo e de intervenção), tamanho amostral, objetivos e conclusões de cada estudo (Tabelas 2 e 3).

Esta revisão incluiu estudos entre os anos de 2003 (Layman et al., 2003) e 2022 (Binou et al., 2022). O tipo de estudo utilizado diferiu em ensaio clínico randomizado (Campos-Nonato et al., 2017; Magkos et al., 2021; Tang et al., 2013; Binou et al., 2022; Leidy et al., 2007; Treyzon et al., 2008; Galbreath et al., 2018; Soenen et al., 2013; Noakes et al., 2005; Evans et al., 2012), ensaio clínico randomizado duplo cego (Baer et al., 2011), ensaio clínico randomizado cruzado (Waliłko et al., 2021), ensaio clínico randomizado aberto (Witjaksono et al., 2018) e ensaio clínico (Layman et al., 2003).

O tamanho amostral variou entre 24 (Layman et al., 2003) e 105 pessoas (Campos-Nonato et al., 2017), sendo o país mais prevalente os Estados Unidos (n=6; 42,86%) (Tang et al., 2013; Leidy et al., 2007; Treyzon et al., 2008; Galbreath et al., 2018; Layman et al., 2003; Evans et al., 2012). O género mais predominante foi o sexo feminino (n=10; 71,43%) (Witjaksono et al., 2018; Waliłko et al., 2021; Magkos et al., 2021; Binou et al., 2022; Leidy et al., 2007; Treyzon et al., 2008; Baer et al., 2011;

3. RESULTS

The characteristics of the selected articles were summarized, namely type of study, country, study population sample, gender, average age, BMI, data collection instrument, applied intervention, protein quantity for each group (control and intervention), size sample, objectives and conclusions of each study (Tables 2 and 3). This review included studies from 2003 (Layman et al., 2003) to 2022 (Binou et al., 2022). The type of study used differed from a randomized clinical trial (Campos-Nonato et al., 2017; Magkos et al., 2021; Tang et al., 2013; Binou et al., 2022; Leidy et al., 2007; Treyzon et al., 2008; Galbreath et al., 2018; Soenen et al., 2013; Noakes et al., 2005; Evans et al., 2012), double-blind randomized clinical trial (Baer et al., 2011), crossover randomized clinical trial (Waliłko et al., 2021), open-label randomized clinical trial (Witjaksono et al., 2018) and clinical trial (Layman et al., 2003).

The sample size varied between 24 (Layman et al., 2003) and 105 people (Campos-Nonato et al., 2017), with the most prevalent country being the United States (n=6; 42.86%) (Tang et al., 2013; Leidy et al., 2007; Treyzon et al., 2008; Galbreath et al., 2018; Layman et al., 2003; Evans et al., 2012). The most predominant gender was female (n=10; 71.43%) (Witjaksono et al., 2018; Waliłko et al., 2021; Magkos et al., 2021; Binou et al., 2022; Leidy et al., 2007; Treyzon et al., 2008; Baer et al., 2011; Noakes et al., 2005; Layman et al., 2003; Evans et al., 2012).

Noakes *et al.*, 2005; Layman *et al.*, 2003; Evans *et al.*, 2012).

Relativamente ao instrumento de recolha de dados, o mais utilizado foi a medição corporal e recolha sanguínea (Campos-Nonato *et al.*, 2017; Witjaksono *et al.*, 2018; Waliiko *et al.*, 2021; Magkos *et al.*, 2021; Tang *et al.*, 2013; Binou *et al.*, 2022; Leidy *et al.*, 2007; Treyzon *et al.*, 2008; Galbreath *et al.*, 2018; Soenen *et al.*, 2013; Baer *et al.*, 2011; Noakes *et al.*, 2005; Layman *et al.*, 2003).

No que concerne à intervenção realizada na amostra, 1 estudo (7,14%) realizou suplementação num grupo com proteína (soro de leite e soja) e outro grupo com hidratos de carbono (maltodextrina) ($n=1$; 7,14%) (Baer *et al.*, 2011), 1 estudo (7,14%) recorreu à suplementação de bolachas enriquecidas com proteína de origem vegetal (à base de sementes e leguminosas) no grupo de intervenção e bolachas de farinha de trigo no grupo controlo (Binou *et al.*, 2022) e os restantes estudos, no grupo de intervenção aumentaram o aporte proteico e diminuíram o consumo dos hidratos de carbono e no grupo controlo diminuíram o consumo proteico e aumentaram o consumo de hidratos de carbono, mantendo o consumo energético igual ($n=12$; 85,71%) (Campos-Nonato *et al.*, 2017; Witjaksono *et al.*, 2018; Waliiko *et al.*, 2021; Magkos *et al.*, 2021; Tang *et al.*, 2013; Leidy *et al.*, 2007; Treyzon *et al.*, 2008; Galbreath *et al.*, 2018; Soenen *et al.*, 2013; Noakes *et al.*, 2005; Layman *et al.*, 2003; Evans *et al.*, 2012).

Dos estudos selecionados para esta revisão, 12 (85,71%) avaliaram a composição corporal (Waliiko *et al.*, 2021; Magkos *et al.*, 2021; Tang *et al.*, 2013; Binou *et al.*, 2022; Leidy *et al.*, 2007; Treyzon *et al.*, 2008; Galbreath *et al.*, 2018; Soenen *et al.*, 2013; Baer *et al.*, 2011; Noakes *et al.*, 2005; Layman *et al.*, 2003; Evans *et al.*, 2012) e 4 estudos (28,57%) verificaram que houve uma perda de peso superior quando a ingestão proteica foi aumentada (Campos-Nonato *et al.*, 2017; Binou *et al.*, 2022; Galbreath *et al.*, 2018; Baer *et al.*, 2011), sendo que 6 estudos (42,86%) confirmaram uma perda de massa gorda significativamente maior nos grupos de intervenção, comparado com os grupos controlo (Waliiko *et al.*, 2021; Treyzon *et al.*, 2008; Galbreath *et al.*, 2018; Baer *et al.*, 2011; Noakes *et al.*, 2005; Layman *et al.*, 2003), e 3 estudos (21,43%) demonstraram que houve uma menor perda de massa magra nos grupos com reforço proteico quando comparados aos grupos controlo (Tang *et al.*, 2013; Leidy *et al.*, 2007; Layman *et al.*, 2003). O perímetro da cintura foi analisado por 6 estudos (42,86%) (Campos-Nonato *et al.*, 2017; Witjaksono *et al.*, 2018; Magkos *et al.*, 2021; Treyzon *et al.*, 2008; Galbreath *et al.*, 2018; Baer *et al.*, 2011), no entanto, apenas 1 estudo (16,67%) (Baer *et al.*, 2011) verificou um maior decréscimo do perímetro da cintura com diminuição de 2,4 cm ($p<0,05$), no grupo com suplementação de proteína do soro de leite comparando com o grupo com suplementação de maltodextrina.

Os marcadores bioquímicos, nomeadamente o colesterol LDL (*low density lipoprotein*), os níveis AST (aspartato aminotransferase) e ALT (alanina aminotransferase), níveis dos triglicéridos e glicemia, foram analisados por 10 estudos (71,43%) (Waliiko *et al.*, 2021; Tang *et al.*, 2013; Binou *et al.*, 2022; Leidy *et al.*, 2007; Treyzon *et al.*, 2008; Galbreath *et al.*, 2018; Soenen *et al.*, 2013; Baer *et al.*, 2011; Noakes *et al.*, 2005; Layman *et al.*, 2003). 2 estudos (14,29%) (Waliiko *et al.*, 2021; Treyzon *et al.*, 2008) observaram diferenças significativas ($p<0,01$) na redução dos níveis do colesterol LDL no grupo com maior consumo

Regarding the data collection instrument, the most used was body measurement and blood collection (Campos-Nonato *et al.*, 2017; Witjaksono *et al.*, 2018; Waliiko *et al.*, 2021; Magkos *et al.*, 2021; Tang *et al.*, 2013; Binou *et al.*, 2022; Leidy *et al.*, 2007; Treyzon *et al.*, 2008; Galbreath *et al.*, 2018; Soenen *et al.*, 2013; Baer *et al.*, 2011; Noakes *et al.*, 2005; Layman *et al.*, 2003).

Regarding the intervention carried out in the sample, 1 study (7.14%) carried out supplementation in one group with protein (whey and soy) and another group with carbohydrates (maltodextrin) ($n=1$; 7.14%) (Baer *et al.*, 2011), 1 study (7.14%) used supplementation of biscuits enriched with protein of vegetable origin (based on seeds and legumes) in the intervention group and wheat flour biscuits in the control group (Binou *et al.*, 2022) and the remaining studies, in the intervention group increased protein intake and decreased carbohydrate consumption and in the control group they decreased protein intake and increased consumption of carbohydrates, keeping energy consumption the same ($n=12$; 85.71%) (Campos-Nonato *et al.*, 2017; Witjaksono *et al.*, 2018; Waliiko *et al.*, 2021; Magkos *et al.*, 2021; Tang *et al.*, 2013; Leidy *et al.*, 2007; Treyzon *et al.*, 2008; Galbreath *et al.*, 2018; Soenen *et al.*, 2013; Noakes *et al.*, 2005; Layman *et al.*, 2003; Evans *et al.*, 2012).

From the studies selected for this review, 12 (85.71%) assessed body composition (Waliiko *et al.*, 2021; Magkos *et al.*, 2021; Tang *et al.*, 2013; Binou *et al.*, 2022; Leidy *et al.*, 2007; Treyzon *et al.*, 2008; Galbreath *et al.*, 2018; Soenen *et al.*, 2013; Baer *et al.*, 2011; Noakes *et al.*, 2005; Layman *et al.*, 2003; Evans *et al.*, 2012) and 4 studies (28.57%) found that there was greater weight loss when protein intake was increased (Campos-Nonato *et al.*, 2017; Binou *et al.*, 2022; Galbreath *et al.*, 2018; Baer *et al.*, 2011), with 6 studies (42.86%) confirming a significantly greater loss of fat mass in the intervention groups, compared to the control groups (Waliiko *et al.*, 2021; Treyzon *et al.*, 2008; Galbreath *et al.*, 2018; Baer *et al.*, 2011; Noakes *et al.*, 2005; Layman *et al.*, 2003), and 3 studies (21.43%) demonstrated that there was a smaller loss of lean mass in the groups with protein reinforcement when compared to control groups (Tang *et al.*, 2013; Leidy *et al.*, 2007; Layman *et al.*, 2003). Waist circumference was analyzed by 6 studies (42.86%) (Campos-Nonato *et al.*, 2017; Witjaksono *et al.*, 2018; Magkos *et al.*, 2021; Treyzon *et al.*, 2008; Galbreath *et al.*, 2018; Baer *et al.*, 2011), however, only 1 study (16.67%) (Baer *et al.*, 2011) found a greater decrease in waist circumference with a decrease of 2.4 cm ($p<0,05$), in the group with whey protein supplementation compared to the group with maltodextrin supplementation.

Biochemical markers, namely LDL cholesterol (low density lipoprotein), AST (aspartate aminotransferase) and ALT (alanine aminotransferase) levels, triglyceride levels and blood glucose, were analyzed in 10 studies (71.43%) (Waliiko *et al.*, 2021; Tang *et al.*, 2013; Binou *et al.*, 2022; Leidy *et al.*, 2007; Treyzon *et al.*, 2008; Galbreath *et al.*, 2018; Soenen *et al.*, 2013; Baer *et al.*, 2011; Noakes *et al.*, 2005; Layman *et al.*, 2003). 2 studies (14.29%) (Waliiko *et al.*, 2021; Treyzon *et al.*, 2008) observed significant differences ($p<0,01$) in the reduction of LDL cholesterol levels in the group with the highest protein intake. Regarding the aminotransferases AST and ALT, a reduction in the levels of these enzymes was observed in the group consuming protein-enriched cookies (Binou *et al.*, 2022). Also regarding biochemical

proteico. Relativamente às aminotransferases AST e ALT foi verificada uma redução dos níveis dessas enzimas no grupo com consumo de bolachas enriquecidas em proteína (Binou *et al.*, 2022). Também relativo aos marcadores bioquímicos, Noakes *et al.*, (2005) observaram que, em mulheres com níveis de triglicérides elevados, houve uma redução significativa desta gordura no grupo com maior rácio proteico, em comparação com o grupo com maior quantidade de hidratos de carbono, onde esta diminuição é de apenas 10%. Galbreath *et al.*, (2018) verificaram um incremento dos níveis de triglicérides no grupo sem aumento proteico, enquanto no grupo com aumento, os níveis mantiveram-se dentro dos parâmetros normais.

O apetite/saciedade foi analisado por 4 estudos (28,57%) (Leidy *et al.*, 2007; Soenen *et al.*, 2013; Baer *et al.*, 2011; Layman *et al.*, 2003), sendo que 2 estudos (14,29%) (Leidy *et al.*, 2007; Layman *et al.*, 2003) apontam que os grupos com dieta rica em proteína apresentavam maior saciedade relativo aos grupos controlo. A sensação de saciedade foi avaliada através de uma escala visual analógica incorporando uma escala de classificação de 100 pontos (i.e., fome, saciedade, vontade de comer) (Leidy *et al.*, 2007); (i.e., fome, saciedade, vontade de comer e quantidade de comida que poderia ser ingerida) (Soenen *et al.*, 2013), 4 questões de escala visual analógica (i.e., fome, desejo de comer, quantidade de comida que poderia ser ingerida e plenitude estomacal) (Baer *et al.*, 2011) e de um questionário de 11 questões quantitativas com uma faixa de resposta de 7 pontos (i.e., saciedade, nível de energia e fome) (Layman *et al.*, 2003).

markers, Noakes *et al.*, (2005) observed that, in women with high triglyceride levels, there was a significant reduction in this fat in the group with the highest protein ratio, compared to the group with the highest amount of carbohydrates, where this decrease is only 10%. Galbreath *et al.*, (2018) found an increase in triglyceride levels in the group without protein increase, while in the group with an increase, levels remained within normal parameters.

The appetite/satiety was analyzed by 4 studies (28.57%) (Leidy *et al.*, 2007; Soenen *et al.*, 2013; Baer *et al.*, 2011; Layman *et al.*, 2003), of which 2 studies (14.29%) (Leidy *et al.*, 2007; Layman *et al.*, 2003) indicate that groups with a high-protein diet had greater satiety compared to control groups. Feelings of satiety were assessed using a visual analogue scale incorporating a 100-point rating scale (i.e., hunger, satiety, desire to eat) (Leidy *et al.*, 2007); (i.e., hunger, satiety, desire to eat and amount of food that could be eaten) (Soenen *et al.*, 2013), 4 visual analog scale questions (i.e., hunger, desire to eat, amount of food that could be eaten and stomach fullness) (Baer *et al.*, 2011) and a questionnaire of 11 quantitative questions with a response range of 7 points (i.e., satiety, energy level and hunger) (Layman *et al.*, 2003).

Tabela/Table 2: Caracterização geral dos estudos incluídos na revisão sistemática/General characterization of the studies included in the systematic review.

Autores (data)/ Authors (date)	Tipo de estudo/ Type of study	País/ Country	n	Género/ Gender	Idade (anos)/ Age (years)	IMC/BMI (kg/m ²)	Instrumento de recolha de dados/ Data collection instrument
Campos-Nonato <i>et al.</i> , 2017	Ensaio clínico randomizado/ Randomized clinical trial	México/ Mexico	105	NI	47.4	32.4	Análise documental, questionário alimentar, entrevista, medições corporais (peso corporal, altura, IMC e circunferência da cintura) e recolha sanguínea/Document analysis, dietary questionnaire, interview, body measurements (body weight, height, BMI and waist circumference) and blood collection
Witjaksono <i>et al.</i> , 2018	Ensaio clínico randomizado aberto/ Open randomized clinical trial	Indonésia/ Indonesia	48	M: 7 F: 41	33.55	29.75 ± 3.07	Entrevista, questionário alimentar, medições corporais (peso corporal, altura, IMC, e circunferência da cintura), registo diário alimentar e recolha sanguínea/ Interview, dietary questionnaire, body measurements (body weight, height, BMI, and waist circumference), daily food record and blood collection
Waliko <i>et al.</i> , 2021	Ensaio clínico randomizado cruzado/ Crossover randomized clinical trial	Polónia/ Poland	35	M: 4 F: 31	41.5 ± 11.0	33.6 ± 4.2	Medições corporais (peso corporal, altura, IMC, quantidade de massa magra e massa gorda, circunferência da cintura e da anca e rácio da cintura/anca), registo diário alimentar e recolha sanguínea/ Body measurements (body weight, height, BMI, amount of lean mass and fat mass, waist and hip circumference and waist/hip ratio), daily food record and blood collection

Magkos et al., 2021	Ensaio clínico randomizado/ Randomized clinical trial	Dinamarca/ Denmark	84	M: 35 F: 49	18-65	33.7 ± 0.4	Medições corporais (peso corporal, altura, IMC, quantidade de massa magra e massa gorda, circunferência da cintura e da anca, rácio da cintura/anca e conteúdo mineral ósseo), registo diário da alimentação e recolha sanguínea/ Body measurements (body weight, height, BMI, amount of lean mass and fat mass, waist and hip circumference, waist/hip ratio and bone mineral content), daily food record and blood collection
Tang et al., 2013	Ensaio clínico randomizado/ Randomized clinical trial	Estados Unidos/ United States	43	M:43	47.9	31.7 ± 0.7	Medições corporais (peso corporal, altura, IMC, quantidade de massa magra e massa gorda e conteúdo mineral ósseo), registo de conformidade alimentar e recolha sanguínea/ Body measurements (body weight, height, BMI, amount of lean mass and fat mass and bone mineral content), registration of dietary compliance and blood collection
Binou et al., 2022	Ensaio clínico randomizado/ Randomized clinical trial	Grécia/ Greece	70	M: 26 F: 44	44.45	30.75	Questionário de frequência alimentar e atividade física, medições corporais (peso corporal, altura, IMC, quantidade de massa magra e massa gorda e gasto energético em repouso) e recolha sanguínea/ Food frequency and physical activity questionnaire, body measurements (body weight, height, BMI, amount of lean mass and fat mass and energy expenditure at rest) and blood collection
Leidy et al., 2007	Ensaio clínico randomizado/ Randomized clinical trial	Estados Unidos, Indiana/ United States, Indiana	46	F: 46	50 ± 2	30.6 ± 0.5	Questionário sobre o apetite, medições corporais (peso corporal, altura, IMC e quantidade de massa magra e massa gorda) e recolha sanguínea/ Appetite questionnaire, body measurements (body weight, height, BMI and amount of lean mass and fat mass) and blood collection
Treyzon et al., 2008	Ensaio clínico randomizado/ Randomized clinical trial	Estados Unidos, Carolina do Norte/ United States, North Carolina	87	M: 26 F: 61	49.4 ± 1.1	NI 27 - 40	Medições corporais (peso corporal, altura, IMC, quantidade de massa magra e massa gorda e circunferência da cintura) e recolha sanguínea/ Body measurements (body weight, height, BMI, amount of lean mass and fat mass and waist circumference) and blood collection
Galbreath et al., 2018	Ensaio clínico randomizado/ Randomized clinical trial	Estados Unidos, Texas/ United States, Texas	54	M: 54	65.9 ± 4.6	30.5 ± 4.1	Medições corporais (peso corporal, altura, IMC, quantidade de massa magra e massa gorda, gasto energético em repouso, circunferência da cintura e da anca, rácio da cintura/anca e conteúdo mineral ósseo) e recolha sanguínea/ Body measurements (body weight, height, BMI, amount of lean mass and fat mass, energy expenditure at rest, waist and hip circumference, waist/hip ratio and bone mineral content) and blood collection
Soenen et al., 2013	Ensaio clínico randomizado/ Randomized clinical trial	Países Baixos/ Netherlands	72	M: 36 F: 36	44 ± 4	32.0 ± 0.5	Questionário de atividade física, medições corporais (peso corporal, altura, IMC, quantidade de massa magra e massa gorda, gasto energético em repouso, circunferência da cintura e da anca e rácio da cintura/anca) e recolha sanguínea/ Physical activity questionnaire, body measurements (body weight, height, BMI, amount of lean mass and fat mass, energy expenditure at rest, waist and hip circumference and waist/hip ratio) and blood collection
Baer et al., 2011	Ensaio clínico randomizado duplo-cego/ Double-blind randomized clinical trial	NI	73	M: 34 F: 39	49 ± 9	31	Questionário alimentar, medições corporais (peso corporal, altura, IMC, quantidade de massa magra e massa gorda e circunferência da cintura e da anca) e recolha sanguínea/ Dietary questionnaire, body measurements (body weight, height, BMI, amount of lean mass and fat mass and waist and hip circumference) and blood collection

Noakes et al., 2005	Ensaio clínico randomizado/ Randomized clinical trial	Austrália/ Australia	100	F: 100	49 ± 9	32 ± 6	Questionário de avaliação da capacidade percebida para seguir uma dieta caloricamente restrita, medições corporais (peso corporal, altura, IMC, quantidade de massa magra e massa gorda e densidade mineral óssea) e recolha sanguínea/Questionnaire assessing perceived ability to follow a calorically restricted diet, body measurements (body weight, height, BMI, amount of lean mass and fat mass and bone mineral density) and blood collection
Layman et al., 2003	Ensaio clínico/ Clinical trial	Estados Unidos/ United States	24	F: 24	50.1 ± 1.1	30.3 ± 1.0	Registo alimentar, medições corporais (peso corporal, altura, IMC e quantidade de massa magra e massa gorda) e recolha sanguínea/Food record, body measurements (body weight, height, BMI and amount of lean mass and fat mass) and blood collection
Evans et al., 2012	Ensaio clínico randomizado/ Randomized clinical trial	Estados Unidos/ United States	71	M: 31 F: 40	40 - 56	>26	Registo alimentar e medições corporais (peso corporal, altura, IMC e quantidade de massa magra e massa gorda)/Food record and body measurements (body weight, height, BMI and amount of lean mass and fat mass)
Legenda/Legend: F: Feminino, IMC: índice de massa corporal, M: Masculino /F: Female, BMI:body mass index, M: Male							

Tabela/Table 3: Caracterização da intervenção/Characterization of the intervention.

Autores (data)/ Authors (date)	Intervenção/ Intervention	Aporte energético total/ Total Energy input	Quantidade de proteína/ Amount of protein	Quantidade de hidratos de carbono/ Amount of carbohydrates	Quantidade de gordura/ Amount of fat	n (dieta)/ (diet)
Campos-Nonato et al., 2017	Substituição de refeições no grupo de intervenção na forma de shakes e barras de proteína Duração da intervenção: 6 meses/Meal replacement in the intervention group in the form of protein shakes and bars Duration of intervention: 6 months	GC: déficit de 500 kcal face às necessidades energéticas em repouso DRP: déficit de 500 kcal face às necessidades energéticas em repouso/500 kcal deficit compared to energy needs at rest HPD: 500 kcal deficit compared to energy needs at rest	GC: 0,8 g/kg DRP: 1,3 g/kg/ CG: 0,8 g/kg HPD: 1,3 g/kg	GC: --- DRP: ---/ CG: --- HPD: ---	GC: --- DRP: ---/ CG: --- HPD: ---	GC: 51 DRP: 54/ CG: 51 HPD: 54
Witjaksono et al., 2018	Indivíduos com DRP foi dado 22-30% de proteína, 50-55% de hidratos de carbono e 20-25% de lípidos. Indivíduos do GC foi dado 12-20% de proteína, 55-60% de hidratos de carbono e 20-30% de lípidos. Duração da intervenção: 8 semanas/ Individuals with HPD were given 22-30% protein, 50-55% carbohydrates and 20-25% lipids. CG subjects were given 12-20% protein, 55-60% carbohydrates and 20-30% lipids. Duration of intervention: 8 weeks	GC: déficit de 500 a 1000 kcal diárias face à ingestão calórica habitual DRP: déficit de 500 a 1000 kcal diárias face à ingestão calórica habitual/ CG: deficit of 500 to 1000 kcal daily compared to usual caloric intake HPD: deficit of 500 to 1000 kcal daily compared to usual caloric intake	GC: 12%-20% DRP: 22-30%/ CG: 12%-20% HPD: 22-30%	GC: 55-60% DRP: 50-55%/ CG: 55-60% HPD: 50-55%	GC: 20-30% DRP: 20-25%/ CG: 20-30% HPD: 20-25%	GC: 25 DRP: 23/ CG: 25 HPD: 23
Walitko et al., 2021	Distribuição energética na dieta rica em proteína: 30% proteína, 40% hidratos de carbono e 30% lípidos. Distribuição energética na dieta de baixo índice glicémico: 20% proteína, 50% hidratos de carbono e 30% lípidos. Duração da intervenção: 8 semanas/ Energy distribution in the HPD: 30% protein, 40% carbohydrates and 30% lipids. Energy distribution in the LGI diet: 20% protein, 50% carbohydrates and 30% lipids. Duration of intervention: 8 weeks	BIG: déficit de 600 kcal diárias face à ingestão calórica habitual DRP: déficit de 600 kcal diárias face à ingestão calórica habitual/LGI: deficit of 600 kcal daily compared to usual caloric intake HPD: deficit of 600 kcal daily compared to usual caloric intake	BIG: 20% DRP: 30%/ LGI: 20% HPD: 30%	BIG: 50% DRP: 40%/ LGI: 50% HPD: 40%	BIG: 30% DRP: 30%/ LGI: 30% HPD: 30%	BIG-DRP: 18 DRP-BIG: 17/ LGI - HPD: 18 HPD- LGI: 17

Magkos et al., 2021	Distribuição proteica diferente em dois grupos: um grupo com 52g de proteína e outro grupo com 77g de proteína diários Duração da intervenção: 8 semanas/ Different protein distribution in two groups: one group with 52g of protein and another group with 77g of protein daily Duration of intervention: 8 weeks	G 1: 600 kcal diárias/daily G 2: 700 kcal diárias/daily	G 1: 52g G 2: 77g	G 1: 52g G 2: 52g	G 1: 18g G 2: 18g	G 1: 45 G 2: 39
Tang et al., 2013	Distribuição energética na dieta rica em proteína: 25% proteína, 50% hidratos de carbono e 25% lipídios. Distribuição energética na dieta do GC: 15% proteína, 60% hidratos de carbono e 25% lipídios. Duração da intervenção: 12 semanas/ Energy distribution in the high-protein diet: 25% protein, 50% carbohydrates and 25% lipids. Energy distribution in the GC diet: 15% protein, 60% carbohydrates and 25% lipids. Duration of intervention: 12 weeks	GC: déficit de 750 kcal face às necessidades energéticas de manutenção de peso DRP: déficit de 750 kcal face às necessidades energéticas de manutenção de peso/CG: 750 kcal deficit compared to energy needs for weight maintenance HPD: 750 kcal deficit compared to energy needs for weight maintenance	GC: 0.8 g/kg (15%) DRP: 1.4 g/kg (25%)/ CG: 0.8 g/kg (15%) HPD: 1.4 g/kg (25%)	GC: 60% DRP: 50%/ CG: 60% HPD: 50%	GC: 25% DRP: 25%/ CG: 25% HPD: 25%	GC: 21 DRP: 22/ CG: 21 HPD: 22
Binou et al., 2022	Suplementação alimentar de bolachas de trigo enriquecidas com proteína vegetal (com teor elevado de BCAA's e L-arginina) no grupo de intervenção e bolachas de trigo no grupo controle. Duração da intervenção: 12 semanas/ Dietary supplementation of wheat crackers enriched with vegetable protein (with a high content of BCAA's and L-arginine) in the intervention group and wheat crackers in the control group Duration of intervention: 12 weeks	GC: déficit calórico de 20% face às necessidades energéticas de manutenção de peso DRP: déficit calórico de 20% face às necessidades energéticas de manutenção de peso/CG: 20% caloric deficit compared to energy needs for weight maintenance HPD: 20% caloric deficit compared to energy needs for weight maintenance	GC: 18% (suplementação 5 x 5.1g) DRP: 18% (suplementação 5 x 9.7g)/CG: 18% (suplementation 5 x 5.1g) HPD: 18% (suplementation 5 x 9.7g)	GC: 45% DRP: 45%/ CG: 45% HPD: 45%	GC: 37% DRP: 37%/ CG: 37% HPD: 37%	GC: 35 DRP: 35/ CG: 35 HPD: 35
Leidy et al., 2007	Ambos grupos receberam menus alimentares de 7 dias. O menu do grupo DRP foi composto por 30% de proteína e o do grupo GC foi composto por 18% de proteína. Duração da intervenção: 12 semanas/ Both groups received 7-day food menus. The HPD group's menu was made up of 30% protein and the CG's menu was made up of 18% protein. Duration of intervention: 12 weeks	GC: déficit de 750 kcal face às necessidades energéticas de manutenção de peso DRP: déficit de 750 kcal face às necessidades energéticas de manutenção de peso/CG: 750 kcal deficit compared to energy needs for weight maintenance HPD: 750 kcal deficit compared to energy needs for weight maintenance	GC: 0.8 g/kg (18%) DRP: 1.4 g/kg (30%)/ CG: 0.8 g/kg (18%) HPD: 1.4 g/kg (30%)	GC: 57% DRP: 45%/ CG: 57% HPD: 45%	GC: 25% DRP: 25%/ CG: 25% HPD: 25%	GC: 25 DRP: 21/ CG: 25 HPD: 21
Treyzon et al., 2008	Ambos grupos receberam dois substitutos de refeição, mas o grupo de intervenção continha maior teor proteico (30%) comparado com o grupo controle (15%) Duração da intervenção: 12 semanas/ Both groups received two meal replacements, but the HPD group contained higher protein content (30%) compared to the CG (15%) Duration of intervention: 12 weeks	GC: déficit de 500 kcal face às necessidades energéticas em repouso DRP: déficit de 500 kcal face às necessidades energéticas em repouso/CG: 500 kcal deficit compared to energy needs for weight maintenance HPD: 750 kcal deficit compared to energy needs for weight maintenance	GC: 1.1 g/kg (15%) DRP: 2.2 g/kg (30%)/ CG: 1.1 g/kg (15%) HPD: 2.2 g/kg (30%)	GC: 55% DRP: 40%/ CG: 55% HPD: 40%	GC: 30% DRP: 30%/ CG: 30% HPD: 30%	GC: 42 DRP: 45/ CG: 42 HPD: 45
Galbreath et al., 2018	Indivíduos divididos em três grupos, todos com exercício físico de resistência, diferindo no consumo: primeiro grupo plano sem dieta, segundo grupo com dieta rica em hidratos de carbono e terceiro grupo com dieta rica em proteína. Duração da intervenção: 14 semanas/ Individuals divided into three groups, all with resistance physical exercise, differing in consumption: first group without diet, second group with a high carbohydrate diet and third group with a high protein diet Duration of intervention: 14 weeks	G 1: 1489 ± 388 kcal G 2: 1200 kcal (1 semana/ week); 1600 kcal (9 semanas/ weeks) G 3: 1200 kcal (1 semana/ week); 1600 kcal (9 semanas/ weeks)	G 1: ~-0.8 g/kg G 2: ~-0.8 g/kg (15%) G 3: ~-1.2 g/kg	G 1: --- G 2: 55% G 3: restante/ remaining	G 1: --- G 2: 30% G 3: 30%	G 1: 19 G 2: 18 G 3: 17

<p>Soenen et al., 2013</p>	<p>Ambos os grupos tinham plano alimentar, diferindo o grupo de intervenção pelo maior teor proteico nos substitutos de refeição. Duração da intervenção: 6 meses/ Both groups had a dietary plan, with the intervention group differing due to the higher protein content in meal replacements Duration of intervention: 6 months</p>	<p>GC: calorias referentes às necessidades energéticas diárias (2 semanas). 33% das calorias iniciais referente às necessidades energéticas diárias (6 semanas). 67% das calorias iniciais referente às necessidades energéticas diárias (17 semanas) DRP: calorias referentes às necessidades energéticas diárias (2 semanas). 33% das calorias iniciais referente às necessidades energéticas diárias (6 semanas). 67% das calorias iniciais referente às necessidades energéticas diárias (17 semanas)/CG: calorias relative to daily energy needs (2 weeks). 33% of initial calories relative to daily energy needs (6 weeks). 67% of initial calories relative to daily energy needs (17 weeks) HPD: calorias relative to daily energy needs (2 weeks). 33% of initial calories relative to daily energy needs (6 weeks). 67% of initial calories relative to daily energy needs (17 weeks)</p>	<p>GC: 10% (2 semanas); 30% (6 semanas); 15% (17 semanas) DRP: 20% (2 semanas); 60% (6 semanas); 30% (17 semanas)/CG: 10% (2 weeks); 30% (6 weeks); 15% (17 weeks) HPD: 20% (2 weeks); 60% (6 weeks); 30% (17 weeks)</p>	<p>GC: 50% (2 semanas); 35% (6 semanas); 45% (17 semanas) DRP: 50% (2 semanas); 35% (6 semanas); 45% (17 semanas)/CG: 50% (2 semanas); 35% (6 semanas); 45% (17 semanas) HPD: 50% (2 semanas); 35% (6 semanas); 45% (17 semanas)</p>	<p>GC: 40% (2 semanas); 35% (6 semanas); 40% (17 semanas) DRP: 30% (2 semanas); 5% (6 semanas); 25% (17 semanas)/ CG: 40% (2 weeks); 35% (6 weeks); 40% (17 weeks) HPD: 30% (2 weeks); 5% (6 weeks); 25% (17 weeks)</p>	<p>GC: 36 DRP: 36/ CG: 36 HPD: 36</p>
<p>Baer et al., 2011</p>	<p>Indivíduos divididos em 3 grupos: primeiro grupo recebeu suplementação de Maltodextrina, segundo grupo receber suplementação de proteína de soja e o terceiro grupo receber suplementação de proteína do soro de leite. Duração da intervenção: 23 semanas/ Individuals divided into 3 groups: first group received maltodextrin supplementation, second group received soy protein supplementation and the third group received whey protein supplementation. Duration of intervention: 23 weeks</p>	<p>G 1: 2165.39 ± 133.84 kcal diárias/daily G 2: 2268.16 ± 109.94 kcal diárias/daily G 3: 2184.51 ± 121.89 kcal diárias/daily</p>	<p>G 1: 0.8 g/kg G 2: 1.4 g/kg G 3: 1.4 g/kg</p>	<p>G 1: 58 ± 2% G 2: 48 ± 1% G 3: 49 ± 2%</p>	<p>G 1: 28 ± 2% G 2: 28 ± 1% G 3: 27 ± 2%</p>	<p>G 1: 25 G 2: 25 G 3: 23</p>
<p>Noakes et al., 2005</p>	<p>Indivíduos foram aleatoriamente designados para 1 de 2 intervenções dietéticas isocalóricas de 1338 kcal/5600 kj por 12 semanas de acordo com um projeto paralelo: uma dieta rica em proteínas ou rica em hidratos de carbono. Duração da intervenção: 12 semanas/ Subjects were randomly assigned to 1 of 2 isocaloric dietary interventions of 1338 kcal/5600 kJ for 12 weeks according to a parallel design: high-protein or high-carbohydrate diet Duration of intervention: 12 weeks</p>	<p>GC: 1338 kcal diárias/daily DRP: 1338 kcal diárias/daily</p>	<p>GC: 16% DRP: 34%/ CG: 16% HPD: 34%</p>	<p>GC: 64% DRP: 46%/ CG: 64% HPD: 46%</p>	<p>GC: 20% DRP: 20%/ CG: 20% HPD: 20%</p>	<p>GC: 48 DRP: 52/ CG: 48 HPD: 52</p>
<p>Layman et al., 2003</p>	<p>Indivíduos separados em dois grupos: o grupo controlo com 0.8g/kg proteína, rácio 3.5:1 de hidratos/proteína e 30% lípidos e o grupo de intervenção com 1.6 g/kg de proteína, rácio 1:4 de hidratos/proteína e 30% lípidos. Duração da intervenção: 10 semanas/ Individuals were separated into two groups: the control group with 0.8g/kg protein, 3.5:1 ratio of carbohydrates/protein and 30% lipids and the intervention group with 1.6 g/kg of protein, 1:4 ratio of carbohydrates/protein and 30% lipids Duration of intervention: 10 weeks</p>	<p>GC: 1700 kcal diárias/daily DRP: 1700 kcal diárias/daily</p>	<p>GC: 0.8g/kg DRP: 1.6 g/kg/ CG: 0.8g/kg HPD: 1.6 g/kg</p>	<p>GC: rácio hidratos de carbono/proteína: >3.5 DRP: rácio hidratos de carbono/proteína: ~1.4/ CG: carbohydrate/protein ratio: >3.5 HPD: carbohydrate/protein ratio: ~1.4</p>	<p>GC: <30% DRP: <30%/ CG: <30% HPD: <30%</p>	<p>GC: 12 DRP: 12/ CG: 12 HPD: 12</p>

Evans et al., 2012	Indivíduos divididos em dois grupos: primeiro grupo consumia 0.8 g/kg de proteína e o segundo grupo consumia 1.6 g/kg de proteína, sendo este aumento derivado do acréscimo de alimentos ricos em proteína. Duração da intervenção: 12 meses/ Individuals divided into two groups: the first group consumed 0.8 g/kg of protein and the second group consumed 1.6 g/kg of protein, this increase being derived from the addition of foods rich in protein Duration of intervention: 12 months	G 1: 1700 kcal diárias (género feminino); 1900 kcal diárias (género masculino) G 2: 1700 kcal diárias (género feminino); 1900 kcal diárias (género masculino)/1°G: 1700 kcal daily (females); 1900 kcal daily (male) G 2: 1700 kcal daily (females); 1900 kcal daily (male)	G 1: 0.8 g/kg (~15%) G 2: 1.6 g/kg (~30%)	G 1: rácio hidratos de carbono/proteína: >3.5 G 2: rácio hidratos de carbono/proteína: <1.5/ G 1: carbohydrate/protein ratio: >3.5 G 2: carbohydrate/protein ratio: <1.5	G 1: ~30% G 2: ~30%	G 1: 30 G 2: 41
Legenda/Legend: BCAA's: Brain chain amino acids, BIG: Baixo índice glicémico, DRP: Dieta rica em proteína, G: Grupo, GC: Grupo controlo/BCAA's: Brain chain amino acids, CG: Control group, G: Group, HPD: High protein diet, LGI: Low glycemic index.						

Tabela/Table 4: Caracterização da intervenção/Characterization of the intervention

Autores (data)/ Authors (date)	Objetivo de estudo/ Study objective	Conclusão do estudo/ Conclusion of the study
Campos-Nonato et al., 2017	Determinar o efeito do aumento da ingestão de proteínas na perda de peso em adultos mexicanos com excesso de peso, sob a composição corporal./Determine the effect of increased protein intake on weight loss in overweight Mexican adults on body composition.	Os participantes com maior taxa de adesão no grupo de intervenção perderam significativamente mais peso do que os participantes aderentes no grupo controlo./Participants with a higher adherence rate in the intervention group lost significantly more weight than adherent participants in the control group.
Witjaksono et al., 2018	Avaliar o efeito de uma dieta rica em proteína em comparação com uma dieta proteica padrão, ambas com défice calórico, no perímetro da cintura de adultos obesos./To evaluate the effect of a high-protein diet compared to a standard protein diet, both with a calorie deficit, on the waist circumference of obese adults.	Não houve diferenças significativas na circunferência da cintura, em adultos com obesidade visceral, independentemente da composição proteica./There were no significant differences in waist circumference in adults with visceral obesity, regardless of protein composition.
Walitko et al., 2021	Avaliar o efeito de uma dieta rica em proteína em comparação com uma dieta de baixo índice glicémico, ambas com défice calórico, na composição corporal e marcadores bioquímicos./To evaluate the effect of a high-protein diet compared to a low-glycemic diet, both with a calorie deficit, on body composition and biochemical markers.	Foi observado no grupo com dieta rica em proteína maior perda de massa gorda (p<0.025), preservação da massa muscular e melhores efeitos no perfil lipídico (p<0,01), comparativamente ao grupo com dieta de baixo índice glicémico./A greater loss of fat mass (p<0.025), preservation of muscle mass and better effects on the lipid profile (p<0.01) was observed in the group with a high-protein diet, compared to the group with a low glycemic index diet.
Magkos et al., 2021	Comparar a eficácia dos produtos de substituição de refeição com a anterior e a nova recomendação de proteína, 52g e 77g respetivamente, sob a composição corporal, gasto energético em repouso, perímetro da cintura e conteúdo mineral ósseo./Compare the effectiveness of meal replacement products with the previous and new protein recommendations, 52g and 77g respectively, on body composition, resting energy expenditure, waist circumference and bone mineral content.	Não foram encontradas diferenças significativas entre os diferentes consumos de proteína./No significant differences were found between different protein intakes.
Tang et al., 2013	Avaliar a eficácia de uma dieta com 0,8g/kg e 1,4 g/kg de proteína por dia na composição corporal, em homens com sobrepeso e obesidade./To evaluate the effectiveness of a diet with 0.8g/kg and 1.4g/kg of protein per day on body composition in overweight and obese men.	No grupo com 1.4g/kg por dia de proteína verificou-se uma maior preservação de massa magra./In the group with 1.4g/kg per day of protein, there was greater preservation of lean mass.
Binou et al., 2022	Avaliar o impacto do consumo diário de um lanche enriquecido com proteínas vegetais de alto valor biológico sob a composição corporal, marcadores bioquímicos e alterações hormonais, nomeadamente adiponectina e leptina./To evaluate the impact of daily consumption of a snack enriched with vegetable proteins of high biological value on body composition, biochemical markers and hormonal changes, namely adiponectin and leptin.	Foi verificada uma maior redução de peso e melhoria nos marcadores bioquímicos, nomeadamente nos níveis AST (aspartato aminotransferase) e ALT (alanina aminotransferase). Também houve diminuição significativa dos níveis da leptina no grupo intervenção./Greater weight reduction and improvement in biochemical markers were observed, namely in AST (aspartate aminotransferase) and ALT (alanine aminotransferase) levels. There was also a significant decrease in leptin levels in the intervention group.
Leidy et al., 2007	Avaliar os efeitos de uma dieta rica em proteína sob a composição corporal, marcadores bioquímicos e apetite/saciedade, comparativamente a uma dieta com quantidade proteica padrão./Evaluate the effects of a high-protein diet on body composition, biochemical markers and appetite/satiety, compared to a diet with a standard amount of protein.	O grupo com maior quantidade de proteína na dieta revelou menor perda de massa magra e níveis de saciedade mais elevados, comparando com o grupo controlo./The group with the highest amount of protein in the diet revealed less loss of lean mass and higher levels of satiety, compared to the control group.
Treyzon et al., 2008	Determinar os efeitos de um substituto de refeição enriquecido com proteína na composição corporal e nos marcadores bioquímicos em comparação com um substituto de refeição enriquecido com hidratos de carbono./Determine the effects of a protein-enriched meal replacement on body composition and biochemical markers compared to a carbohydrate-enriched meal replacement.	Verificou-se no grupo com refeição enriquecida em proteína uma maior perda de massa gorda e redução dos níveis de colesterol LDL (p<0,01), comparativamente ao grupo com refeição enriquecida em hidratos de carbono./The group with a protein-enriched meal showed a greater loss of fat mass and a reduction in LDL cholesterol levels (p<0.01), compared to the group with a carbohydrate-enriched meal.

Galbreath et al., 2018	Avaliar se uma dieta rica em proteínas durante a participação em um programa de exercícios de resistência proporcionou mudanças mais favoráveis na composição corporal, gasto energético em repouso, marcadores bioquímicos e densidade mineral óssea em mulheres mais velhas em comparação com uma dieta rica em hidratos de carbono ou exercício físico sem intervenção de dieta./To evaluate whether a high-protein diet during participation in a resistance exercise program provided more favorable changes in body composition, resting energy expenditure, biochemical markers, and bone mineral density in older women compared to a high-carbohydrate diet or physical exercise without diet intervention.	No grupo com maior aporte de proteína houve maior perda de peso corporal assim como de massa gorda, comparando com os restantes grupos. Também foi verificado uma redução dos níveis glicêmicos em jejum no grupo com maior consumo de proteína./In the group with the highest protein intake there was a greater loss of body weight as well as fat mass, compared to the other groups. A reduction in fasting glycemic levels was also observed in the group with higher protein consumption.
Soenen et al., 2013	Comparar os efeitos de uma dieta rica em proteína, comparativamente a uma dieta com quantidade de proteína recomendada padrão, sob a composição corporal, sob a composição corporal, gasto energético em repouso, marcadores bioquímicos e efeitos na saciedade./Compare the effects of a high-protein diet, compared to a diet with a standard recommended amount of protein, on body composition, resting energy expenditure, biochemical markers and effects on satiety.	Não foram observadas diferenças significativas entre o grupo com maior consumo de proteína e o grupo com menor consumo proteico sob os alvos pretendidos./No significant differences were observed between the group with the highest protein intake and the group with the lowest protein intake under the intended targets.
Baer et al., 2011	Avaliar o efeito do consumo suplementar de 3 dietas, com proteína de soro de leite, proteína de soja e uma quantidade isoenergética de hidratos de carbono respectivamente, sob a composição corporal, marcadores bioquímicos e níveis de saciedade e apetite./To evaluate the effect of supplementary consumption of 3 diets, with whey protein, soy protein and an isoenergetic amount of carbohydrates respectively, on body composition, biochemical markers and satiety and appetite levels.	Nos grupos com maior quantidade de proteína verificou-se redução de peso corporal e perda de massa gorda superiores, assim como redução dos níveis da grelina, comparando com o grupo suplementado com hidratos de carbono. No grupo suplementado com proteína do soro de leite foi verificado redução do perímetro da cintura (p<0,05)./In the groups with a higher amount of protein, there was a greater reduction in body weight and loss of fat mass, as well as a reduction in ghrelin levels, compared to the group supplemented with carbohydrates. In the group supplemented with whey protein, a waist circumference reduction was observed (p<0.05).
Noakes et al., 2005	Avaliar os efeitos sob a composição corporal, marcadores bioquímicos e densidade mineral óssea em 2 grupos, 1 com dieta rica em proteína e outro com dieta rica em hidratos de carbono./Evaluate the effects on body composition, biochemical markers and bone mineral density in 2 groups, 1 with a diet rich in protein and the other with a diet rich in carbohydrates.	Foi observado uma redução de 28% nos níveis de triglicerídeos no grupo com maior rácio proteico. Também verificaram maior perda de massa gorda no grupo intervenção, comparado com o grupo controle./A 28% reduction in triglyceride levels was observed in the group with the highest protein ratio. They also found greater loss of fat mass in the intervention group, compared to the control group.
Layman et al., 2003	Avaliar a eficácia de duas dietas para perda de peso com proporções modificadas de hidratos de carbono e proteína na alteração da composição corporal, marcadores bioquímicos e nível de apetite/saciedade em mulheres adultas./To evaluate the effectiveness of two weight loss diets with modified proportions of carbohydrates and protein in altering body composition, biochemical markers and appetite/satiety level in adult women	Foi observado uma maior perda de massa gorda e menor perda de massa magra, assim como maior sensação de saciedade nos indivíduos do grupo intervenção comparativamente ao grupo controle. No grupo controle foram observados níveis glicêmicos mais baixos, comparado com o grupo intervenção./A greater loss of fat mass and less loss of lean mass were observed, as well as a greater feeling of satiety in individuals in the intervention group compared to the control group. Lower glycemic levels were observed in the control group, compared to the intervention group.
Evans et al., 2012	Avaliar a eficácia de duas dietas, diferindo no nível de proteína (0.8 g/kg e 1.6 g/kg respectivamente) na composição corporal./Evaluate the effectiveness of two diets, differing in protein level (0.8 g/kg and 1.6 g/kg respectively) on body composition.	A proteína pode desempenhar função na preservação de massa magra, embora não haja diferenças significativamente notáveis./Protein may play a role in preserving lean mass, although there are no significantly notable differences.
Legenda/Legend: BIG: Baixo índice glicêmico, DRP: Dieta rica em proteína, G: Grupo GC: Grupo controle		

4. DISCUSSÃO

A quantidade de proteína recomendada diariamente é de 0.8g/kg para adultos (Trumbo *et al.*, 2002), mas este valor pode variar mediante a necessidade e objetivo de cada indivíduo. Relativamente às dietas de emagrecimento, ainda não existe consenso de qual a melhor estratégia alimentar para a perda do peso (Almeida *et al.*, 2009). Existem poucas evidências do efeito deletério da dieta com maior quantidade de proteína, no entanto considera-se que a sua prescrição deve ser ponderada em indivíduos com doença renal, diabéticos e historial de nefrolitíase (Eisenstein *et al.*, 2002).

Em 6 estudos (42,86%) (Waliłko *et al.*, 2021; Treyzon *et al.*, 2008; Galbreath *et al.*, 2018; Baer *et al.*, 2011; Noakes *et al.*, 2005; Layman *et al.*, 2003), foi observado uma maior perda de massa gorda nos grupos com maior consumo de proteína. Este resultado pode dever-se a vários fatores associados à substituição parcial de hidratos de carbono por proteína, com a diminuição da resistência à insulina (Khan & Sievenpiper, 2016), estando esta alteração endócrina associada a taxas mais elevadas de lipólise (Tepperman, J.1980). Há estudos que apontam para uma diminuição da oxidação da gordura corporal

4. DISCUSSION

The daily recommended amount of protein is 0.8g/kg for adults (Trumbo *et al.*, 2002), but this value can vary depending on each individual's needs and goals. Regarding weight loss diets, there is still no consensus on the best dietary strategy for weight loss (Almeida *et al.*, 2009). There is little evidence of the harmful effect of a diet with a higher amount of protein. However it is considered that its prescription should be considered in individuals with kidney disease, diabetics and a history of nephrolithiasis (Eisenstein *et al.*, 2002).

In 6 studies (42.86%) (Waliłko *et al.*, 2021; Treyzon *et al.*, 2008; Galbreath *et al.*, 2018; Baer *et al.*, 2011; Noakes *et al.*, 2005; Layman *et al.*, 2003), a greater loss of fat mass was observed in groups with higher protein intake. This result may be due to several factors associated with the partial replacement of carbohydrates by protein, with a decrease in insulin resistance (Khan & Sievenpiper, 2016), with this endocrine change being associated with higher rates of lipolysis (Tepperman, J.1980). There are studies that point to a decrease in body fat oxidation in individuals on a diet rich in carbohydrates, instead of diets with a higher protein ratio. The set of these effects, associated with the

em indivíduos com dieta rica em hidratos de carbono, ao invés das dietas com maior rácio proteico. O conjunto desses efeitos, associado à manutenção das concentrações das hormonas tireoideias T3 e T4 durante a redução de peso resultariam na preservação da massa magra e aumento da oxidação de gordura (McGarry JD. 1998; Wolfe RR. 1998).

Parte dos benefícios promovidos pela dieta com maior proporção de proteína na composição corporal pode também ser atribuída à maior ingestão de aminoácidos de cadeia ramificada, os quais desempenham papel fundamental na regulação de processos anabólicos (Tom & Nair, 2006). A menor perda de massa magra nos grupos intervenção com maior teor proteico pode dever-se à presença da leucina, pois contribui para a síntese proteica e ganho muscular. Mettler *et al.*, (2010) concluíram que uma maior quantidade proteica diária seria necessário para reduzir a perda de massa magra durante a perda de peso corporal, com recomendação de 2.3 g/kg ou 35% de proteína diária.

Hukportie *et al.*, (2021), observaram que a massa magra estaria inversamente correlacionada com o risco de nefropatia diabética, ao contrário da massa gorda que negativamente afetaria este mesmo risco. A preservação de massa magra e a perda de massa gorda refletem, a possibilidade de redução de risco de doenças de carácter metabólico, sendo, um aspeto a considerar durante a perda de peso.

Baer *et al.*, (2011), verificaram diferença na redução do perímetro da cintura, mais precisamente 2,4 cm (centímetros) ($p < 0,05$), no grupo com suplementação de proteína do soro de leite comparando com o grupo com suplementação de maltodextrina, demonstrando um possível efeito benéfico de uma maior ingestão proteica na perda de peso, visto que a gordura visceral tem correlação com o aumento de risco de complicações metabólicas em indivíduos com obesidade (Després, 2006).

Associado à perda de peso, 8 artigos revelaram, a ocorrência de alterações bioquímicas, e no nível de apetite e saciedade (Waliłko *et al.*, 2021; Treyzon *et al.*, 2008; Binou *et al.*, 2022; Noakes *et al.*, 2005; Galbreath *et al.*, 2018; Leidy *et al.*, 2007; Layman *et al.*, 2003; Baer *et al.*, 2011). Uma diminuição dos níveis de colesterol LDL foi observada por Waliłko *et al.*, (2021) e Treyzon *et al.*, (2008) no grupo com maior consumo proteico, demonstrando um auxílio na prevenção de doenças cardiovasculares, visto que níveis elevados do colesterol LDL são frequentemente associados a um maior risco cardiovascular (Wilson *et al.*, 1998; Abdullah *et al.*, 2018).

Oda (2018) concluiu que o colesterol LDL está corelacionado com a percentagem de gordura corporal. Waliłko *et al.*, (2021) e Treyzon *et al.*, (2008), também observaram uma maior perda de massa gorda nos grupos intervenção, podendo a diminuição do colesterol LDL estar relacionado com a percentagem de massa gorda perdida.

Binou *et al.*, (2022) verificaram uma redução significativa, no grupo com bolachas enriquecidas com proteína, dos níveis das aminotransferases AST e ALT, sendo de notar que estes parâmetros estão correlacionados com problemas hepáticos. Este resultado pode ter origem no facto do grupo de intervenção consumir menos quantidade de hidratos de carbono, devido ao aumento do teor proteico, relativamente ao grupo controlo.

maintenance of concentrations of thyroid hormones T3 and T4 during weight loss, would result in the preservation of lean mass and increased fat oxidation (McGarry JD. 1998; Wolfe RR. 1998).

Part of the benefits promoted by a diet with a higher proportion of protein in body composition can also be attributed to the greater intake of branched-chain amino acids, which play a fundamental role in regulating anabolic processes (Tom & Nair, 2006). The smaller loss of lean mass in the intervention groups with higher protein content may be due to the presence of leucine, as it contributes to protein synthesis and muscle gain. Mettler *et al.*, (2010), concluded that a greater daily amount of protein would be necessary to reduce the loss of lean mass during body weight loss, with a recommendation of 2.3 g/kg or 35% of daily protein.

Hukportie *et al.*, (2021), observed that lean mass would be inversely correlated with the risk of diabetic nephropathy, unlike fat mass which would negatively affect this same risk. The preservation of lean mass and the loss of fat mass reflect the possibility of reducing the risk of metabolic diseases, being an aspect to consider during weight loss.

Baer *et al.*, (2011), found a difference in the reduction of waist circumference, more precisely 2.4 cm (centimeters) ($p < 0.05$), in the group with whey protein supplementation compared to the group with maltodextrin supplementation, demonstrating a possible beneficial effect of greater protein intake on weight loss, given that visceral fat is correlated with an increased risk of metabolic complications in individuals with obesity (Després, 2006).

Associated with weight loss, 8 articles revealed the occurrence of biochemical changes, and in the level of appetite and satiety (Waliłko *et al.*, 2021; Treyzon *et al.*, 2008; Binou *et al.*, 2022; Noakes *et al.*, 2005; Galbreath *et al.*, 2018; Leidy *et al.*, 2007; Layman *et al.*, 2003; Baer *et al.*, 2011). A decrease in LDL cholesterol levels was observed by Waliłko *et al.*, (2021) and Treyzon *et al.*, (2008) in the group with higher protein intake, demonstrating an aid in the prevention of cardiovascular diseases, as high levels of LDL cholesterol are often associated with a greater cardiovascular risk (Wilson *et al.*, 1998; Abdullah *et al.*, 2018).

Oda (2018) concluded that LDL cholesterol is correlated with the percentage of body fat. Waliłko *et al.*, (2021) and Treyzon *et al.*, (2008), also observed a greater loss of fat mass in the intervention groups, and the decrease in LDL cholesterol may be related to the percentage of fat mass lost.

Binou *et al.*, (2022) found a significant reduction in the group with protein-enriched cookies, in the levels of the aminotransferases AST and ALT, and it should be noted that these parameters are correlated with liver problems. This result may originate from the fact that the intervention group consumed less carbohydrates, due to the increase in protein content, compared to the control group. This finding is supported by the study carried out by Purkins *et al.*, (2004) who concluded that a high-calorie diet rich in carbohydrates, namely sucrose, is related to an increase in the activity of aminotransferases.

The significant reduction in triglyceride levels, in the intervention group, observed in the study by Noakes *et al.*, (2005) is corroborated with the study by Amador-Licona *et al.*, (2018), where they also reveal that high levels of triglycerides are inversely associated with muscle strength in the elderly.

Este achado é suportado pelo estudo realizado por Purkins *et al.*, (2004) que concluíram que uma dieta calórica e rica em hidratos de carbono, nomeadamente sacarose, está relacionada com o aumento da atividade das aminotransferases.

A redução significativa dos níveis de triglicérides, no grupo intervenção, observada no estudo de Noakes *et al.*, (2005) é corroborada com o estudo de Amador-Licona *et al.*, (2018), onde revelam também que níveis elevados de triglicérides estão inversamente associados à força muscular em idosos. Considerando que as proteínas desempenham um papel fundamental na síntese muscular seria relevante aprofundar estudos neste âmbito, de forma a existir mais evidência científica que suporte a proteína como relevo para a manutenção dos níveis de triglicérides.

Leidy *et al.*, (2007) e Layman *et al.*, (2003) aferiram que os grupos com dieta rica em proteína apresentavam maior saciedade que os grupos controlo, ou seja, os indivíduos com maior ingestão proteica ficavam com sensação pós-prandial de plenitude mais elevada. Este achado é suportado pelo estudo de Phillips *et al.*, (2016), apontando que uma dieta rica em proteína aparenta contribuir para melhor controlo do apetite e maior saciedade através de alterações nos marcadores de apetite como a grelina e hormonas da saciedade secretadas pelo intestino (PYY e GLP-1), que por sua vez poderá facilitar a restrição calórica, auxiliando na perda de peso. Huang *et al.*, (2014) verificaram que obesos com polimorfismo de nucleotídeo único (variante rs9939609) do gene FTO beneficiariam mais com dieta hipocalórica e hiperproteica, relativamente ao apetite, comparado com indivíduos obesos sem a presença deste alelo.

Atualmente, a ingestão diária recomendada de proteína é de 0.8g/kg, representando a quantidade proteica necessária para suprimir as necessidades diárias da maioria da população (Trumbo *et al.*, 2022). No entanto, dependendo do quadro clínico individual, estas necessidades podem estar acrescidas. Poderá, também, surgir efeito positivo, nomeadamente na perda de massa gorda, preservação da massa magra e melhoria de alguns parâmetros metabólicos em indivíduos com sobrepeso ou obesidade, se a ingestão proteica diária for superior ao recomendado, como observado na presente revisão. Tendo em consideração os resultados observados é fundamental a existência de mais evidência, relativamente aos benefícios para a saúde, não apenas sobre a quantidade, mas também a fonte proteica, antes de recomendar o aumento da ingestão de proteína diária.

Esta revisão sistemática apresenta algumas limitações, nomeadamente a heterogeneidade de métodos utilizados para a recolha de dados. A validade de alguns instrumentos utilizados, como os questionários alimentares, foram outra limitação, sendo a memória um campo questionável na recolha de dados devido à consequente alteração dos resultados.

5. CONCLUSÕES

Esta revisão suporta a possibilidade de diversos benefícios de uma maior ingestão de proteína durante a perda de peso, podendo ser uma estratégia, aliada ao défice calórico, de combate à obesidade. Uma dieta com restrição calórica e maior teor proteico pode beneficiar indivíduos com sobrepeso ou obesidade na perda de peso, mais concretamente na melhoria

Considerando que proteínas play a fundamental role in muscle synthesis, it would be relevant to further studies in this area, so that there is more scientific evidence that supports protein as a key factor in maintaining triglyceride levels.

Leidy *et al.*, (2007) and Layman *et al.*, (2003), found that groups with a high-protein diet had greater satiety than control groups, that is, individuals with higher protein intake had postprandial sensations of higher fullness. This finding is supported by the study by Phillips *et al.*, (2016), pointing out that a diet rich in protein appears to contribute to better appetite control and greater satiety through changes in appetite markers such as ghrelin and satiety hormones secreted by the intestine. (PYY and GLP-1), which in turn may facilitate calorie restriction, helping with weight loss. Huang *et al.*, (2014) found that obese people with a single nucleotide polymorphism (variant rs9939609) of the FTO gene would benefit more from a low-calorie and high-protein diet, in terms of appetite, compared to obese individuals without the presence of this allele.

Currently, the recommended daily protein intake is 0.8g/kg, representing the amount of protein necessary to meet the daily needs of the majority of the population (Trumbo *et al.*, 2022). However, depending on the individual clinical condition, these needs may be increased. There may also be a positive effect, namely in the loss of fat mass, preservation of lean mass and improvement of some metabolic parameters in overweight or obese individuals, if daily protein intake is higher than recommended, as observed in the present review. Taking into account the results observed, it is essential that there is more evidence regarding the health benefits, not only regarding the quantity, but also the protein source, before recommending an increase in daily protein intake.

This systematic review has some limitations, namely the heterogeneity of methods used for data collection. The validity of some instruments used, such as dietary questionnaires, was another limitation, with memory being a questionable field in data collection due to the consequent change in results.

5. CONCLUSIONS

This review supports the possibility of several benefits of greater protein intake during weight loss, which could be a strategy, combined with a calorie deficit, to combat obesity. A diet with calorie restriction and higher protein content can benefit overweight or obese individuals in weight loss, more specifically in improving body composition and some metabolic parameters. However, more studies are needed to support the relationship between a higher intake of protein with weight loss in overweight or obese individuals in order to analyze possible benefits of the source or quantity of this macronutrient.

CONFLICT OF INTERESTS

The authors declare no conflicts of interest.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

Conceptualization, F.F., A.P. and A.F.; Methodology, F.F., A.P. and A.F.; Validation, A.P. and A.F.; Formal analysis, A.F. and A.P.; Investigation, F.F.; Writing - preparation of the original draft, F.F., A.P. and A.F. Project coordination, A.P. and A.F. All authors read and agreed to the published version of the manuscript.

da composição corporal e de alguns parâmetros metabólicos, no entanto, são necessários mais estudos que suportem a relação entre uma maior ingestão de proteína com a perda de peso em indivíduos com sobrepeso ou obesidade de forma a analisar possíveis benefícios da fonte ou da quantidade deste macronutriente.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

CONTRIBUIÇÕES AUTORAIS

Conceptualização, F.F., A.P. e A.F.; Metodologia, F.F., A.P. e A.F.; Validação, A.P. e A.F.; Análise formal, A.F. e A.P.; Investigação, F.F.; Redação - preparação do draft original, F.F., A.P. e A.F. Coordenação do projeto, A.P. e A.F. Todos os autores leram e concordaram com a versão publicada do manuscrito.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abdullah SM, Defina LF, Leonard D, Barlow CE, Radford NB, Willis BL, Rohatgi A, McGuire DK, de Lemos JA, Grundy SM, Berry JD, Khera A. Long-Term Association of Low-Density Lipoprotein Cholesterol With Cardiovascular Mortality in Individuals at Low 10-Year Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Circulation* **138**(21):2315-2325, 2018.
- Almeida JCD, Rodrigues TC, Silva FM, Azevedo MJD. Revisão sistemática de dietas de emagrecimento: papel dos componentes dietéticos. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. **53**:673-87, 2009
- Amador-Licona N, Moreno-Vargas EV, Martinez-Cordero C. Protein intake, serum lipids and muscle strength in the elderly. *Nutr Hosp* **35**(1):65-70, 2018.
- Anton SD, Lee SA, Donahoo WT, McLaren C, Manini T, Leeuwenburgh C, Pahor M. The effects of time restricted feeding on overweight, older adults: a pilot study. *Nutrients* **11**(7):E1500, 2019.
- Antoni R, Robertson T, Robertson M, Johnston J. A pilot feasibility study exploring the effects of a moderate time-restricted feeding intervention on energy intake, adiposity and metabolic physiology in free-living human subjects. *Journal of Nutritional Science*, 2018.
- Aslam S, Emmanuel P. Formulating a researchable question: A critical step for facilitating good clinical research. *Indian J Sex Transm Dis AIDS* **31**(1):47, 2010.
- Despres JP. Intra-abdominal obesity: an untreated risk factor for Type 2 diabetes and cardiovascular disease. *J Endocrinol Invest* **29**:77-82, 2006.
- Eisenstein J, Roberts SB, Dallal G, Saltzman E. High-protein weight-loss diets: are they safe and do they work? A review of the experimental and epidemiologic data. *Nutr Rev*. **60**(7 Pt 1): 189-200, 2002.
- Farnsworth E, Luscombe ND, Noakes M, Wittert G, Argyiou E, Clifton PM. Effect of a high-protein, energy-restricted diet on body composition, glycemic control, and lipid concentrations in overweight and obese hyperinsulinemic men and women. *Am J Clin Nutr* **78**:31-39, 2003.
- Forster JL, Jeffery RW, Schmid TL, Kramer FM. Preventing weight gain in adults: a pound of prevention. *Health Psychol* **7**(6):515-525, 1988.
- Garrow JS, Summerbell CD. Effect of exercise, with or without dieting, on the body composition of overweight subjects. *Eur J Clin Nutr* **49**:1-10, 1995.
- Hector AJ, Phillips SM. Protein recommendations for weight loss in elite athletes: A focus on body composition and performance. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* **28**:170-177, 2018.
- Huang T, Qi Q, Li Y, Hu FB, Bray GA, Sacks FM, Williamson DA, Qi L. FTO genotype, dietary protein, and change in appetite: the Preventing Overweight Using Novel Dietary Strategies trial. *Am J Clin Nutr* **99**(5):1126-1130, 2014.

- Khan TA, Sievenpiper JL. Controversies about sugars: results from systematic reviews and meta-analyses on obesity, cardiometabolic disease and diabetes. *Eur J Nutr* **55**(S2):25–43, 2016.
- Koh IS, Minn YK, Suk SH. Body Fat Mass and Risk of Cerebrovascular Lesions: The PRESENT (Prevention of Stroke and Dementia) Project. *Int J Environ Res Public Health* **16**(16):2840, 2019.
- Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiol Rev* **85**(2):495-522, 2005
- Liu L, Ikeda K, Sullivan DH, Ling W, Yamori Y. Epidemiological evidence of the association between dietary protein intake and blood pressure: A meta-analysis of published data. *Hypertens Res* **25**:689-695, 2002
- McGarry JD. Glucose-fatty acid interactions in health and disease. *Am J Clin Nutr* **67**:500S-504S, 1998.
- Mettler S, Mitchell N, Tipton KD. Increased protein intake reduces lean body mass loss during weight loss in athletes. *Med Sci Sports Exerc* **42**:326–337, 2010.
- Morante JJH, Soler ID, Muñoz JSG, Sánchez HP, Ortega MDCB, Martínez CM, Ruiz JMM. Moderate Weight Loss Modifies Leptin and Ghrelin Synthesis Rhythms but Not the Subjective Sensations of Appetite in Obesity Patients. *Nutrients* **12**(4):916, 2020.
- National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults—the evidence report. *Obes Res* **6**:51-209, 1998.
- Oda E. LDL cholesterol was more strongly associated with percent body fat than body mass index and waist circumference in a health screening population. *Obes Res Clin Pract* **12**(2):195-203, 2018.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* **372**(71), 2021.
- Pasiakos SM, Cao JJ, Margolis LM, Sauter ER, Whigham LD, McClung JP, Rood JC, Carbone JW, Jr Combs GF, Young AJ. Effects of high-protein diets on fat-free mass and muscle protein synthesis following weight loss. *FASEB J* **27**:3837-3847, 2013.
- Pesta DH, Samuel VT. A high-protein diet for reducing body fat: Mechanisms and possible caveats. *Nutr Metab* **11**:53, 2014.
- Phillips SM, Chevalier S, Leidy HJ. Protein "requirements" beyond the RDA: implications for optimizing health. *Appl Physiol Nutr Metab* **41**(5):565-572, 2016.
- Purkins L, Love ER, Eve MD, Wooldridge CL, Cowan C, Smart TS, Johnson PJ, Rapeport WG. The influence of diet upon liver function tests and serum lipids in healthy male volunteers resident in a Phase I unit. *Br J Clin Pharmacol*. **57**(2):199-208, 2004.
- Trumbo P, Schlicker S, Yates AA, Poos M. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. *Journal of the American Dietetic Association*, **102**(11):1621–1630, 2002.
- Sterne JAC, Savović J, Matthew J, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H, Corbett MS, Eldridge SM, Emberson JR, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* **366**(1):l4898, 2019.
- Stiegler P, Cunliffe A. The role of diet and exercise for the maintenance of fat-free mass and resting metabolic rate during weight loss. *Sports Med* **6**:239-262, 2006.
- Tang N, Ma J, Tao R, Chen Z, Yang Y, He Q, Lv Y, Lan Z, Zhou J. The effects of the interaction between BMI and dyslipidemia on hypertension in adults. *Sci Rep* **12**: 927, 2022.
- Tepperman, J. *Metabolic and Endocrine Physiology*, 4th ed. Year Book Medical Publishers, Chicago, IL, 1980.
- Tom A, Nair KS. Assessment of branched-chain amino acid status and

- potential for biomarkers. *J Nutr.* **136**(1 Suppl):324-30,2006.
- Trumbo P, Schlicker S, Yates AA, Poos M. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. *J Am Diet Assoc* **102**(11):1621-1630, 2002.
- Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* **97**:1837-1847, 1998.
- Wolfe R.R. Metabolic interactions between glucose and fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr* **67**:519S-526S, 1998.
- Xing Z, Tang L, Chen J, Pei J, Chen P, Fang Z, Zhou S, Hu X. Association of Predicted Lean Body Mass and Fat Mass With Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *CMAJ* **191**(38):E1042-E1048, 2019.

Anticorpos biespecíficos em neoplasias hematológicas

Bispecific antibodies in hematological malignancies

Daiane de Oliveira Dias¹ , Carlos Alberto Yasin Wayhs^{1,2*} 

¹Escola de Ciências da Saúde e da Vida, Especialização em Oncologia Farmacêutica: Manipulação e Clínica, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre – RS, Brasil

²Central de Misturas Intravenosas, Serviço de Farmácia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre – RS, Brasil

*Autor correspondente/Corresponding author: manowayhs@yahoo.com.br

Recebido/Received: 24-07-2023; Revisto/Revised: 27-02-2024; Aceite/Accepted: 28-02-2024

Resumo

Introdução: A imunoterapia é a nova fronteira no tratamento do câncer, desafiando as visões tradicionais em relação ao tratamento da malignidade. Ela abrange o tratamento com inibidores do ponto de checagem imunológico (*check point*), anticorpos monoclonais, células T de recetor quimérico de antígeno (CAR-T) e anticorpos monoclonais biespecíficos (BsAbs). Os BsAbs são medicamentos compostos por um único anticorpo monoclonal, o qual tem dois domínios de ligação que podem ligar-se a dois antígenos diferentes simultaneamente, sendo esta a grande vantagem desta terapia em relação às demais. Por isso, os BsAbs vêm revolucionando os desfechos clínicos em diferentes tipos de cânceres, principalmente os hematológicos, trazendo bons resultados e esperança aos pacientes com linfomas, leucemias e mieloma múltiplo. **Objetivo:** Fornecer uma visão geral atualizada sobre os tratamentos com BsAbs aplicados às principais neoplasias hematológicas, bem como abordar a sua classificação e mecanismo de ação. **Material e Métodos:** Trata-se de uma revisão de literatura a partir de artigos publicados nos últimos 9 anos (2015-2023) na base de dados PubMed (Medline), relacionando neoplasias hematológicas e BsAbs, empregando o descritor: “*Bispecific antibody*”. **Resultados:** Foram encontrados o total de 1530 artigos, sendo que 48 foram incluídos no desenvolvimento desse artigo de revisão. **Conclusões:** Os BsAbs redirecionam a ação das células do sistema imune, gerando uma nova resposta terapêutica, demonstrando ser uma alternativa inovadora na imunoterapia, sendo uma opção de vanguarda que combina a engenharia da biologia molecular e a atividade biológica do sistema imunológico.

Palavras-chave: Anticorpos monoclonais, anticorpos monoclonais biespecíficos, neoplasias hematológicas, linfomas, leucemias, mieloma múltiplo.

Abstract

Introduction: Immunotherapy is the new frontier in cancer treatment, challenging traditional views regarding the treatment of malignancy. It includes treatment with checkpoint inhibitors, monoclonal antibodies, chimeric antigen receptor T cells (CAR-T), and bispecific monoclonal antibodies (BsAbs). BsAbs are drugs composed of a single monoclonal antibody, which has two binding domains that can bind to two different antigens simultaneously, which is the great advantage of this therapy over others. Therefore, BsAbs have revolutionized clinical outcomes for different types of cancer, especially hematological ones, bringing good results and hope to patients with lymphomas, leukemias and multiple myeloma. **Objective:** The present research aims to provide an updated overview of BsAbs treatment applied to the main hematological neoplasms, as well as describe its classification and mechanism of action. **Material and Methods:** This is a literature review based on articles published in the last 9 years (2015-2023) in the PubMed database (Medline), relating hematological malignancies and BsAbs, using the keyword: “*Bispecific antibody*”. **Results:** A total of 1,530 articles were found, of which 48 were included in the development of this review article. **Conclusions:** BsAbs redirect the immune system cells action, generating a new therapeutic response, proving to be an innovative alternative in immunotherapy, being a vanguard option that combines molecular biology engineering and the immune system biological activity.

Keywords: Monoclonal antibodies, bispecific monoclonal antibodies, hematological neoplasms, lymphoma, leukemia, multiple myeloma.

1. INTRODUÇÃO

O câncer é uma das principais causas de morte em todo o mundo, sendo responsável por aproximadamente 10 milhões de mortes no ano de 2020 (IARC Global Cancer Observatory, 2024). Neste mesmo ano, a estimativa mundial de incidência de novos casos de câncer foi de quase 20 milhões (IARC Global Cancer Observatory, 2024). Em relação às principais neoplasias hematológicas como linfomas, leucemias e mieloma múltiplo, a incidência mundial de novos casos estimada foi de mais de 1,2 milhão de pessoas, sendo responsável por mais de 700 mil mortes em todo o mundo no referido ano de 2020 (IARC Global Cancer Observatory, 2024).

Recentemente, grandes avanços foram observados na terapia de direcionamento molecular para quase todas as neoplasias hematológicas (Shimada, 2019). A identificação de potenciais alvos terapêuticos, através do estudo das alterações genéticas e suas expressões fenotípicas características nos mais diferentes tipos de cânceres, resultou no desenvolvimento de inúmeros agentes anti tumorais. Representando o grupo mais variado e bem estudado atualmente estão os anticorpos monoclonais (Coutinho, 2015; Macedo 2018).

Os anticorpos são produzidos pelo organismo auxiliando o sistema imune no combate a vírus, bactérias e, até mesmo, ao câncer, a partir do reconhecimento de antígenos (Tiller & Tessier, 2015). A partir do desenvolvimento da área da biotecnologia, tornou-se viável a produção de anticorpos monoclonais em laboratório, sendo o Trastuzumabe e o Rituximabe grandes exemplos destes, que são específicos para uma única região de um antígeno (epítipo), auxiliando o sistema imune a detectar essas células e a combater mais rapidamente algumas doenças (Ordóñez-Reyes *et al.*, 2022). O tratamento através dos anticorpos monoclonais é também denominado de terapia alvo ou imunoterapia, uma vez que na superfície das células cancerígenas são expressas algumas moléculas alvo que são utilizadas como recetor específico para se ligar ao anticorpo (Tiller & Tessier, 2015).

A terapia com anticorpos monoclonais é de grande apelo e interesse devido à sua possibilidade de oferecer grande especificidade e afinidade tanto para alvos expressos pelas células como para proteínas de superfície. Com o aperfeiçoamento tecnológico das áreas da biologia molecular e da engenharia genética, metodologias foram desenvolvidas para a produção de anticorpos monoclonais quiméricos, humanizados e, por fim, completamente humanos (Suurs *et al.*, 2019). Estes avanços proporcionaram o desenvolvimento de diferentes tipos de anticorpos recombinantes, além de pesquisar o potencial destas e sua possível conjugação a fármacos para a geração dos anticorpos monoclonais biespecíficos (BsAbs) (Tiller & Tessier, 2015).

Os BsAbs são medicamentos compostos por um único anticorpo monoclonal, o qual tem dois domínios de ligação que podem ligar-se a dois antígenos diferentes simultaneamente, sendo esta a grande vantagem desta terapia em relação às demais (Viardot & Bargou, 2018). Além disso, a biespecificidade proporcionou o recrutamento de células específicas do sistema imune que possuem papel importante na fisiopatologia da doença, auxiliando no seu direcionamento até o alvo desejado (Xu *et al.*, 2015). Por isso, os BsAbs vêm revolucionando

1. INTRODUCTION

Cancer is one of the leading causes of death worldwide, accounting for approximately 10 million deaths in 2020 (IARC Global Cancer Observatory, 2024). In the same year, the worldwide estimated incidence of new cancer cases was almost 20 million (IARC Global Cancer Observatory, 2024). In relation to the main hematological neoplasms such as lymphomas, leukemias and multiple myeloma, the estimated global incidence of new cases was more than 1.2 million people, being responsible for more than 700 thousand deaths worldwide in the aforementioned year 2020 (IARC Global Cancer Observatory, 2024).

Recently, major advances have been observed in molecular targeting therapy for almost all hematological malignancies (Shimada, 2019). The potential therapeutic targets identification, through the genetic changes studies and their characteristic phenotypic expressions in the most different types of cancer, has resulted in the numerous antitumor agents development. Representing the most varied and well-studied group currently are monoclonal antibodies (Coutinho, 2015; Macedo 2018).

Antibodies are produced by the body, helping the immune system to combat viruses, bacteria and even cancer, through the antigens recognition. (Tiller & Tessier, 2015). From the biotechnology area development, the production of monoclonal antibodies in the laboratory has become viable, with Trastuzumab and Rituximab being great examples of these, which are specific for a single region of an antigen (epitope), helping the immune system to detect these cells and combat some diseases more quickly (Ordóñez-Reyes *et al.*, 2022). Treatment using monoclonal antibodies is also called targeted therapy or immunotherapy, since some target molecules are expressed on the surface of cancer cells and are used as a specific receptor to bind to the antibody (Tiller & Tessier, 2015).

Monoclonal antibody therapy is of great appeal and interest due to its possibility of offering great specificity and affinity for both targets expressed by cells and surface proteins. With technological improvement in the molecular biology and genetic engineering areas, methodologies were developed for the chimeric, humanized and, finally, completely human monoclonal antibodies productions (Suurs *et al.*, 2019). These advances have led to the development of different recombinant antibodies types, in addition to researching their potential and their possible conjugation to drugs for the generation of bispecific monoclonal antibodies (BsAbs) (Tiller & Tessier, 2015).

BsAbs are drugs composed by a single monoclonal antibody, which has two binding domains that can bind to two different antigens simultaneously, which is the great advantage of this therapy over others (Viardot & Bargou, 2018). Moreover, bispecificity provided the specific cells of the immune system recruitment that play an important role in the disease pathophysiology, helping to direct it to the desired target (Xu *et al.*, 2015). Therefore, BsAbs have been revolutionizing clinical outcomes for different types of cancers, especially hematological ones, bringing good results and hope to patients with lymphomas, leukemias and multiple

os desfechos clínicos para diferentes tipos de cânceres, principalmente os hematológicos, trazendo bons resultados e esperança aos pacientes com linfomas, leucemias e mieloma múltiplo (Lanier *et al.*, 2022).

Nesse contexto, o objetivo deste artigo de revisão foi fornecer uma visão geral atualizada sobre os tratamentos com BsAbs aplicados às principais neoplasias hematológicas, bem como abordar a sua classificação e mecanismo de ação.

2. MATERIAL E MÉTODOS

A revisão de literatura foi executada através da busca de artigos científicos publicados nos últimos 9 anos (2015-2023) na base de dados PubMed (Medline), relacionando neoplasias hematológicas e BsAbs, empregando o descritor: "*Bispecific antibody*". Artigos de revisão, estudos clínicos e artigos originais foram incluídos na busca. Para isso, foram selecionados os seguintes filtros em "*Article Type*" da referida base de dados: *Books and Documents, Classical Article, Clinical Study, Clinical Trial, Comparative Study, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review e Systematic Review*. Importante ressaltar que a data de execução desta revisão de literatura foi em 20 de julho de 2023. Portanto, os resultados de 2023 contemplam os artigos publicados até esta data.

Consultas ao *website* das agências reguladoras dos Estados Unidos da América: *Food and Drug Administration* (FDA); da União Europeia: *European Medicines Agency* (EMA); e do Brasil: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), também foram realizadas, através de notícias oficiais e pareceres técnicos das agências reguladoras supracitadas.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao iniciar a pesquisa, o descritor "*Bispecific antibody*" resultou em 4244 publicações na base de dados PubMed (Medline). Conforme pode-se observar na Fig. 1, o número de publicações com este tema vem aumentando consideravelmente desde 2015. Nos anos de 2021 e 2022, foram publicados mais de 800 artigos, demonstrando a relevância que os BsAbs vêm ocupando nas pesquisas científicas internacionais, especialmente relacionada ao tratamento do câncer. Tendo em vista o número elevado de artigos encontrados, foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão, conforme descrito na metodologia e apresentado na Fig. 2.

É importante ressaltar que a busca de artigos nessa revisão bibliográfica foi realizada somente na base de dados PubMed (Medline), sendo esta considerada uma limitação do estudo, uma vez que outros artigos relevantes sobre o tema proposto podem ter sido publicados em outras bases de dados, não sendo contemplados por este. Além disso, este artigo de revisão referenciou somente publicações a partir do ano de 2015. Considerando que a primeira aprovação de registro de um BsAbs ocorreu em 2014, o acesso aos estudos iniciais e ou com moléculas que não vieram a ter seu registro e utilização aprovados pelos órgãos reguladores também não foram contemplados pelo presente estudo.

Na Tabela 1 foram apresentados os estudos incluídos nesta revisão, com a especificação do autor, ano e tipo de publicação, assim como o tipo de BsAbs aplicável ao estudo.

myeloma (Lanier *et al.*, 2022).

In this context, the objective of this review article was to provide an updated overview of treatments with BsAbs applied to the main hematological neoplasms, as well as to address their classification and mechanism of action.

2. MATERIALS AND METHODS

The literature review was carried out by searching for scientific articles published in the last 9 years (2015-2023) in the PubMed (Medline) database, relating hematological neoplasms and BsAbs, using the descriptor: "*Bispecific antibody*". Review articles, clinical studies and original articles were included in the search. For this, the following filters were selected in "*Article Type*" of the aforementioned database: *Books and Documents, Classical Article, Clinical Study, Clinical Trial, Comparative Study, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review and Systematic Review*. It is important to highlight that the execution date of this literature review was July 20, 2023. Therefore, the results for 2023 include articles published up to this date.

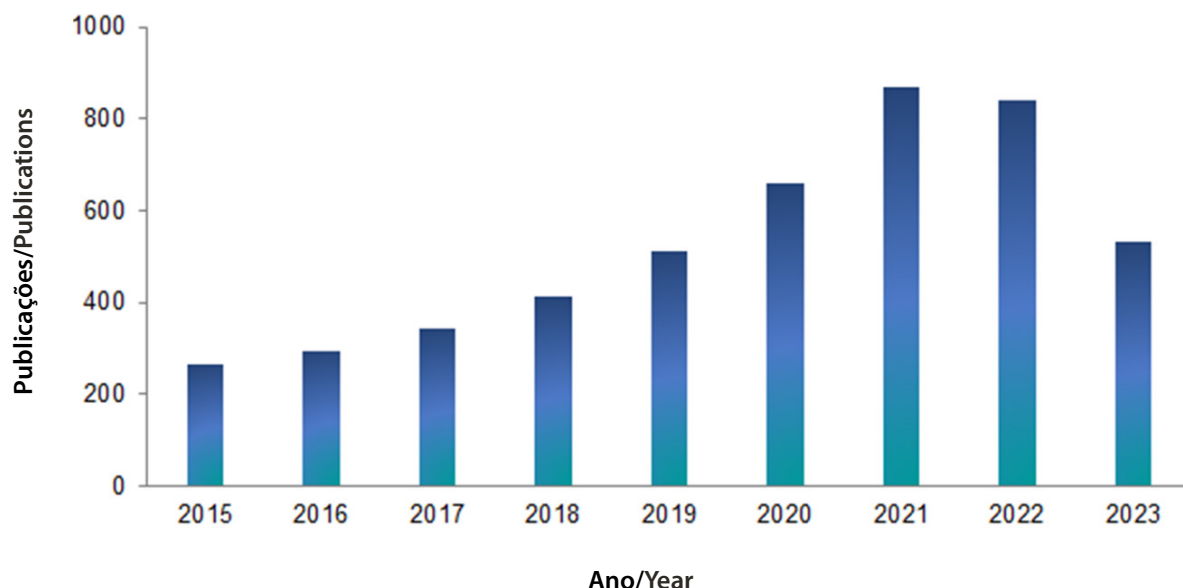
Consultations on the website of regulatory agencies in the United States of America: *Food and Drug Administration* (FDA); from the European Union: *European Medicines Agency* (EMA); and Brazil: *National Health Surveillance Agency* (ANVISA), were also carried out, through official news and technical opinions from the regulatory agencies.

3. RESULTS AND DISCUSSION

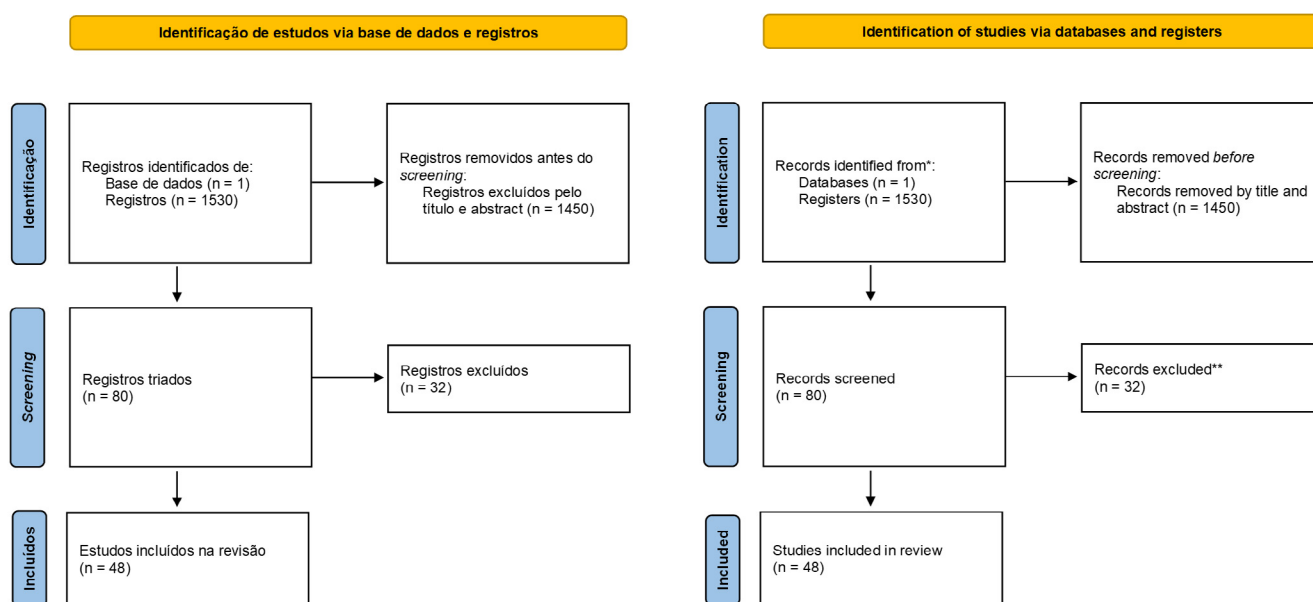
When starting the search, the descriptor "*Bispecific antibody*" resulted in 4244 publications in the PubMed (Medline) database. As can be seen in Fig. 1, the number of publications on this topic has increased considerably since 2015. In the years 2021 and 2022, more than 800 articles were published, demonstrating the relevance that BsAbs have occupied in international scientific research, especially related to cancer treatment. Given the high number of articles found, the inclusion and exclusion criteria were applied, as described in the methodology and presented in Fig. 2.

It is important to highlight that the search for articles in this bibliographic review was carried out only in the PubMed (Medline) database, which is considered a limitation of the study, since other relevant articles on the proposed topic may have been published in other databases, not being covered by this. Furthermore, this review article only referenced publications from 2015 onwards. Considering that the first registration approval of a BsAbs occurred in 2014, access to initial studies and/or molecules that did not have their registration and use approved by regulatory bodies were also not covered by the present study.

Table 1 presents the studies included in this review, specifying the author, year and type of publication, as well as the type of BsAbs applicable to the study.



Figura/Figure 1: Publicações com o descritor "Bispecific antibody" na base de dados PubMed (Medline) nos últimos 9 anos (2015-2023) (acessado em 20/07/2023)/ Publications with the descriptor "Bispecific antibody" in the PubMed (Medline) database in the last 9 years (2015-2023) (accessed on July 20, 2023).



Figura/Figure 2: Fluxograma com a identificação de estudos via base de dados e registros aplicados na revisão bibliográfica (Adaptado de Page MJ et al., 2021)/Flowchart with the studies identification via databases and registers applied in the bibliographic review. Adapted from Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

Tabela/Table 1: Estudos incluídos na revisão/Studies included in the review.

Autor/Author	Ano/Year	Tipo de Publicação/Publication type	BsAbs
Alibakhshi et al.	2017	Revisão/Review	Blinatumomabe
Brinkmann & Kontermann	2017	Revisão/Review	-
Budde et al.	2022	Ensaio Clínico/Clinical Trial	Mosunetuzumabe
Buske et al.	2022	Artigo original/Original Article	Mosunetuzumabe
Clynes & Desjarlais	2019	Revisão/Review	Blinatumomabe
Curran & Stock	2019	Revisão/Review	Blinatumomabe
Dreyling et al.	2017	Ensaio Clínico/Clinical Trial	Mosunetuzumabe
Duell et al.	2019	Revisão/Review	Blinatumomabe

Elgundi et al.	2017	Revisão/Review	-
Fan et al.	2015	Revisão/Review	Blinatumomabe
Ferl et al.	2018	Artigo original/Original Article	Mosunetuzumabe
Girgis et al.	2022	Ensaio Clínico/Clinical Trial	Teclistamab
Gökbuget et al.	2018	Ensaio Clínico/Clinical Trial	Blinatumomabe
Goulet & Atkins	2019	Revisão/Review	-
Hasanzadeh et al.	2018	Artigo original/Original Article	-
Hosseini et al.	2021	Revisão/Review	Teclistamab
Hua et al.	2023	Revisão/Review	Teclistamab
Jen et al.	2019	Estudo Multicêntrico/Multicenter Study	Blinatumomabe
Kang	2022	Revisão/Review	Mosunetuzumabe
Kang	2022	Revisão/Review	Teclistamab
Kantarjian et al.	2017	Ensaio Clínico/Clinical Trial	Blinatumomabe
Kleber et al.	2021	Revisão/Review	Teclistamab
Kontermann & Brinkmann	2015	Revisão/Review	-
Labrijn et al.	2019	Revisão/Review	-
Lanier et al.	2022	Revisão/Review	-
Longhitano et al.	2021	Revisão/Review	-
Lopedote & Shadman	2023	Revisão/Review	Mosunetuzumabe
Ma et al.	2021	Revisão/Review	-
Martinelli et al.	2017	Ensaio Clínico/Clinical Trial	Blinatumomabe
Martinelli et al.	2021	Ensaio Clínico/Clinical Trial	Blinatumomabe
Moreau et al.	2022	Ensaio Clínico/Clinical Trial	Teclistamab
Ordóñez-Reyes et al.	2022	Revisão/Review	-
Rader	2020	Revisão/Review	-
Pillarsetti et al.	2020	Artigo original/Original Article	Teclistamab
Shimada	2019	Revisão/Review	-
Soverini et al.	2019	Revisão/Review	Blinatumomabe
Stackelberg et al.	2016	Ensaio Clínico/Clinical Trial	Blinatumomabe
Sun et al.	2015	Artigo original/Original Article	Blinatumomabe
Suurs et al.	2019	Revisão/Review	-
Tiller & Tessier	2015	Revisão/Review	-
Topp et al.	2015	Ensaio Clínico/Clinical Trial	Blinatumomabe
Usmani et al.	2021	Ensaio Clínico/Clinical Trial	Teclistamab
Velasquez et al.	2018	Revisão/Review	-
Viardot & Bargou	2018	Revisão/Review	Blinatumomabe
Wang et al.	2019	Revisão/Review	-
Xu et al.	2015	Artigo original/Original Article	-
Yang et al.	2017	Revisão/Review	-
Zhu et al.	2016	Ensaio Clínico/Clinical Trial	Blinatumomabe

3.1 DESENVOLVIMENTO E CARACTERÍSTICAS DOS ANTICORPOS MONOCLONAIS

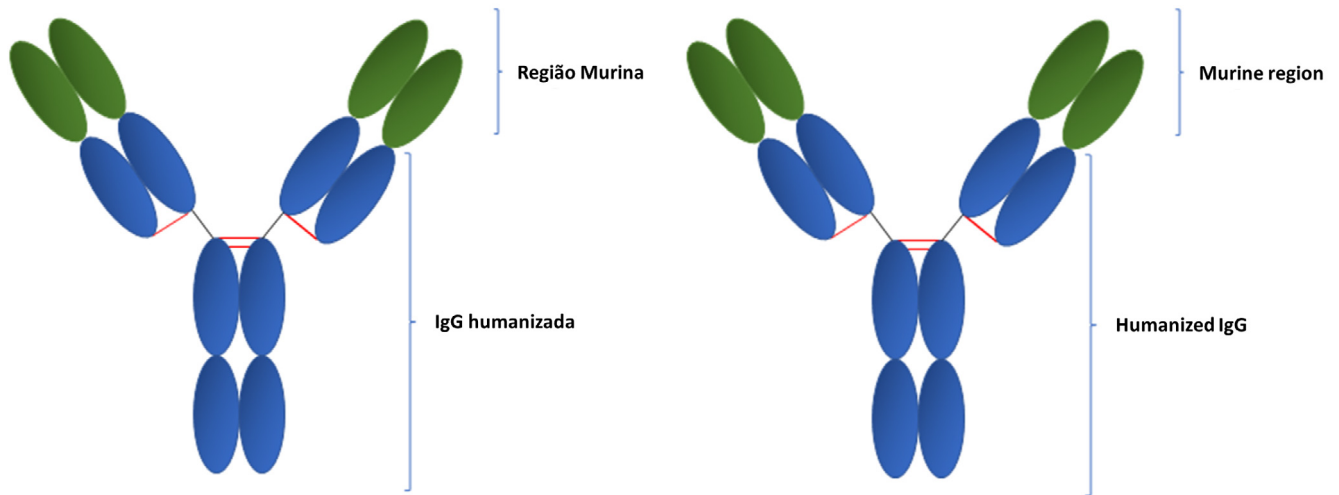
A imunoterapia é a nova fronteira no tratamento do câncer, desafiando as visões tradicionais em relação ao tratamento da malignidade. Ela abrange o tratamento com inibidores do ponto de checagem imunológico (*check point*), anticorpos monoclonais (MAbs), células T de recetor quimérico de antígeno (CAR-T) e BsAbs (Longhitano *et al.*, 2021). O uso de MAbs (Fig. 3) já se tornou uma estratégia consolidada no tratamento

3.1 DEVELOPMENT AND CHARACTERISTICS OF MONOCLONAL ANTIBODIES

Immunotherapy is the new frontier in cancer treatment, challenging traditional views regarding the treatment of malignancy. It covers treatment with immune checkpoint inhibitors, monoclonal antibodies (MAbs), chimeric antigen receptor T cells (CAR-T) and BsAbs (Longhitano *et al.*, 2021). The MAbs use (Fig. 3) has already become an established strategy in cancer treatment. These have the function of specifically

contra o câncer. Estes têm como função reconhecer de forma específica uma proteína de interesse com intuito de bloquear sua interação com outra proteína ou recrutar células do sistema imune para auxiliar no combate do tumor (Ordóñez-Reyes *et al.*, 2022).

recognizing an interesting protein with the aim of blocking its interaction with another protein or recruiting the immune system cells to help combat the tumor (Ordóñez-Reyes *et al.*, 2022).



Figura/Figure 3: Rituximabe, um anticorpo monoclonal quimérico híbrido entre humanos camundongos (Ordóñez-Reyes *et al.*, 2022)/Rituximab, a human-mouse hybrid chimeric monoclonal antibody (Ordóñez-Reyes *et al.*, 2022).

No entanto, apesar de serem amplamente utilizados para imunoterapia e diagnóstico de câncer (Hasanzadeh *et al.*, 2018; Alibakhshi *et al.*, 2017), os MAbs não foram tão eficazes quanto se esperava que fossem. Estratégias de tratamento clínico do câncer usando terapia monoespecífica sofrem algumas desvantagens, incluindo um grande número de pacientes com má resposta ao tratamento, e indivíduos que desenvolvem resistência à terapia, sofrendo recidiva tumoral (Hasanzadeh *et al.*, 2018). A fim de aperfeiçoar essa terapia e aumentar o número de interações de uma única molécula, novos desenhos de moléculas derivadas de anticorpos foram criados. Baseados em MAbs, os BsAbs foram desenvolvidos para superar estas desvantagens (Hosseini *et al.*, 2021).

However, despite being widely used for immunotherapy and cancer diagnosis (Hasanzadeh *et al.*, 2018; Alibakhshi *et al.*, 2017), MAbs were not as effective as they were expected to be. Clinical cancer treatment strategies using monospecific therapy suffer from some disadvantages, including many patients with poor response to treatment, and individuals who develop resistance to therapy, suffering tumor recurrence (Hasanzadeh *et al.*, 2018). In order to improve this therapy and increase the single-molecule interactions number, new designs of antibody-derived molecules have been created. Based on MAbs, BsAbs were developed to overcome these disadvantages (Hosseini *et al.*, 2021).

A pesquisa e o desenvolvimento de moléculas bispecíficas gerou novas perspectivas no campo do tratamento com anticorpos ao ampliar a gama de alvos biológicos para a molécula de imunoglobulina (Ig). Esta é uma grande vantagem, tendo em vista que as doenças são, em sua maioria, multifatoriais com o envolvimento de diferentes vias de sinalização. A dupla especificidade também permitiu a mobilização de células específicas do sistema imunológico e o seu direcionamento ao alvo desejado (Fan *et al.*, 2015). Além disso, a especificidade para células patogênicas pode ser aumentada pela ligação não apenas a um, mas a dois antígenos diferentes na superfície da célula-alvo (Tiller & Tessier, 2015).

The bispecific molecules research and development has generated new perspectives in the antibody treatment field by expanding the biological targets range for the immunoglobulin (Ig) molecule. This is a great advantage, considering that diseases are, for the most part, multifactorial with the involvement of different signaling pathways. Dual specificity also allowed the mobilization of specific immune system cells and their targeting to the desired target (Fan *et al.*, 2015). Furthermore, specificity for pathogenic cells can be increased by binding to not just one, but two different antigens on the target cell surface (Tiller & Tessier, 2015).

As moléculas dos BsAbs são desenvolvidas artificialmente e podem ligar-se a dois alvos diferentes simultaneamente, combinando dois locais diferentes de ligação ao antígeno em uma única molécula. Em um dos sítios há o reconhecimento da célula tumoral e, no outro, a ligação aos linfócitos, estimulando o sistema imunológico a atacar a doença em conjunto (Wang *et al.*, 2019), promovendo ativação da destruição citotóxica imunomediada do tumor (Kantarjian *et al.*, 2017; Longhitano *et al.*, 2021).

BsAbs molecules are artificially developed and can bind to two different targets simultaneously, combining two different antigen-binding sites into a single molecule. In one of the sites there is recognition of the tumor cell and, in the other, the connection to lymphocytes, stimulating the immune system to attack the disease together (Wang *et al.*, 2019), promoting activation of immune-mediated cytotoxic tumor destruction (Kantarjian *et al.*, 2017; Longhitano *et al.*, 2021).

Most BsAbs in preclinical studies and clinical investigations use an anti-CD3 antibody fragment (specifically CD3ε) as the

al., 2021).

A maioria dos BsAbs em estudos pré-clínicos e investigações clínicas usam um fragmento de anticorpo anti-CD3 (especificamente CD3ε) como braço de envolvimento de células T. Como componente do complexo receptor de células T (TCR), o envolvimento de CD3 por um BsAbs medeia a formação de sinapses citolíticas entre células T e células tumorais que se assemelham a células de sinapses imunológicas formadas pela interação do TCR com um peptídeo apresentado por uma molécula do complexo principal de histocompatibilidade classe I ou II (Rader, 2020). Apesar de o conceito ser simples, na prática há numerosos fatores moleculares e celulares que devem ser levados em consideração: a formação eficiente de sinapses citolíticas, que é influenciada pela afinidade e interação de ambos os braços do BsAbs com o epítipo, assim como a densidade e fluidez de seus respectivos alvos em Células T e células tumorais (Clynes & Desjarlais, 2019; Rader, 2020).

Inicialmente, os BsAbs foram gerados pela conjugação química de dois anticorpos monoclonais purificados diferentes ou pela fusão de dois hibridomas, resultando em uma linhagem celular de quadroma produzindo, entre outros, moléculas biespecíficas de IgG (Brinkmann & Kontermann, 2017). Ao longo das últimas duas décadas, a engenharia genética resultou numa gama de formatos de BsAbs recombinantes, com mais de 50 formatos diferentes agora disponíveis. A aplicação de *design* molecular sofisticado e engenharia genética resolveu muitos dos problemas técnicos associados à formação de BsAbs, como estabilidade, solubilidade e outros parâmetros que conferem propriedades ao medicamento. Isso revolucionou o desenvolvimento do BsAbs para aplicações terapêuticas e diagnósticas, permitindo que os pesquisadores ajustem o tamanho, a valência, a flexibilidade, a meia-vida e a biodistribuição do BsAbs para se adequarem ao perfil de produto-alvo desejado (Kontermann & Brinkmann, 2015). Antigamente, três técnicas eram utilizadas para a criação de moléculas biespecíficas: ativador de células T (BiTE), proteínas de redirecionamento de dupla afinidade (DARTs) e tandem *diabodies* (TandAbs) (Wang *et al.*, 2019). Atualmente, os BsAbs são criados por *orthogonal Fab interface*, *DuoBody*, *XmAb*, *CrossMab* e *knobs-into-holes* (KiH) (Fig. 4) (Ordóñez-Reyes *et al.*, 2022).

Os BsAbs foram descritos pela primeira vez por Nisonoff e colaboradores há mais de 60 anos. No entanto, levou mais de 20 anos, juntamente com a introdução da técnica do hibridoma, para estabelecer o primeiro BsAbs monoclonal (Ordóñez-Reyes *et al.*, 2022). Em 1985, Staerze Bevan apresentaram o conceito de usar tais BsAbs para envolver células T citotóxicas para lise de células cancerígenas (Viardot & Bargou, 2018). Entretanto, obstáculos técnicos inicialmente dificultaram o desenvolvimento. Os primeiros BsAbs pareciam moléculas normais de imunoglobulina G (IgG), mas tinham seus dois braços de ligação equipados com especificidades de ligação distintas. Porém, as tecnologias em rápida evolução que permitiram a engenharia, produção e desenvolvimento de derivados de proteínas recombinantes, combinadas com o interesse renovado da indústria farmacêutica, deram início ao campo de pesquisa dos BsAbs. Hoje, muitos formatos diferentes de BsAbs adequados para o desenvolvimento de proteínas terapêuticas estão disponíveis (Ordóñez-Reyes *et al.*, 2022).

T-cell engagement arm. As a component of the T-cell receptor (TCR) complex, CD3 engagement by a BsAbs mediate the formation of cytolytic synapses between T cells and tumor cells that resemble immunological synapse cells formed by the interaction of the TCR with a peptide presented by a major histocompatibility complex class I or II molecule (Rader, 2020). Although the concept is simple, in practice there are numerous molecular and cellular factors that must be taken into consideration: the efficient formation of cytolytic synapses, which is influenced by the affinity and interaction of both arms of the BsAbs with the epitope, as well as the density and fluidity of their respective targets in T cells and tumor cells (Clynes & Desjarlais, 2019; Rader, 2020).

Initially, BsAbs were generated by the chemical conjugation of two different purified monoclonal antibodies or by the fusion of two hybridomas, resulting in a quadroma cell line producing, among others, bispecific IgG molecules (Brinkmann & Kontermann, 2017). Over the past two decades, genetic engineering has resulted in a range of recombinant BsAb formats, with more than 50 different formats now available. The application of sophisticated molecular design and genetic engineering has resolved many of the technical problems associated with the BsAbs formation, such as stability, solubility, and other parameters that impact drug properties. This has revolutionized the BsAbs development for therapeutic and diagnostic applications, allowing researchers to tune the size, valence, flexibility, half-life, and biodistribution of BsAbs to suit the desired target product profile (Kontermann & Brinkmann, 2015). Previously, three techniques were used to create bispecific molecules: T cell activator (BiTE), dual affinity redirection proteins (DARTs) and tandem diabodies (TandAbs) (Wang *et al.*, 2019). Currently, BsAbs are created by orthogonal Fab interface, DuoBody, XmAb, CrossMab and knobs-into-holes (KiH) (Fig. 4) (Ordóñez-Reyes *et al.*, 2022).

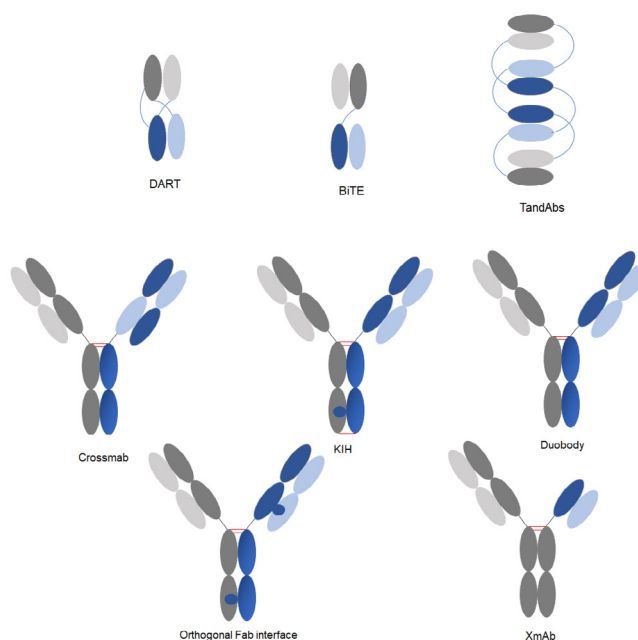
BsAbs were first described by Nisonoff and colleagues more than 60 years ago. However, it took more than 20 years, along with the hybridoma technique introduction, to establish the first monoclonal BsAbs (Ordóñez-Reyes *et al.*, 2022). In 1985, Staerze Bevan presented the concept of using such BsAbs to engage cytotoxic T cells to lyse cancer cells (Viardot & Bargou, 2018). However, technical obstacles initially hampered development. The first BsAbs looked like normal immunoglobulin G (IgG) molecules but had their two binding arms equipped with distinct binding specificities. Nevertheless, rapidly evolving technologies that have enabled the engineering, production, and development of recombinant protein derivatives, combined with renewed interest from the pharmaceutical industry, have ushered in BsAbs research field. Today, many different formats of BsAbs suitable for the therapeutic proteins' development are available (Ordóñez-Reyes *et al.*, 2022).

Despite having been described more than 60 years ago, BsAbs gained clinical relevance after the first approval, in 2014, by the Food and Drug Administration (FDA), of Blinatumomab (Blinicyto®), BsAbs indicated for acute lymphoblastic leukemia treatment (Labrijn *et al.*, 2019). Since then, these molecules have become an attractive option to treat some types of cancer and hematological malignancies, due to their safety and efficacy profile (Viardot & Bargou, 2018). Currently, an

Apesar de terem sido descritos há mais de 60 anos, os BsAbs ganharam relevância clínica após a primeira aprovação, em 2014, pela *Food and Drug Administration* (FDA), do Blinatumomab (Blinicyto[®]), BsAbs com indicação para o tratamento de leucemia linfoblástica aguda (Labrijn *et al.*, 2019). Desde então, essas moléculas tornaram-se uma opção atraente para tratar alguns tipos de câncer e neoplasias hematológicas, em virtude do seu perfil de segurança e eficácia (Viardot & Bargou, 2018). Atualmente, um número importante de BsAbs está sendo estudado em muitos ensaios clínicos, mostrando resultados positivos em um grupo específico de células tumorais e uma resposta a ação antitumoral prolongada.

important number of BsAbs are being studied in many clinical trials, showing positive results on a specific group of tumor cells and a response to prolonged antitumor action.

Some hematological diseases, such as lymphomas, appear to have a better antitumor response with treatment using BsAbs, compared to myeloid neoplasms or solid tumors (Duell *et al.*, 2019). Furthermore, the new clinical trials number evaluating new drugs for BsAbs has been steadily increasing with an annual rate of 20.44%. Of particular importance, we observed a similar number of trials targeting solid tumors compared to those targeting hematologic malignancies. However, more than 93.5% of trials are still in phase I or II (Ordóñez-Reyes *et al.*, 2022).



Figura/Figure 4: Estruturas de BsAbs atualmente aprovados ou em ensaios clínicos (Ordóñez-Reyes *et al.*, 2022)/Structures of BsAbs currently approved or in clinical trials (Ordóñez-Reyes *et al.*, 2022).

Algumas doenças hematológicas, como linfomas, parecem ter uma melhor resposta antitumoral com o tratamento através de BsAbs, em comparação com neoplasias mieloides ou tumores sólidos (Duell *et al.*, 2019). Além disso, o número de novos ensaios clínicos que avaliam novos medicamentos para o BsAbs tem aumentado continuamente com uma taxa anual de 20,44%. De particular importância, observou-se um número semelhante de ensaios direcionados a tumores sólidos em comparação com aqueles direcionados a neoplasias hematológicas. No entanto, mais de 93,5% dos ensaios ainda estão em fase I ou II (Ordóñez-Reyes *et al.*, 2022).

There is increasing evidence on the BsAbs use in hematological malignancies, as most of them fulfill two important characteristics for effective BsAb therapy. The first is that antigens from hematological malignancies are mainly (or only) expressed on malignant cells, leading to a reduction in on-target/off cancer toxicity. The second is that the antigen is strongly associated with the malignant tumor phenotype, leading to a reduction in antigen-loss variants (Yang *et al.*, 2017).

Há evidências crescentes sobre o uso de BsAbs em neoplasias hematológicas, uma vez que a maioria delas cumpre com duas características importantes para uma terapia eficaz de BsAbs. A primeira é que antígenos de neoplasias hematológicas são principalmente (ou apenas) expressos em células malignas, levando a uma redução de *on-target/off* toxicidade do câncer. A segunda é que o antígeno está fortemente associado ao fenótipo de tumor maligno, levando a uma redução das variantes de perda de antígeno (Yang *et al.*, 2017).

According to the previous principle, the BsAbs approach focuses on targeting CD3 on T cells (CD3ε fragment) and an antigen commonly expressed on tumor cells. For B cell malignancies, for example, some BsAbs target CD19 and CD20. CD19 persists throughout the course of B cell development. This overexpressed target allows lysis of malignant cells and prevents attack by normal lymphocytes (Velasquez *et al.*, 2018).

De acordo com o princípio anterior, a abordagem dos

Although considered an advance in hematological cancers' treatment, the immunotherapies used with BsAbs have notable side effects, including cytokine release syndrome. This systemic inflammatory response, which correlates with T cell activation and cytokines high levels, has been documented since the early 1990s following several antibody-based therapies used

BsAbs foca no direcionamento CD3 em células T (fragmento CD3ε) e um antígeno comumente expresso em células tumorais. Para malignidades de células B, por exemplo, alguns BsAbs têm como alvo CD19 e CD20. CD19 persiste todo o curso do desenvolvimento da célula B. Este alvo superexpresso permite a lise de células malignas e evita o ataque dos linfócitos normais (Velasquez *et al.*, 2018).

Embora considerado um avanço no tratamento de câncer hematológicos, o uso de imunoterapias com BsAbs possui efeitos colaterais notáveis, incluindo síndrome de liberação de citocinas. Essa resposta inflamatória sistêmica, que se correlaciona com a ativação de células T e altos níveis de citocinas, foi documentado desde o início da década de 1990, após o uso de várias terapias baseadas em anticorpos (Duell *et al.*, 2019). Outros efeitos colaterais comuns a este tipo de tratamento estão os sintomas de neurotoxicidade que incluem dor de cabeça, tremor, confusão, desorientação e outros mais perigosos como convulsões ou estupor (Ordóñez-Reyes *et al.*, 2022). Além disso, vale ressaltar o alto custo dessa terapia, podendo ser reconhecido este como um fator limitante ao seu acesso, especialmente em países subdesenvolvidos.

3.2 MECANISMO DE AÇÃO DOS BSABS

Os anticorpos são moléculas feitas de diferentes partes estruturais e funcionais. Essas partes são combinadas para criar moléculas com afinidade, especificidade e interações únicas (Goulet & Atkins, 2020). Os BsAbs são projetados para alcançar diferentes funções através múltiplos mecanismos de ação, únicos ou múltiplos: unindo células tumorais e células imunes com citotoxicidade redirecionada, bloqueando dois alvos para inibir o crescimento do tumor, promovendo funções de células imunes ou facilitando a formação de complexos proteicos (Wang *et al.*, 2021).

Os mecanismos de ação são diversos. Primeiro, o processo de ligação de células imunes com células tumorais leva à supressão da capacidade das células malignas de escapar da resposta imune. Em segundo lugar, os BsAbs diminuem a expressão de certas moléculas e a liberação de mediadores de supressão. Além disso, os BsAbs também bloqueiam alvos como LAG-3, TNF-α, PD1, IL-23, CTLA-4, dentre outros e, também, estimulam as células imunes. Esses mecanismos agem sinergicamente (Wang *et al.*, 2021; Ma *et al.*, 2021).

A agência reguladora norte-americana, FDA, agrupou os BsAbs em duas classes principais, com base em seu mecanismo de ação: BsAbs de ponte celular e BsAbs de *crosslinking*-antígeno (moléculas sem ponte celular) (Labrijn *et al.*, 2019). A maioria dos BsAbs de ponte celular são projetados para tratamento de câncer, ligando células imunes às células malignas. Através da ligação sequencial, ou seja, ligando-se primeiro à célula cancerígena devido a uma maior afinidade com antígenos tumorais, os BsAbs de ponte celular podem melhorar a especificidade e a eficácia com efeitos colaterais inespecíficos reduzidos e dosagem mais baixa em comparação com mAbs (Wang *et al.*, 2021).

Em contraste, os BsAbs de *crosslinking*-antígeno têm como alvos dois antígenos ou dois receptores simultaneamente. Seu principal mecanismo de ação é bloqueando sinais de crescimento/sobrevivência celular ou ativação de células

(Duell *et al.*, 2019). Other common side effects to this type of treatment are neurotoxicity symptoms that include headache, tremor, confusion, disorientation, and other more dangerous ones such as convulsions or stupor (Ordóñez-Reyes *et al.*, 2022). Furthermore, it is worth highlighting the high cost of this therapy, which can be recognized as a limiting factor in its access, especially in underdeveloped countries.

3.2 BSAB ACTION MECHANISM

Antibodies are molecules made up of different structural and functional parts. These parts are combined to create molecules with unique affinity, specificity, and interactions (Goulet & Atkins, 2020). BsAbs are designed to achieve different functions through multiple mechanisms of action, single or multiple: bridging tumor cells and immune cells with redirected cytotoxicity, blocking two targets to inhibit tumor growth, promoting immune cell functions, or facilitating the protein complexes formation (Wang *et al.*, 2021).

The mechanisms of action are diverse. First, the immune cells to tumor cells binding process leads to the suppression of the ability of malignant cells to escape the immune response. Second, BsAbs decrease the expression of certain molecules and the suppressive mediator's release. Furthermore, BsAbs also block targets such as LAG-3, TNF-α, PD1, IL-23, CTLA-4, among others, and stimulate immune cells. These mechanisms act synergistically (Wang *et al.*, 2021; Ma *et al.*, 2021).

The North American regulatory agency, FDA, has grouped BsAbs into two main classes, based on their action mechanism: cell-bridging BsAbs and antigen-cross linking BsAbs (molecules without cell bridging) (Labrijn *et al.*, 2019). Most cell bridging BsAbs are designed for cancer treatment by linking immune cells to malignant cells. Through sequential binding, i.e., binding first to the cancer cell due to a higher affinity to tumor antigens, cell bridging BsAbs can improve specificity and efficacy with reduced nonspecific side effects and lower dosage compared to mAbs (Wang *et al.*, 2021).

In contrast, antigen cross linking BsAbs target two antigens or two receptors simultaneously. Its main mechanism of action is by blocking cell growth/survival signals or activation of immune cells. Antigen-cross linking BsAbs basically act like mAbs, except they bind to two different targets (Wang *et al.*, 2021).

3.3 BSABS IN HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES

Table 2 presents the main BsAbs used in hematological malignancies, their indication and the approval year by the aforementioned regulatory bodies. The BsAbs most used in hematological malignancies currently is Blinatumomab (Blinctyo®), with anti-CD19/anti-CD3 action indicated in the B-lineage malignant hematological neoplasm treatment. It was designed to bind transiently to T lymphocytes memory cytotoxic agents and exclude malignant B cells, which uniformly express CD19 (Ordóñez-Reyes *et al.*, 2022). This antibody was produced from two scFv fragments combined into a protein chain. While one of the scFv fragments is bound to the antigen on the tumor surface, the other interacts with the T cell by binding to CD3 (Duell *et al.*, 2019).

Blinatumomab induces a cytolytic synapse formation and

imunes. Os BsAbs de *crosslinking*-antígeno basicamente agem semelhantes aos mAbs, exceto que eles se ligam a dois alvos diferentes (Wang *et al.*, 2021).

3.3 BSABS EM NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

Na tabela 2 foram apresentados os principais BsAbs utilizados em neoplasias hematológicas, a sua indicação e o ano de aprovação pelos órgãos reguladores mencionados. O BsAbs mais utilizado em neoplasias hematológicas, atualmente, é o Blinatumomabe (Blincyto®), com ação anti-CD19/anti-CD3 indicado no tratamento de neoplasias hematológicas malignas de linhagem B. Foi projetado para ligar-se de maneira transitória aos linfócitos T citotóxicos de memória e excluir as células B malignas, que expressam uniformemente CD19 (Ordóñez-Reyes *et al.*, 2022). Este anticorpo foi produzido a partir de dois fragmentos scFv combinados em uma cadeia de proteína. Enquanto um dos fragmentos scFv fica ligado ao antígeno na superfície do tumor, o outro interage com a célula T através da ligação ao CD3 (Duell *et al.*, 2019).

activates T cells without requiring costimulatory molecules. There is a continuous reload of granzymes resulting in a continuous attack on tumor cells without T cell apoptosis. Blinatumomab leads to an expansion of CD8 positive T cells, dominated by cytotoxic CD8+ T effector memory (Viardot & Bargou, 2018).

Even though it is a small molecule, measuring approximately 55 kDa, Blinatumomab is a potent tumor cytotoxic agent, even at low concentrations. However, its half-life is less than 2 hours, so continuous intravenous infusion is required, demanding the patient to be hospitalized to carry out the treatment for several days, over numerous cycles, as recommended in clinical and therapeutic guidelines, illustrating some of the challenges encountered for antibodies free from the Fc portion (Fan *et al.*, 2015; Elgundi *et al.*, 2017).

This new drug story began in 2014 when it was approved for relapsed or refractory B-cell precursor Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in adults. Later in 2016, the FDA approved the use of Blinatumomab

Tabela/Table 2: Principais BsAbs utilizado em neoplasias hematológicas/Main BsAbs used in hematological malignancies.

Nome Comercial/ Trade name	BsAbs	Tecnologia de Produção/ Manufacturing Technology	Alvo/Target	Indicação/ Indication	Ano de Aprovação/Approval Year		
					FDA	EMA	ANVISA
Blincyto®	Blinatumomabe	Ativador de células T (BiTE)	anti-CD19/anti-CD3/ anti-CD19/anti-CD3	Leucemia linfoblástica aguda/Acute lymphoblastic leukemia	2014	2015	2017
Lunsumio®	Mosunetuzumabe	Knobs-into-holes(KiH)	células T CD20/CD3/ CD20/CD3 T cells	Linfoma folicular/ Follicular lymphoma	2022	2022	-
Tecvayli®	Teclistamab	DuoBody	BCMA nas células do mieloma e o CD3 na superfície das células T/BCMA on myeloma cells and CD3 on T cells surface	Mieloma múltiplo/ Multiple myeloma	2022	2022	2023

O Blinatumomabe induz a formação de uma sinapse citolítica e ativa células T sem necessitar de moléculas coestimuladoras. Há uma recarga contínua de granzimas resultando em um ataque contínuo nas células tumorais sem apoptose de células T. O Blinatumomabe leva a uma expansão de células T CD8 positivas, dominadas pela memória efetora T CD8+ citotóxica (Viardot & Bargou, 2018).

Mesmo sendo uma molécula pequena, com aproximadamente 55 kDa, o Blinatumomabe é um potente agente citotóxico tumoral, mesmo em baixas concentrações. No entanto, sua meia-vida é inferior a 2 horas, de modo que a infusão intravenosa contínua é exigida, sendo necessária a internação do paciente para a realização do tratamento por vários dias, ao longo de inúmeros ciclos, conforme preconizado em protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas, ilustrando um pouco dos desafios encontrados para os anticorpos isentos da porção Fc (Fan *et al.*, 2015; Elgundi *et al.*, 2017).

A história deste novo medicamento começou em 2014 quando foi aprovado para leucemia linfoblástica aguda com cromossoma Filadélfia negativo recidivante ou refratário precursora de células B em adultos. Mais tarde, em 2016, a FDA

for pediatric patients with the same diagnosis (Duell *et al.*, 2019). Then, the FDA, in 2018, and the EMA, in 2019, in the European Union, approved its use for adults and children with pre-precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia treatment in first or second complete remission with minimal residual disease. These approvals are milestones that highlighted the therapeutic utility of BsAbs (Gokbuget *et al.*, 2018; Curran & Stock, 2019; Jen *et al.*, 2019).

For acute lymphoblastic leukemia, several phase II trials were carried out with Blinatumomab: for positive minimal residual disease, achieving around 80% molecular remission (Gökbuget *et al.*, 2018); with relapsed or refractory Philadelphia chromosome negative, the complete remission/with partial hematologic recovery/with incomplete hematologic recovery rate was approximately 44% (Topp *et al.*, 2015); with relapsed or refractory Philadelphia chromosome positive response was relatively low (36%) (Martinelli *et al.*, 2017). In the pediatric acute lymphoblastic leukemia study, the complete remission/partial hematologic recovery/incomplete hematologic recovery rate occurred in 56% of patients, whereas it was 33% in patients with bone marrow blasts (Von Stackelberg *et al.*, 2016).

aprovou o uso do Blinatumomabe para pacientes pediátricos com o mesmo diagnóstico (Duell *et al.*, 2019). Em seguida, a FDA, em 2018, e a EMA, em 2019, na União Europeia, aprovaram o seu uso no tratamento de adultos e crianças com leucemia linfoblástica aguda pré-precursora de células B em primeira ou segunda remissão completa com doença residual mínima. Estas aprovações são marcos que destacaram a utilidade terapêutica dos BsAbs (Gokbuget *et al.*, 2018; Curran & Stock, 2019; Jen *et al.*, 2019).

Para leucemia linfoblástica aguda, vários ensaios de fase II foram realizados com o Blinatumomabe: para doença residual mínima positiva, alcançando em torno de 80% de remissão molecular (Gökbuget *et al.*, 2018); com cromossoma Filadélfia negativo recidivante ou refratário, a taxa de remissão completa/com recuperação hematológica parcial/com recuperação hematológica incompleta foi aproximadamente 44% (Topp *et al.*, 2015); com cromossoma Filadélfia positivo recidivante ou refratário, a resposta foi relativamente baixa (36%) (Martinelli *et al.*, 2017). No estudo de leucemia linfoblástica aguda pediátrica, a taxa de remissão completa/com recuperação hematológica parcial/com recuperação hematológica incompleta ocorreu em 56% dos pacientes, considerando que foi de 33% em pacientes com blastos na medula óssea (Von Stackelberg *et al.*, 2016).

No Brasil, em abril de 2017, o uso de Blinatumomabe foi aprovado pela ANVISA no tratamento da leucemia linfoblástica aguda de linhagem B recidivada ou refratária, com cromossomo Philadelphia negativo, em adultos. Em 2018, a ANVISA aprovou a sua utilização para o tratamento dos pacientes que possuem o cromossomo Philadelphia positivo (Anvisa, 2017). Cerca de 25% dos pacientes adultos com leucemia linfoblástica aguda apresentam essa anormalidade genética conhecida como “cromossomo Philadelphia”, que caracteriza uma doença mais agressiva e de pior prognóstico. Esse defeito genético resulta em um gene responsável pela produção de uma proteína que, por sua vez, origina uma enzima com atividade de tirosina-quinase (Martinelli *et al.*, 2017; Soverini *et al.*, 2019). Com essa aprovação, o medicamento pode ser utilizado, portanto, no tratamento da leucemia linfoblástica aguda de linhagem B recidivada ou refratária em adultos, independente do *status* do cromossomo Philadelphia (Martinelli *et al.*, 2021). Já em 2019, o Blinatumomabe passou a ser aprovado para o tratamento da leucemia linfoblástica aguda de células B em adultos com doença residual mínima positiva que já atingiram remissão completa (Anvisa, 2019).

Outro BsAbs que foi desenvolvido para utilizar em neoplasias hematológicas é o Mosunetuzumabe (Lunsumio®) um anticorpo biespecífico anti-células T CD20/CD3. Na União Europeia, ele foi recentemente aprovado condicionalmente para o tratamento de linfoma folicular recidivante ou refratário em adultos que receberam pelo menos duas terapias sistêmicas anteriores (Kang, 2022). Em dezembro de 2022, a FDA aprovou o uso do Mosunetuzumabe no tratamento de pacientes com linfoma folicular após duas linhas prévias de terapia (Lopedote & Shadman, 2023). Embora tenha apresentado resultados promissores e estando aprovado por outras agências reguladoras para o uso do tratamento de linfoma folicular recidivante ou refratário em adultos, no Brasil o Mosunetuzumabe ainda não foi aprovado pela ANVISA.

In Brazil, in April 2017, the Blinatumomab use was approved by ANVISA in the relapsed or refractory B-lineage acute lymphoblastic leukemia treatment, with negative Philadelphia chromosome, in adults. In 2018, ANVISA approved its use for the patients who have the positive Philadelphia chromosome treatment (Anvisa, 2017). Around 25% of adult patients with acute lymphoblastic leukemia have this genetic abnormality known as the “Philadelphia chromosome”, which characterizes a more aggressive disease with a worse prognosis. This genetic defect results in a gene responsible to produce a protein that, in turn, originates from an enzyme with tyrosine kinase activity (Martinelli *et al.*, 2017; Soverini *et al.*, 2019). With this approval, the drug can therefore be used in the relapsed or refractory B-lineage acute lymphoblastic leukemia treatment in adults, regardless of Philadelphia chromosome status (Martinelli *et al.*, 2021). In 2019, Blinatumomab became approved for the B-cell acute lymphoblastic leukemia treatment in adults with positive minimal residual disease who have already achieved complete remission (Anvisa, 2019).

Another BsAb that was developed for use in hematological malignancies is Mosunetuzumab (Lunsumio®), a bispecific anti-CD20/CD3 T cell antibody. In the European Union, it was recently conditionally approved for the relapsed or refractory follicular lymphoma treatment in adults who have received at least two prior systemic therapies (Kang, 2022). In December 2022, the FDA approved the Mosunetuzumab in the patients with follicular lymphoma treatment after two previous lines of therapy (Lopedote & Shadman, 2023). Although it has shown promising results and is approved by other regulatory agencies for the relapsed or refractory follicular lymphoma treatment in adults, Mosunetuzumabe has not yet been approved by ANVISA in Brazil.

Mosunetuzumab is a humanized IgG antibody consisting of two antigen-binding Fab arms, specific for the CD3 and CD20 antigens, both linked to an Fc fragment (Sun *et al.*, 2015). The binding of these targets redirects CD8+ T cells to tumor cells, facilitating their cytotoxic action. Although this approach is similar to the Blinatumomab BsAbs, the latter consists of two single-chain antibodies fused into a single polypeptide chain, without a typical Fc region (Zhu *et al.*, 2016). On the other hand, Mosunetuzumab was generated using a new molecular format, known as knobs-into-holes, allowing the creation of distinct Fab arms without affecting the IgG structure (Lopedote & Shadman, 2023). These differences result in diverse pharmacokinetics, including a longer half-life, which does not require continuous infusion (Ferl *et al.*, 2018). Therefore, Mosunetuzumab is a promising option with a favorable toxic profile, which appears to be effective in patients with aggressive follicular lymphoma and may avoid some classic side effects (Buske, 2022; Lopedote & Shadman, 2023).

The multicenter phase II study of Mosunetuzumab was carried out with 90 patients in 49 centers, in seven countries (Australia, Canada, Germany, South Korea, Spain, United Kingdom and USA). Patients participating in the study had disease that had relapsed or was refractory to two or more prior lines of treatment, including an anti-CD20 therapy and an alkylating agent. Intravenous Mosunetuzumab was administered in 21-day cycles with dosing escalated across cycles. Those patients who showed a complete response

O Mosunetuzumabe é um anticorpo IgG humanizado que consiste em dois braços Fab de ligação ao antígeno, específico tanto para o antígeno CD3 como para o CD20, ambos ligados a um fragmento Fc (Sun *et al.*, 2015). A ligação desses alvos redireciona as células T CD8+ para as células tumorais, facilitando sua ação citotóxica. Embora essa abordagem seja semelhante à do BsAbs Blinatumomabe, o último consiste em dois anticorpos de cadeia única fundidos em uma única cadeia polipeptídica, sem uma região Fc típica (Zhu *et al.*, 2016). Por outro lado, Mosunetuzumabe foi gerado usando um novo formato molecular, conhecido como *knobs-into-holes*, permitindo criar braços Fab distintos sem afetar a estrutura de IgG (Lopedote & Shadman, 2023). Essas diferenças resultam em uma farmacocinética diversa, incluindo uma meia-vida mais longa, o que não requer infusão contínua (Ferl *et al.*, 2018). Por isso, Mosunetuzumabe é uma opção promissora com um perfil tóxico favorável, que parece ser eficaz em pacientes com linfoma folicular agressivo, podendo evitar alguns efeitos colaterais clássicos (Buske, 2022; Lopedote & Shadman, 2023).

O estudo multicêntrico de fase II do Mosunetuzumabe foi realizado com 90 pacientes em 49 centros, em sete países (Austrália, Canadá, Alemanha, Coreia do Sul, Espanha, Reino Unido e EUA). Os pacientes que participaram do estudo tiveram doença recidivante ou refratária a duas ou mais linhas de tratamento anteriores, incluindo uma terapia anti-CD20 e um agente alquilante. Mosunetuzumabe intravenoso foi administrado em ciclos de 21 dias com dosagem intensificada ao longo dos ciclos. Aqueles pacientes que apresentaram uma resposta completa concluíram a terapia após o ciclo 8, enquanto os que apresentaram resposta parcial ou doença estável, continuaram tratamento por até 17 ciclos. De acordo com o estudo, a resposta completa foi registrada em 54 pacientes (Budde *et al.*, 2022). Comparando com o estudo de fase II do Copanlisib, um inibidor enzimático PI3K utilizado no tratamento de linfoma folicular, a taxa de resposta completa observada obtida com o tratamento com o Mosunetuzumabe foi significativamente maior do que a obtida com o controle histórico de Copanlisib (Dreyling *et al.*, 2017; Budde *et al.*, 2022).

Para o tratamento do mieloma múltiplo, o Teclistamab (Tecvyli®) é um BsAbs desenvolvido para reconhecer e se ligar simultaneamente a dois alvos: o antígeno de maturação das células B (BCMA) nas células do mieloma e o CD3 na superfície das células T (células do sistema imunológico). Ao se ligar a essas proteínas-alvo, esse medicamento envolve células cancerígenas e células T, levando à ativação das células T e à lise das células do mieloma, eliminando assim as células do mieloma múltiplo (Usmani *et al.*, 2021; Moreau *et al.*, 2022; Hua *et al.*, 2023). Esse direcionamento ao BCMA é eficaz, pois está superexpresso e ativado no mieloma múltiplo, e é mediada pela secreção de perforina e certas granzimas de células T citotóxicas (Kleber *et al.*, 2021; Girgis *et al.*, 2022). Este processo é inespecífico e não envolve complexo principal de histocompatibilidade classe I em células apresentadoras de antígenos (Kang, 2022).

O estudo de fase I e II do Teclistamab foi realizado com pacientes que tiveram mieloma recidivante ou refratário, após no mínimo três linhas de terapia, sendo um medicamento imunomodulador, um inibidor de proteassoma e um anticorpo anti-CD38. Neste estudo, o Teclistamab teve atividade clínica substancial comparado com as terapias existentes em

after cycle 8 completed therapy, while those who showed a partial response or stable disease continued treatment for up to 17 cycles. According to the study, complete response was recorded in 54 patients (Budde *et al.*, 2022). Comparing with the phase II study of Copanlisib, a PI3K enzyme inhibitor used in the follicular lymphoma treatment, the observed complete response rate obtained with treatment with Mosunetuzumab was significantly higher than that obtained with the Copanlisib historical control (Dreyling *et al.*, 2017; Budde *et al.*, 2022).

For the multiple myeloma treatment, Teclistamab (Tecvidli®) is a BsAb developed to simultaneously recognize and bind to two targets: B cell maturation antigen (BCMA) on myeloma cells and CD3 on the T cells surface (immune system cells). By binding to these target proteins, this drug engages cancer cells and T cells, leading to activation of T cells and lysis of myeloma cells, thereby eliminating multiple myeloma cells (Usmani *et al.*, 2021; Moreau *et al.*, 2022; Hua *et al.*, 2023). This targeting of BCMA is effective because it is overexpressed and activated in multiple myeloma and is mediated by the performance and certain granzymes from cytotoxic T cells secretion (Kleber *et al.*, 2021; Girgis *et al.*, 2022). This process is nonspecific and does not involve major histocompatibility complex class I in antigen-presenting cells (Kang, 2022).

The Teclistamab phase I and II study was carried out with patients who had relapsed or refractory myeloma, after at least three lines of therapy, consisting of an immunomodulatory drug, a proteasome inhibitor and an anti-CD38 antibody. In this study, Teclistamab had substantial clinical activity compared with existing therapies in individuals with relapsed or refractory multiple myeloma. Among 165 patients who were treated with Teclistamab, 77.6% had triple-class refractory disease (median, five prior lines of therapy). With a median follow-up of 14 months, the overall response rate was 63.0%, with 65 patients (39.4%) achieving a complete response or better. A total of 44 patients (26.7%) had no minimal residual disease (Moreau *et al.*, 2022).

On August 24, 2022, the European regulatory agency, EMA, granted conditional authorization for the Teclistamab use in patients diagnosed with multiple myeloma in cases where they stopped responding to an immunomodulatory agent, a proteasome inhibitor, and a monoclonal antibody anti-CD38 (Pillarsetti *et al.*, 2020). Therefore, it was concluded by the EMA that the Teclistamab use benefits were greater than its risks, despite the lack of a comparator, the short duration of patients' follow-up in the main study and the small number of patients involved in this study (Moreau *et al.*, 2022) have limited the assessment of the benefits and risks associated with their use (Kang, 2022; EMA, 2022).

Subsequently, the FDA approved, in the United States of America, on October 25, 2022, the Teclistamab use in the relapsed or refractory multiple myeloma treatment in adults who have received at least four prior lines of therapy (including a proteasome inhibitor, an immunomodulator and an anti-CD38 monoclonal antibody) (Kang, 2022; FDA, 2022). In this sense, on March 23, 2023, ANVISA approved the Teclistamab use, in Brazil, for the relapsed or refractory multiple myeloma treatment, in patients who have received at least three previous therapies, including a proteasome inhibitor, an immunomodulator and

indivíduos com mieloma múltiplo refratário ou recidivado. Entre 165 pacientes que foram tratados com Teclistamab, 77,6% apresentaram doença refratária de classe tripla (mediana, cinco linhas de terapia anteriores). Com um acompanhamento médio de 14 meses, a taxa de resposta geral foi de 63,0%, com 65 pacientes (39,4%) foi obtida uma resposta completa ou melhor. Um total de 44 pacientes (26,7%) não apresentaram doença residual mínima (Moreau *et al.*, 2022).

Em 24 de agosto de 2022, a agência reguladora europeia, EMA, concedeu uma autorização condicional para o uso de Teclistamab em pacientes diagnosticados com mieloma múltiplo nos casos em que estes paravam de responder a um agente imunomodulador, um inibidor do proteassoma e um anticorpo monoclonal anti-CD38 (Pillariseti *et al.*, 2020). Desse modo, foi concluído pela EMA que os benefícios do uso de Teclistamab foram superiores aos seus riscos, embora a falta de um comparador, a curta duração do seguimento dos doentes no estudo principal e o pequeno número de pacientes envolvidos neste estudo (Moreau *et al.*, 2022) tenham limitado a avaliação dos benefícios e dos riscos associados à sua utilização (Kang, 2022; EMA, 2022).

Posteriormente, a FDA aprovou, nos Estados Unidos da América, em 25 de outubro de 2022 o uso de Teclistamab no tratamento do mieloma múltiplo recidivado ou refratário em adultos que receberam pelo menos quatro linhas anteriores de terapia (incluindo um inibidor de proteassoma, um agente imunomodulador e um anticorpo monoclonal anti-CD38) (Kang, 2022; FDA, 2022). Nesse sentido, no dia 23 de março de 2023, a ANVISA aprovou o uso do Teclistamab, no Brasil, para o tratamento de mieloma múltiplo recidivado ou refratário, em pacientes que receberam pelo menos três terapias anteriores, incluindo um inibidor de proteassoma, um agente imunomodulador e um anticorpo monoclonal anti-CD38. Este tornou-se o primeiro anticorpo biespecífico aprovado no Brasil para o tratamento do mieloma múltiplo (ANVISA, 2023).

4. CONCLUSÕES

Os BsAbs podem redirecionar as células do sistema imune, estimulando e integrando um novo tipo de resposta terapêutica, demonstrando ser uma alternativa inovadora em imunoterapia e uma opção de vanguarda que combina a engenharia da biologia molecular e a atividade biológica do sistema imunológico. Recrutar o sistema imunológico na luta contra o câncer tem grande potencial, com sucesso já observado no tratamento de neoplasias hematológicas. Os BsAbs representam uma visão mais individual e um tratamento específico para pacientes com câncer, proporcionando um ataque “personalizado” as células de tumores malignos, superando algumas das limitações de abordagens dos mAb convencionais, e anunciando o futuro do tratamento com terapias cada vez mais sofisticadas, seguras e específicas.

As aprovações pelos órgãos reguladores internacionais apontam para a importância que os BsAbs vêm adquirindo, especialmente para pacientes com opções de tratamento limitadas e resultados ruins com regimes de quimioterapia disponíveis. O uso da imunoterapia com BsAbs tem-se mostrado uma alternativa importante e promissora para o tratamento do câncer, especialmente em neoplasias hematológicas.

an anti-CD38 monoclonal antibody. This became the first bispecific antibody approved in Brazil for the multiple myeloma treatment (ANVISA, 2023).

4. CONCLUSIONS

BsAbs can redirect immune system cells, stimulating and integrating a new type of therapeutic response, proving to be an innovative alternative in immunotherapy and a cutting-edge option that combines molecular biology engineering and the immune system biological activity. Recruiting the immune system in the combat against cancer has great potential, with success already seen in the hematological malignancies treatment. BsAbs represent a more individual vision and specific treatment for cancer patients, providing a “personalized” attack on malignant tumor cells, overcoming some the conventional mAb approaches limitations, and heralding the treatment future with increasingly sophisticated therapies, safe and specific.

Approvals from international regulatory agencies point to the importance that BsAbs are acquiring, especially for patients with limited treatment options and poor outcomes with available chemotherapy regimens. The use of immunotherapy with BsAbs has been indicated as an important and promising alternative for the cancer treatment, especially in hematological malignancies.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that there are no conflicts of interest.

AUTHORS´ CONTRIBUTIONS

Conceptualization, D.O.D. and C.A.Y.W.; methodology, D.O.D.; validation, C.A.Y.W.; investigation, D.O.D.; data curation, D.O.D.; writing - preparation of the original draft, D.O.D. and C.A.Y.W.; writing - Review and editing, C.A.Y.W.; supervision, C.A.Y.W.; project coordination, C.A.Y.W.; the authors read and agreed to the published version of the manuscript.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesse.

CONTRIBUIÇÕES AUTORAIS

Conceptualização, D.O.D. e C.A.Y.W.; metodologia, D.O.D.; validação, C.A.Y.W.; investigação, D.O.D.; curadoria de dados, D.O.D.; redação - preparação do draft original, D.O.D. e C.A.Y.W.; redação - revisão e edição, C.A.Y.W.; supervisão, C.A.Y.W.; coordenação do projeto, C.A.Y.W.; os autores leram e concordaram com a versão publicada do manuscrito.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS/REFERENCES

- Alibakhshi A, Kahaki FA, Ahangarzadeh S, Yaghoobi H, Yarian F, Arezumand R, Ranjbari J, Mokhtarzadeh A and Guardia M. Targeted cancer therapy through antibody fragments-decorated nanomedicines. *J. Control. Release* **268**:323–334, 2017.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=5312732&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=keytruda-e-blincyto-tem-novas-indicacoes-aprovadas&redirect=http%3A%2F%2Fantigo.anvisa.gov.br%2Fresultado-de-busca%3Fp_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-1%26p_p_col_count%3D1%26p_p_groupId%3D0%26p_p_keywords%3DBlincyto%26p_p_cur%3D1%26p_p_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch%26p_p_format%3D%26p_p_formDate%3D1441824476958&inheritRedirect=true, consultado em 02-05-2023, 2019.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=3374008&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=medicamentos-para-cancer-e-hemorragias-aprovados&redirect=http%3A%2F%2Fantigo.anvisa.gov.br%2Fresultado-de-busca%3Fp_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-1%26p_p_col_count%3D1%26p_p_groupId%3D0%26p_p_keywords%3DBlincyto%26p_p_cur%3D1%26p_p_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch%26p_p_format%3D%26p_p_formDate%3D1441824476958&inheritRedirect=true, consultado em 02-05-2023, 2017.
- Brinkmann U, Kontermann RE. The making of bispecific antibodies. *mAbs* **9**:182–212, 2017.
- Budde LE, Sehn LH, Matasar M, Schuster SJ, Assouline S, Giri P, Kuruvilla J, Canales M, Dietrich S, Fay K, Ku M, Nastoupil L, Cheah CY, Wei MC, Yin S, Li CC, Huang H, Kwan A, Penuel E, Bartlett NL. Safety and efficacy of Mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *The Lancet Oncology*, **23**:1055–1065, 2022.
- Buske C. Mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. *The Lancet Oncology* **23**:967-969, 2022.
- Clynes RA, Desjarlais JR. Redirected T Cell Cytotoxicity in Cancer Therapy. *Annual Review of Medicine* **70**:437-450, 2019.
- Coutinho, JPAF. Anticorpos Bi-específicos em Oncologia. Monografia Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, 2009.
- Curran E, Stock W. Taking a "BiTE out of ALL": blinatumomab approval for MRD-positive ALL. *Blood* **133**:1715-1719, 2019.
- Diário Oficial da União (DOU) – Imprensa Nacional. RESOLUÇÃO-RE Nº 952, DE 23 DE MARÇO DE 2023. Disponível em <https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/servlet/INPDFViewer?jornal=515&pagina=109&data=27/03/2023&captchafield=firstAccess>, consultado em 02-05-2023, 2017.
- Dreyling M, Santoro A, Mollica L, Leppä S, Follows GA, Lenz G, Kim S, Nagler A, Panayiotidis P, Demeter J, Muhić, Özcan M, Kosinova M, Bouabdallah K, Morschhauser F, Stevens DA, Trevarthen D, Giurescu M, Cupit L, Liu L and Zinzani PL. Phosphatidylinositol 3-Kinase Inhibition by Copanlisib in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol* **35**: 3898–3905, 2017.
- Duell J, Lammers PE, Djuretic I, Chunyk AG, Alekar S, Jacobs I, Gill S. Bispecific Antibodies in the Treatment of Hematologic Malignancies. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* **106**:781-791, 2019.
- Elgundi Z, Reslan M, Cruz, E, Sifnriotis V, Kayser V. The state-of-play and future of antibody therapeutics. *Advanced Drug Delivery reviews* **122**:2-19, 2017.
- European Medicines Agency (EMA). Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecavayli>, consultado em 15-05-2023, 2023.
- Fan G, Wang Z, Hao M and Li J. Biespecific antibodies and their applications. *Journal of Hematology & Oncology* **8**:130, 2015.
- Ferl GZ, Reyes A, Sun LL, Cheu M, Oldendorp A, Ramanujan S, Stefanich EG. A Preclinical Population Pharmacokinetic Model for Anti-CD20/CD3 T-Cell-Dependent Bispecific Antibodies. *Clinical and Translational Science* **11**:296–304, 2018.
- Food and Drug Administration (FDA). Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-teclistamab-cqyv-relapsed-or-refractory-multiple-myeloma>, consultado em 15-05-2023, 2022.
- Girgis S, Lin SXW, Pillarisetti K, Banerjee A, Stephenson T, Ma X, Shetty S, Yang TY, Hilder BW, Jiao Q, Hanna B, Adams HC, Sun YN, Sharma A, Smit J, Infante JR, Goldberg JD, Elsayed Y. Translational Modeling Predicts Efficacious Therapeutic Dosing Range of Teclistamab for Multiple Myeloma. *Targeted Oncology* **17**:433–439, 2022.
- Gökbuget N, Dombret H, Bonifacio M, Reichle A, Graux C, Faul C, Diedrich H, Topp MS, Brüggemann M, Horst HA, Havelange V, Stieglmaier J, Wessels H, Haddad V, Benjamin, JE, Zugmaier G, Nagorsen D, Bargou RC. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* **131**:1522–1531, 2018.
- Goulet, DR, Atkins WM. Considerations for the Design of Antibody-Based Therapeutics. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **109**:74-103, 2020.
- Hasanzadeh M, Tagi S, Solhi E, Mokhtarzadeh A, Shadjou N, Eftekhari A, Mahboob S. An innovative immunosensor for ultrasensitive detection of breast cancer specific carbohydrate (CA 15-3) in unprocessed human plasma and MCF-7 breast cancer cell lysates using gold nanoparticle electrochemically assembled onto thiolated graphene quantum dots. *Int. J. Biol. Macromol* **114**:1008–1017, 2018.

- Hosseini SS, Khalili S, Baradaran B, Bidar N, Shahbazi M, Mosafer J, Hashemzadei M, Mokhtarzadeh A and Hamblin M. R. Bispecific monoclonal antibodies for targeted immunotherapy of solid tumors: Recent advances and clinical trials. *International Journal of Biological Macromolecules* **167**:1030-1047, 2021.
- Hua G, Scanlan R, Straining R, Carlson DS. Teclistamab-cqyv: The First Bispecific T-Cell Engager Antibody for the Treatment of Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Journal of the Advanced Practitioner in Oncology* **14**:163–171, 2023.
- International Agency for Research on Cancer. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/home>, consultado em 29-01-2024, 2024.
- Jen EY, Xu Q, Schetter A, Przepiorka D, Shen YL, Roscoe D, Sridhara R, Deisseroth A, Philip R, Farrell AT, Pazdur R. FDA approval: blinatumomab for patients with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in morphologic remission with minimal residual disease. *Clin Cancer Res* **25**:473-477, 2019.
- Kang C. Mosunetuzumab: First Approval. *Drugs* **82**:1229-1234, 2022.
- Kang C. Teclistamab: First Approval. *Drugs* **82**:1613–1619, 2022.
- Kantarjian H, Stein A, Gökbüget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera JM, Wei A, Dombret H, Foà R, Bassan R, Arslan Ö, Sanz MA, Bergeron J, Demirkan F, Lech-Maranda E, Rambaldi A, Thomas X, Horst HA, Brüggemann M, Topp MS. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine* **376**:836–847, 2017.
- Kleber M, Ntanasis-Stathopoulos I, Terpos E. Bcma in multiple myeloma - a promising key to therapy. *In Journal of Clinical Medicine* **10**:4088, 2021.
- Kontermann RE, Brinkmann U. Bispecific antibodies. *Drug Discovery Today* **20**:838-847, 2015.
- Labrijn AF, Janmaat ML, Reichert JM and Parren PWHI. Bispecific antibodies: a mechanistic review of the pipeline. *Nature Reviews Drug Discovery*, **18**: 585–608, 2019
- Lanier OL, Pérez-Herrero E, Andrea APD, Bahrami K, Lee E, Ward DM, Ayala-Suárez N, Rodríguez-Méndez SM, Peppas NA. Immunotherapy approaches for hematological cancers. *iScience* **25**:105326, 2022.
- Longhitano AP, Slavin MA, Harrison SJ, Teh BW. Bispecific antibody therapy, its use and risks for infection: Bridging the knowledge gap. *Blood Reviews* **49**:100810, 2021.
- Lopedote P, Shadman M. Targeted Treatment of Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma: Focus on the Therapeutic Potential of Mosunetuzumab. *Cancer Management and Research* **15**:257–264, 2023.
- Ma J, Mo Y, Tang M, Shen J, Qi Y, Zhao W, Huang Y, Xu Y, Qian C. Bispecific Antibodies: From Research to Clinical Application. *Frontiers in Immunology* **12**:626616, 2021.
- Macedo, MJPB. Estratégias e inovações aplicadas ao desenvolvimento de anticorpos monoclonais. Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, 2018.
- Martinelli G, Boissel N, Chevallier P, Ottmann O, Gökbüget N, Topp MS, Fielding AK, Rambaldi A, Ritchie, EK, Papayannidis C, Sterling LR, Benjamin J, Stein, A. Complete Hematologic and Molecular Response in Adult Patients With Relapsed/Refractory Philadelphia Chromosome-Positive B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Following Treatment With Blinatumomab: Results From a Phase II, Single-Arm, Multicenter Study. *J Clin Oncol* **35**:1795–1802, 2017.
- Martinelli G, Boissel N, Chevallier P, Ottmann O, Gökbüget N, Rambaldi A, Ritchie EK, Papayannidis C, Tuglus CA, Morris JD and Stein A. Long-term follow-up of blinatumomab in patients with relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: Final analysis of ALCANTARA study. *European Journal of Cancer* **146**:107–114, 2021.
- Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, Nooka AK, Martin T, Rosinol L, Chari A, Karlin L, Benboubker L, Mateos MV, Bahlis N, Popat R, Besemer B, Martínez-López J, Sidana S, Delforge M, Usmani, SZ. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine* **387**:495–505, 2022.
- Ordóñez-Reyes C, García-Robledo JE, Chamorro DF, Mosquera A, Sussmann L, Ruiz-Patiño A, Arrieta O, Zatarain-Barrón L, Rojas L, Russo A, Miguel-Perez D, Rolfo C, Cardona AF. Bispecific Antibodies in Cancer Immunotherapy: A Novel Response to an Old Question. *Pharmaceutics* **14**:1243, 2022.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *British Medical Journal* **372**:n71, 2021.
- Pillarsetti K, Powers G, Luistro L, Babich A, Baldwin E, Li Y, Zhang X, Mendonça M, Majewski N, Nanjunda R, Chin D, Packman K, Elsayed Y, Attar R, Gaudet F. Teclistamab is an active T cell-redirecting bispecific antibody against B-cell maturation antigen for multiple myeloma. *Blood Advances* **4**:4538–4549, 2020.
- Rader C. Bispecific antibodies in cancer immunotherapy. *Current Opinion in Biotechnology* **65**:9–16, 2020.
- Shimada A. Hematological malignancies and molecular targeting therapy. *European Journal of Pharmacology* **862**:172641, 2019.
- Soverini S, Bassan R, Lion T. Treatment and monitoring of Philadelphia chromosome-positive leukemia patients: Recent advances and remaining challenges. *Journal of Hematology and Oncology* **12**:39, 2019.
- Sun LL, Ellerman D, Mathieu M, Hristopoulos M, Chen X, Li Y, Yan X, Clark R, Reyes A, Stefanich E, Mai E, Young J, Johnson C, Huseni M, Wang X, Chen Y, Wang P, Wang H, Dybdal N, Chu YW, Ciorazzi N, Scheer JM, Junttila T, Totpal K, Dennis MS, Ebens AJ. Anti-CD20/CD3 T cell-dependent bispecific antibody for the treatment of B cell malignancies. *Sci Transl Med* **7**:287ra70, 2015.
- Suurs FV, Hooge MNL, Vries EGE, Groot DJA. A review of bispecific antibodies and antibody constructs in oncology and clinical challenges. *Pharmacology & Therapeutics* **201**:103–119, 2019.
- Tiller KE and Tessier PM. Advances in Antibody Design. *Annual Review of Biomedical Engineering* **17**:191-216, 2015.
- Topp MS, Gökbüget N, Stein AS, Zugmaier G, O'Brien S, Bargou RC, Dombret H, Fielding AK, Heffner L, Larson RA, Neumann S, Foà R, Litzow M, Ribera JM, Rambaldi A, Schiller G, Brüggemann M, Horst H A, Holland C, Kantarjian HM. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: A multicentre, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology* **16**:57–66, 2015.
- Usmani SZ, Garfall AL, van de Donk NWCJ, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, Rosinol L, Chari A, Bhutani M, Karlin L, Benboubker L, Pei L, Verona R, Girgis S, Stephenson T, Elsayed Y, Infante J, Goldberg JD, Banerjee A and Krishnan A. Teclistamab, a B-cell maturation antigen × CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MajesTEC-1): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 study. *The Lancet*, **398**: 665–674, 2021
- Velasquez, MP, Bonifant CL, Gottschalk S. Redirecting T cells to hematological malignancies with bispecific antibodies. *Blood* **131**:30–38, 2018.

- Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, Handgretinger R, Trippett TM, Rizzari C, Bader P, O'Brien MM, Brethon B, Bhojwani D, Schlegel PG, Borkhardt A, Rheingold SR, Cooper T M, Zwaan CM, Barnette P, Messina C, Michel , Dubois, SG, Gore L. Phase I/Phase II study of blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology* **34**:4381–4389, 2016.
- Viardot A, Bargou R. Bispecific antibodies in haematological malignancies. *Cancer Treatment Reviews* **65**:87-95, 2018.
- Wang Q, Chen Y, Park J, Liu X, Hu Y, Wang T, Mcfarland K, Betenbaugh MLJ. Design and Production of Bispecific Antibodies. *Antibodies* **8**:43, 2019.
- Wang S, Chen K, Lei Q, Ma P, Yuan AQ, Zhao Y, Jiang Y, Fang H, Xing S, Fang Y, Jiang N, Miao H, Zhang M, Sun S, Yu Z, Tao W, Zhu Q, Nie Y, Li N. The state of the art of bispecific antibodies for treating human malignancies. *EMBO Molecular Medicine* **13**:9, 2021.
- Xu Y, Lee J, Tran C, Heibeck TH, Wang WD, Yang J, Stafford RL, Steiner AR, Sato AK, Hallam TJ, G. Production of bispecific antibodies in "knobsinto-holes" using a cell-free expression system. *mAbs* **7**:231-242, 2015.
- Yang F, Wen W, Qin W. Bispecific Antibodies as a Development Platform for New Concepts and Treatment Strategies. *International Journal of Molecular Sciences* **18**:48, 2017.
- Zhu M, Wu B, Brandl C, Johnson J, Wolf A, Chow A, Doshi S. Blinatumomab, a Bispecific T-cell Engager (BiTE®) for CD-19 Targeted Cancer Immunotherapy: Clinical Pharmacology and Its Implications. *Clinical Pharmacokinetics* **55**:1271–1288, 2016.

Imagética motora na reabilitação do membro superior pós AVC: uma revisão narrativa

Motor imagery in upper limb post-stroke rehabilitation: a narrative review

Alexandra Guimarães¹ , Hugo Santos² , Ana Isabel Vieira² , Maria Vânia Silva Nunes³ 

¹Serviço de Medicina Física e Reabilitação, Hospital de São José, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

²Departamento de Fisioterapia Escola Superior de Saúde do Alcoitão, Lisboa, Portugal

³Universidade Católica Portuguesa, Faculdade de Ciências da Saúde e de Enfermagem, Centro de Investigação Interdisciplinar em Saúde (CIIS), Portugal

*Autor correspondente/Corresponding author: guimaraesrxana@gmail.com

Recebido/Received: 28-04-2023; Revisto/Revised: 14-12-2023; Aceite/Accepted: 04-03-2024

Resumo

Introdução: Tendo em conta que o cérebro é um órgão altamente complexo e organizado, a gravidade e o comprometimento dos défices causados por um Acidente Vascular Cerebral (AVC), dependem em grande parte da sua extensão e localização. Estes défices são o resultado da perda de circuitos neuronais ligados às funções sensoriais, motoras e cognitivas. Vários estudos clínicos indicam que o treino mental através da imagética motora (IM) parece ser eficaz quando associado à neuroreabilitação, na recuperação da função do membro superior. **Objetivo:** Explorar os aspetos teóricos inerentes à utilização da IM na reabilitação do membro superior pós AVC, através de uma revisão narrativa. **Métodos:** Pesquisa nas fontes bibliográficas através das bases de dados PubMed, EBSCOhost, CINAHL, Scopus, Web of Science e PEDro, tendo sido realizada a última pesquisa a 30 de maio de 2023. **Resultados:** Foram selecionados para revisão artigos RCT e revisões sistemáticas, que abordassem os efeitos da IM na função do membro superior. **Conclusão:** Os artigos analisados nesta revisão apontam para uma relação positiva entre os efeitos da IM e a recuperação do membro superior pós AVC, nomeadamente, quando esta técnica é combinada com a Terapia Ocupacional e a Fisioterapia, reforçando a importância de considerar a introdução do treino mental com IM nos programas de reabilitação.

Palavras-chave: Acidente Vascular Cerebral, treino mental, imagética motora, membro superior, reabilitação motora.

Abstract

Introduction: Considering that the brain is a highly complex and organized organ, the severity and impairment of deficits caused by a Stroke largely depend on their extent and location. These deficits are the result of the loss of neural circuits linked to sensory, motor, and cognitive functions. Various clinical studies indicate that mental training through motor imagery (MI) appears to be effective when associated with neurorehabilitation, in the recovery of upper limb function. **Objective:** To explore the theoretical aspects of using MI in upper limb rehabilitation post-stroke, through a narrative review. **Methods:** Research was conducted in bibliographic sources through the databases PubMed, EBSCOhost, CINAHL, Scopus, Web of Science, and PEDro, with the last search carried out on 30th May 2023. **Results:** RCT articles and systematic reviews that addressed the effects of MI on upper limb function were selected for review. **Conclusion:** The articles analysed in this review point to a positive relationship between the effects of MI and the recovery of upper limb post-stroke, particularly when this technique is combined with Occupational Therapy and Physiotherapy, reinforcing the importance of considering the introduction of mental training with MI in rehabilitation programs.

Keywords: Stroke, mental training, motor imagery, upper limb, motor rehabilitation.

1. INTRODUÇÃO

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é considerado um dos maiores problemas de saúde pública pelo impacto que tem na pessoa e na sociedade, sendo a segunda maior causa de morte a nível mundial (Saini et al., 2021).

O AVC é caracterizado por uma perda da função cerebral,

1. INTRODUCTION

Stroke is considered one of the major public health issues due to its impact on individuals and society, being the second leading cause of death worldwide (Saini et al., 2021).

A stroke is characterized by a sudden or rapidly developing loss of brain function, focal or global, with no other cause than vascular. Given that the brain is a highly complex and organized organ, the severity and impairment of deficits caused by a stroke largely depend on their extent and location.

súbita ou de desenvolvimento rápido, focal ou global, sem qualquer outra causa além da vascular. Tendo em conta que o cérebro é um órgão altamente complexo e organizado, a gravidade e o comprometimento dos défices causados por um AVC, depende em grande parte da sua extensão e localização. Fisiologicamente, estes défices são o resultado da perda de circuitos e conexões neuronais ligados às funções sensoriais, motoras e cognitivas (Renton et al., 2017).

Em termos motores as sequelas causadas pelo AVC são geralmente a hemiparesia ou a hemiplegia, com grande impacto na mobilidade global e na função do membro superior, especialmente na função da mão, sendo esta, uma das consequências mais incapacitantes (Raghavan et al., 2015). Segundo Blomgren et al., (2019), a autonomia no desempenho das atividades da vida diária (AVD) pode ser condicionada pelas disfunções cognitivas, motoras, sensitivas e emocionais. Ao mesmo tempo, a incapacidade de utilizar o membro superior nas AVD pode levar à perda de independência nas suas ocupações significativas (como por exemplo, trabalho, condução, cuidados pessoais) podendo ainda contribuir para a sua institucionalização (Winstein et al., 2016).

As AVD devem ser realizadas para que o sobrevivente de AVC se mantenha integrado na sua comunidade. O que sabemos atualmente é que os sobreviventes de um AVC apresentam níveis reduzidos de participação nas suas atividades do dia a dia, diminuindo o seu envolvimento ao longo dos anos, (Wongergem et al., 2017). Assim, melhorar a função do membro superior é um dos principais objetivos durante o processo de reabilitação (Fernández-Gómez et al., 2018), pois a capacidade para alcançar e manipular objetos, está na base das nossas interações diárias com o ambiente (Turella et al., 2014).

A neuroreabilitação tem como objetivo principal desenvolver intervenções baseadas na evidência, através de estudos sobre a aprendizagem e a adaptação, bem como, mostrar os seus efeitos, no que diz respeito à plasticidade cerebral e à recuperação funcional, dependente da experiência ou da prática de exercícios específicos (Maier et al., 2019). A Terapia Ocupacional (TO) e a Fisioterapia (FT), intervêm em diversos contextos de saúde, nomeadamente na área da neuroreabilitação com sobreviventes de AVC. Neste contexto, têm como objetivos, melhorar as funções cognitivas e motoras, o envolvimento e a participação nas AVD, assim como, facilitar a recuperação do indivíduo, reduzindo ou prevenindo défices nas funções motoras (de Jong et al., 2018).

O treino mental através da imagética motora (IM), amplamente estudado e aplicado em áreas como o desporto e a psicologia, trouxe uma nova visão aos limites da neuroreabilitação e à prática clínica destas profissões (Plakoutsis et al., 2022). O conceito de treino mental através da IM engloba a melhoria de competências motoras através de práticas mentais, sem a necessidade de realizar a ação fisicamente. O termo IM (em inglês Motor Imagery) é desde há alguns anos utilizado para abordar especificamente o treino mental de movimentos do corpo (Schuster et al., 2011).

Uma das características fundamentais desta abordagem, é a possibilidade de criar e treinar representações mentais de uma ação sem a necessidade de executar o movimento. Neste sentido, a literatura sugere que a IM partilha redes neuronais

Physiologically, these deficits result from the loss of circuits and neural connections linked to sensory, motor, and cognitive functions (Renton et al., 2017).

In motor terms, the sequelae caused by stroke are generally hemiparesis or hemiplegia, with a significant impact on overall mobility and upper limb function, especially hand function, which is one of the most disabling consequences (Raghavan et al., 2015). According to Blomgren et al., (2019), autonomy in performing daily living activities (DLAs) may be conditioned by cognitive, motor, sensory, and emotional dysfunctions. At the same time, the inability to use the upper limb in DLAs can lead to a loss of independence in their significant occupations (such as work, driving, personal care) and may even contribute to their institutionalization (Winstein et al., 2016).

DLAs must be performed so that stroke survivors remain integrated into their community. What we currently know is that stroke survivors show reduced levels of participation in their day-to-day activities, decreasing their involvement over the years (Wongergem et al., 2017). Therefore, improving upper limb function is one of the main objectives during the rehabilitation process (Fernández-Gómez et al., 2018), as the ability to reach and manipulate objects is at the core of our daily interactions with the environment (Turella et al., 2014).

The main goal of neurorehabilitation is to develop evidence-based interventions through studies on learning and adaptation, as well as to demonstrate their effects in terms of brain plasticity and functional recovery, dependent on the experience or practice of specific exercises (Maier et al., 2019). Occupational Therapy (OT) and Physiotherapy (PT), intervene in various health contexts, particularly in neurorehabilitation with stroke survivors. In this context, their objectives include improving motor functions, engagement, and participation in DLAs of individuals, as well as facilitating the individual's recovery, reducing, or preventing deficits in motor functions (de Jong et al., 2018).

Mental training through Motor Imagery (MI), widely studied and applied in areas such as sport and psychology, has brought a new perspective to the limits of neurorehabilitation and to the clinical practice of these professions (Plakoutsis et al., 2022). The concept of mental training through MI encompasses the improvement of motor skills through mental practices, without the need to physically perform the action. The term MI has been used in recent years to specifically address the mental training of body movements (Schuster et al., 2011).

One of the key features of this approach is the ability to create and train mental representations of an action without the need to execute the movement. In this sense, the literature suggests that MI shares common neural networks with motor execution and, in turn, promotes the activation of neural patterns involved in the control, planning, and programming of movement (Henschke et al., 2023).

Additionally, this approach is related to the concept of "mirror neurons," which play a fundamental role in the understanding of motor actions and empathy. Mirror neurons are a type of neuron present in motor circuits, activated not only when we perform an action but also when we observe someone else performing the same action, and even when we imagine that motor action. This ability to map others' actions

comuns à execução motora e, por sua vez, promove a ativação de padrões neuronais envolvidos no controlo, planeamento e programação do movimento (Henschke et al., 2023).

Adicionalmente, esta abordagem está relacionada com o conceito de "neurónios espelho", que desempenham um papel fundamental na compreensão das ações motoras e da empatia. Os neurónios espelho são um tipo de neurónio, que estão presentes nos circuitos motores, que se ativam tanto quando realizamos uma ação como quando observamos alguém a executar a mesma ação, e até mesmo quando imaginamos essa ação motora. Esta capacidade de mapear as ações dos outros no nosso próprio sistema neuronal tem implicações profundas na compreensão da IM e das suas bases neurais (Bonini, et al., 2022).

Vários estudos indicam-nos que esta técnica parece ser mais eficaz quando associada às terapias de reabilitação comuns, como a TO e a FT (Villa-Berges et al., 2023). A sua aplicação exige menos esforço por parte da pessoa e aumenta a sua motivação para o envolvimento nas tarefas terapêuticas subsequentes (Carrasco et al., 2016). O objetivo deste tipo de intervenção parece ser a maximização da concentração e da motivação da pessoa sem condicionantes quanto ao tempo, equipamento e défices motores.

A realização desta revisão narrativa surge em resposta ao crescente interesse no campo da IM e à importância da sua aplicação no contexto da neuroreabilitação. Como vimos, a IM, processo que envolve a simulação mental de ações motoras, tem ganhado destaque como uma abordagem promissora para melhorar o desempenho motor em indivíduos que enfrentam condições neurológicas, como o AVC.

O contexto atual dos avanços tecnológicos e científicos tornou evidente que a IM pode desempenhar um papel significativo na recuperação funcional desses indivíduos. No entanto, apesar da crescente popularidade desta abordagem, é fundamental entender as bases teóricas e os mecanismos subjacentes à sua eficácia, a fim de otimizar a sua aplicação e desenvolver intervenções mais precisas e eficientes.

A revisão narrativa que apresentamos neste artigo desempenha um papel relevante ao consolidar as evidências científicas disponíveis sobre a IM no contexto de AVC. Ao reunir e sintetizar estudos relevantes, esta revisão procura identificar as tendências, lacunas e desafios na investigação existente. Além disso, pretende destacar os avanços mais recentes, bem como, oferecer uma visão global sobre como a IM pode ser integrada de forma eficaz nos programas de reabilitação e nas estratégias de intervenção clínica.

A relevância desta revisão narrativa também reside na sua capacidade de facilitar a compreensão do tema. Em muitos casos, os artigos existentes sobre o assunto podem ser excessivamente complexos e dispersos. Através da análise e síntese cuidadosa da literatura, esta revisão tem o propósito de apresentar o conhecimento de forma mais acessível, tornando mais fácil para os investigadores e os clínicos entenderem as implicações da IM na reabilitação neuromotora, em especial do membro superior. Ao unir informações fragmentadas e clarificar conceitos complexos, procura ser uma fonte centralizada de conhecimento que ajuda a esclarecer este tema para todos os interessados.

onto our own neural system has profound implications for understanding MI and its neural bases (Bonini, et al., 2022).

Various studies indicate that this technique seems to be more effective when combined with common rehabilitation therapies, such as OT and PT (Villa-Berges et al., 2023). Its application requires less effort on the part of the individual and increases their motivation for engagement in subsequent therapeutic tasks (Carrasco et al., 2016). The aim of this type of intervention appears to be the maximization of the individual's concentration and motivation without constraints on time, equipment, and motor deficits.

The undertaking of this narrative review arises in response to the growing importance and interest in the field of MI and its application in the context of neurorehabilitation. As we have seen, MI, a mental process involving the mental simulation of motor actions, has emerged as a promising approach to improve motor performance in individuals facing neurological conditions, such as stroke.

The current context of technological and scientific advancements has made it evident that MI can play a significant role in the functional recovery of these individuals. However, despite the growing popularity of this approach, it is crucial to understand the theoretical foundations and the underlying mechanisms of its efficacy, to optimize its application and develop more precise and efficient interventions.

The narrative review we present in this article plays a relevant role in consolidating the available scientific evidence on MI in the context of stroke. By gathering and synthesizing relevant studies, this review seeks to identify trends, gaps, and challenges in existing research. Furthermore, it aims to highlight the most recent advancements, as well as offer a comprehensive overview of how MI can be effectively integrated into rehabilitation programs and clinical intervention strategies.

The relevance of this narrative review also lies in its ability to facilitate the understanding of the topic. In many cases, existing articles on the subject may be overly complex and scattered. Through careful analysis and synthesis of the literature, this review aims to present knowledge in a more accessible manner, making it easier for researchers and clinicians to understand the implications of MI in neuromotor rehabilitation, especially of the upper limb. By bringing together fragmented information and clarifying complex concepts, this review seeks to be a centralized source of knowledge that helps to elucidate the field for all those interested.

Thus, with this narrative review, we aim to explore the theoretical aspects inherent in the use of MI, with a special focus on the rehabilitation of the upper limb in stroke survivors.

2. METHODOLOGY

The methodology began with the search for bibliographic sources through databases: PubMed, EBSCOhost, CINAHL, Scopus, Web of Science, and PEDro. To optimize the search, we used a combination of keywords with the Boolean operators 'OR' and 'AND', resulting in the following search expression: ("brain infarction" OR "cerebrovascular accident" OR stroke) AND ("motor imagery" OR "mental practice" OR "mental imagery") AND ("upper extremity" OR "upper limb" OR arm).

Assim, com esta revisão narrativa pretendemos explorar os aspetos teóricos inerentes à utilização da IM, com especial enfoque na reabilitação do membro superior em sobreviventes de AVC.

2. METODOLOGIA

A metodologia iniciou-se com a procura de fontes bibliográficas através das bases de dados: PubMed, EBSCOhost, CINAHL, Scopus, Web of Science e PEDro. Para otimizar a busca, utilizamos uma combinação de palavras-chave com os operadores booleanos 'OR' e 'AND', resultando na seguinte expressão de pesquisa: (“brain infarction” OR “cerebrovascular accident” OR stroke) AND (“motor imagery” OR “mental practice” OR “mental imagery”) AND (“upper extremity” OR “upper limb” OR arm).

Os critérios de inclusão estabelecidos foram: estudos que investigaram o uso da IM em pessoas pós-AVC, estudos que avaliaram a função do membro superior após a intervenção com IM, publicações em inglês, espanhol ou português. No que se refere à eficácia da intervenção, foram selecionados estudos controlados e randomizados, bem como revisões sistemáticas.

Em contrapartida, excluímos estudos que não se focaram especificamente na função do membro superior, bem como na utilização da técnica de imagética motora, e ainda, artigos de opinião, capítulos de livros e aqueles sem acesso ao texto completo.

A seleção inicial dos estudos identificados baseou-se na avaliação de títulos e resumos. Os que se mostraram potencialmente relevantes foram lidos na íntegra para determinar a sua adequação. Extraímos dos estudos selecionados dados como: autoria, ano de publicação, metodologia, amostra, intervenção, resultados e conclusões, organizando-os de forma descritiva. Por fim, destacamos que a data da última pesquisa foi realizada a 30 de maio de 2023.

3. RESULTADOS

Com a análise dos 14 estudos selecionados, verificou-se que estes foram conduzidos em seis países e publicados em 13 revistas científicas diferentes, revistos por pares. No total, os estudos abrangeram 470 pessoas com idade superior a 18 anos, que foram avaliadas relativamente: à função motora do membro superior; função cognitiva global e capacidade de imagética motora. Todos os estudos são empíricos e com grupo de controlo.

A fim de facilitar a visualização dos estudos selecionados, os resultados foram organizados de acordo com a revista, autor, ano de publicação, país, tipo de estudo (tabela 1).

4. REVISÃO DA LITERATURA

4.1. DEFINIÇÃO E MECANISMOS DA IMAGÉTICA MOTORA

O campo da representação e da simulação de atos motores tem já uma longa história na psicologia e no estudo do movimento. Em 1825, Johann Friedrich Herbart, tinha relacionado os movimentos do corpo aos seus efeitos perceptivos e proposto que, o treino com imagética recorrendo a esses efeitos (perceptivos), podia promover a recuperação de movimentos. Algumas décadas mais tarde, também William

The inclusion criteria established were studies that investigated the use of MI in post-stroke individuals, studies that evaluated upper limb function after intervention with MI, publications in English, Spanish, or Portuguese. In terms of intervention efficacy, controlled and randomized studies, as well as systematic reviews, were selected.

Conversely, we excluded studies that did not specifically focus on upper limb function, as well as the use of the motor imagery technique, and opinion articles, book chapters, and those without access to the full text.

The initial selection of identified studies was based on the evaluation of titles and abstracts. Those that appeared potentially relevant were read in full to determine their suitability. From the selected studies, we extracted data such as: authorship, publication year, methodology, sample, intervention, results, and conclusions, organizing them in a descriptive manner. Finally, we highlight that the date of the last search conducted was 30th May 2023.

3. RESULTS

From the analysis of the 14 selected studies, it was found that these were conducted in six countries and published across 13 different peer-reviewed journals (table 1). In total, the studies covered 470 individuals over the age of 18, who were assessed for: upper limb motor function; global cognitive function, and motor imagery ability. All studies are empirical and include a control group.

To facilitate the visualization of the selected studies, the results were organized according to the journal, author, publication year, country, and study type (table 1).

4. LITERATURE REVIEW

4.1. DEFINITION AND MECHANISMS OF MOTOR IMAGERY

The field of representation and simulation of motor acts has a long history in psychology and the study of movement. In 1825, Johann Friedrich Herbart related body movements to their perceptual effects and proposed that training with imagery using these effects could promote the recovery of movements. A few decades later, William James in 1890 argued that any representation of movement somehow awakened the actual movement (Schack et al., 2020).

In the 20th century, MI was seen as a process similar to perception, in the absence of any external stimulus input (Munzert, et al., 2009). To understand this process, Farah (1984) proposed a computational model describing that the imagery process began with the retrieval of information from long-term memory, with this information processed from long-term memory to working memory. This model could, according to Munzert et al. (2009), be adaptable to MI.

Currently, there are various definitions for MI, but the most common defines this process as a dynamic mental state, during which representations of a certain motor act are internally rehearsed and repeated, without any motor action (Andrade et al., 2017). It is considered a body-based simulation technique, where the person is led to create the mental image of a certain movement, with an emphasis on its multisensory components, according to two distinct perspectives: (I) implicit or internal MI,

James, em 1890, defendeu que qualquer representação do movimento despertava, de alguma forma, o movimento real (Schack et al., 2020).

Já no século XX, a IM era vista como um processo semelhante à percepção, na ausência de qualquer entrada de estímulo externo (Munzert, et al., 2009). Para entender este processo, Farah (1984) propôs um modelo computacional que descrevia que o processo de imagética começava com a recuperação da informação da memória de longo prazo, sendo essa informação processada desde a memória de longo prazo, para a memória de trabalho. Este modelo poderia, segundo Munzert et al. (2009), ser adaptável à IM.

through internal visualization, from the perspective of the self, imagining performing a certain movement, and (II) explicit or external MI, through external visualization, where the person visualizes themselves, as an observer, performing a movement (Lee et al., 2019).

In this context, the person is asked to mentally recreate sensorimotor representations (for example, the sensation of holding a cup) that typically emerge during the planning and execution of a specific movement (Ruffino et al., 2019). While in the execution of the movement perception is generated by the transmission of information by the senses, in MI, perceptual information is accessed through memory (Ietswaart et al., 2011).

Tabela/Table 1: Artigos selecionados/Selected studies.

Revista/Journal	Autores/Author	Ano/ Year	País/Country	Tipo de estudo/Study design
<i>BRAIN</i>	Ietswaart et al.	2011	Reino Unido/UK	RCT
<i>European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine</i>	Riccio, Iolascon, Barillari, Gimigliano, & Gimigliano	2010	Itália/Italy	RCT
<i>Archives of Physical Medicine and Rehabilitation</i>	Bovend'Eerd, Dawes, Sackley, Izadi, & Wade	2010	Holanda/Netherlands	RCT
<i>Medicine</i>	Ji et al.	2021	Coreia do Sul/South Korea	RCT
<i>Stroke</i>	S J Page, Levine, & Leonard	2007	EUA/USA	RCT, Estudo na fase II (pós estudo piloto)/RCT phase II study (post pilot study)
<i>JAMDA (American Medical Directors Association)</i>	Timmermans et al.	2013	Holanda/Netherlands	RCT – single-blind
<i>The American Journal of Occupational Therapy</i>	Nilsen, Gillen, DiRusso, & Gordon	2012	EUA/USA	RCT, parallel group
<i>JAMDA</i>	Braun et al.	2012	Holanda/Netherlands	RCT
<i>NEURAL REGENERATION RESEARCH</i>	Li et al.	2018	China	RCT
<i>Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering</i>	Wang et al.	2019	China	RCT
<i>Journal of Physical Therapy Science</i>	Park, Lee, Cho, Kim, & Yang	2015	Coreia do Sul/South Korea	RCT
<i>Physical Medicine and Rehabilitation</i>	S J Page, Levine, & Leonard,	2005	EUA/USA	RCT
<i>Annals of Rehabilitation Medicine</i>	Oh, Kim, Kim, & Kim	2016	Coreia do Sul/South Korea	RCT: estudo cross-over AB/BA/RCT: cross-over AB/BA
<i>Clin Rehabil.</i>	Stephen J Page, Dunning, Hermann, Leonard, & Levine	2012	EUA/USA	RCT

Atualmente é possível encontrar várias definições para a IM, mas a mais comum define este processo como sendo um estado mental dinâmico, durante o qual as representações de um determinado ato motor são internamente ensaiadas e repetidas, sem qualquer ação motora (Andrade et al., 2017). É considerada uma técnica de simulação baseada no corpo, onde a pessoa é levada a criar a imagem mental de um determinado movimento, com ênfase nas suas componentes multissensoriais, segundo duas perspectivas distintas: (I) IM implícita ou interna, através da visualização interna, sob a perspectiva do próprio, imaginando-se a realizar determinado movimento e (II) IM explícita ou externa, através da visualização externa, em que a pessoa se visualiza, como observador, a executar um movimento (Lee et al., 2019).

Nesse contexto, solicita-se à pessoa que recrie mentalmente representações sensoriomotoras (por exemplo, a sensação

According to Hardwick et al., (2018), the literature shows that this technique promotes the involvement of motor and sensory areas responsible for movement execution, such as the primary somatosensory area (S1), the premotor cortex, the primary motor cortex (M1), the posterior parietal region (PPR), the basal nuclei (BN), and the cerebellum. We know, through neuroimaging studies, that MI and Movement Execution (ME) share not only cortical areas but also cortical networks, which are called mirror neuron networks (Sharma et al., 2013).

The difference between MI and mental training is that the former is the process of creating mental images of a movement, once or repeatedly, while mental training is the act of mentally repeating a motor action with the goal of learning or improving that process. Nowadays, the term MI is used in both senses, and the term "mental practice" may also be found as a synonym.

Voluntary movement in humans is a product of the

de segurar um copo) que normalmente emergem durante o planejamento e a execução de um movimento específico (Ruffino et al., 2019). Enquanto na execução do movimento a percepção é gerada pela transmissão de informações pelos sentidos, na IM a informação perceptiva é acedida através da memória (Ietswaart et al., 2011).

Segundo, Hardwick, et al., (2018) a literatura mostra que esta técnica promove o envolvimento de áreas motoras e sensitivas, responsáveis pela execução do movimento, como a área somatossensorial primária (S1), o córtex pré-motor, o córtex motor primário (M1), a região parietal posterior (CPP), os núcleos da base (NB) e o cerebelo. Sabemos, através de estudos com neuroimagem, que a IM e a Execução de Movimento (EM) partilham não só áreas corticais, mas também redes corticais, são chamadas as redes de neurónios em espelho (Sharma et al., 2013).

A diferença entre a IM e o treino mental, é que a primeira é o processo de criar imagens mentais de um movimento, uma vez ou repetidamente, ao passo que o treino mental trata-se do ato de repetir mentalmente uma ação motora com o objetivo de aprender ou melhorar esse processo. Hoje em dia o termo IM é utilizado com os dois sentidos, poderemos encontrar ainda o termo prática mental como sinónimo.

O movimento voluntário no ser humano, é um produto da interação complexa entre vários sistemas e órgãos que culmina na contração muscular voluntária, acompanhada da mobilização de estruturas que levam a uma determinada ação (Schwartz et al., 2016). Ao contrário do que acontece com a EM, interpretar as representações neuronais durante o processo de IM não é tão claro, tendo em conta os desafios para determinar concretamente o que a pessoa está a imaginar, mesmo não se tratando de um processo totalmente "offline", uma vez que, é sensível a estímulos aferentes (Munzert et al., 2009). Em 2017, Hardwick e os colegas, numa meta-análise analisaram diversos estudos de forma a entenderem a relação entre a IM, a observação da ação e a EM e concluíram que a IM recrutava uma rede neural que envolvia as regiões corticais pré-motora e parietal e subcorticais nomeadamente o tálamo, o putámen e o cerebelo. No caso da EM, esta envolvia a ativação de áreas sensoriomotoras, pré-motoras, o tálamo, o putámen e cerebelo. Estas comparações permitiram perceber a existência de uma relação entre estes processos e identificar um padrão entre as áreas pré-motora, parietal e somatossensorial. Assim, propuseram que a IM e a EM recrutavam padrões neuronais semelhantes, mas não totalmente idênticos (Henschke et al., 2023).

4.2. AVC E NEUROPLASTICIDADE: DESAFIOS NA REABILITAÇÃO DO MEMBRO SUPERIOR

As doenças neurológicas acarretam uma carga de limitações muito significativa nas funções neuromotoras e psicossociais, exigindo um processo de reabilitação específico e individualizado, e por vezes prolongado, especialmente no que respeita aos tratamentos que exploram a recuperação cerebral e os processos de neuroplasticidade. O AVC contribui com mais de cinquenta por cento do ônus das doenças que causam dificuldades no desempenho das AVD, superando qualquer outra doença neurológica. Portanto, é crucial que

complex interaction between various systems and organs that culminates in voluntary muscle contraction, accompanied by the mobilization of structures that lead to a specific action (Schwartz et al., 2016). Unlike with ME, interpreting neural representations during the MI process is not as clear, given the challenges in concretely determining what the person is imagining, even though it is not a completely "offline" process, as it is sensitive to afferent stimuli (Munzert et al., 2009). In 2017, Hardwick and colleagues, in a meta-analysis, analyzed various studies to understand the relationship between MI, action observation, and ME and concluded that MI recruited a neural network that involved pre-motor and parietal cortical regions and subcortical regions namely the thalamus, the putamen, and the cerebellum. In the case of ME, it involved the activation of sensorimotor, premotor areas, the thalamus, the putamen, and the cerebellum. These comparisons allowed understanding the existence of a relationship between these processes and identifying a pattern among the premotor, parietal, and somatosensory areas. Thus, they proposed that MI and ME recruited similar but not entirely identical neural patterns (Henschke et al., 2023).

4.2. STROKE AND NEUROPLASTICITY: CHALLENGES IN UPPER LIMB REHABILITATION

Neurological diseases bring a significant burden of limitations on neuromotor and psychosocial functions, requiring a specific, individualized, and sometimes prolonged rehabilitation process, especially regarding treatments that explore brain recovery and neuroplasticity processes. Stroke contributes to more than fifty percent of the burden of diseases causing difficulties in performing ADLs, surpassing any other neurological disease. Therefore, a coordinated effort among various neurorehabilitation professionals, individuals with brain injuries, and the community is crucial to address this complex condition (Khan et al., 2017).

Upper limb paresis/plegia is one of the most disabling deficits caused by stroke, being one of the most prevalent limitations in stroke survivors treated by rehabilitation teams due to its impact on the ability to perform ADLs. The main goal of rehabilitation is to promote functional autonomy and improve quality of life (Le Dantec et al., 2020). In the acute phase after a stroke, due to paresis, individuals tend to not use the affected upper limb, promoting its disability and the loss of cortical representation of the upper limb. Over time, this behavior can be learned, and the individual may stop incorporating the affected limb into their functional activities, even if some movement has been recovered (Raghavan et al., 2015).

From a functional perspective, the reduction or lack of muscle strength, sensory and perceptual deficits, lack of overall mobility, and pain can contribute to increased disabilities and disuse of the affected limb, contributing to increased dependence on daily occupations (Hatem et al., 2016). Physical inactivity can result in a reduction of cardiorespiratory capacity and muscle strength, leading to a decline in participation in ADLs (Wondergem et al., 2017). On the other hand, spasticity and motor compensations can occur throughout the recovery process, leading to abnormal movements, which when repeated and reinforced, lead to maladaptive neuroplasticity

haja um esforço coordenado entre diversos profissionais de neuroreabilitação, pessoas com lesões cerebrais e a comunidade como um todo para enfrentar esta condição complexa (Khan et al., 2017).

A parésia/plegia do membro superior é um dos défices mais incapacitantes provocados pelo AVC, sendo uma das limitações mais prevalentes nos sobreviventes de AVC, tratados pelas equipas de reabilitação, devido ao seu impacto na capacidade de realizar as AVD, sendo o objetivo principal da reabilitação, promover a autonomia e independência funcional e melhorar a qualidade de vida (Le Danseur et al., 2020). Na fase aguda, após um AVC, devido à parésia, as pessoas tendem a não usar o membro superior afetado, promovendo a sua incapacidade e a perda de representação cortical do membro superior. Com o decorrer do tempo, este comportamento pode ser aprendido e a pessoa deixa de incorporar o membro afetado nas suas atividades funcionais, mesmo que já tenha recuperado alguns movimentos (Raghavan et al., 2015).

Sob a perspetiva funcional a diminuição ou falta de força muscular, os défices sensoriais e perceptivos, a falta de mobilidade global e a dor, podem contribuir para o aumento das incapacidades e para desuso do membro afetado, contribuindo para o aumento da dependência no desempenho das ocupações do dia-a-dia (Hatem et al., 2016). A inatividade física, pode resultar numa redução da capacidade cardiorrespiratória e da força muscular, levando a um declínio da participação nas AVD (Wongergem et al., 2017). Por outro lado, a espasticidade e as compensações motoras, podem ocorrer ao longo do processo de recuperação, levando a movimentos anormais, que quando repetidos e reforçados, conduzem a uma neuroplasticidade mal-adaptativa e ao uso desadequado de ambos os membros (afetado e não afetado) (Li et al., 2017). A espasticidade, é também considerada uma das consequências mais frequentes, podendo causar deformidades e dor no membro superior, limitando por isso a sua função (Shin et al., 2018). Assim, as intervenções que visam melhorar os défices motores do membro superior, são uma prioridade na reabilitação do indivíduo pós AVC (Salvalaggio et al., 2023).

Atualmente, sabemos que o cérebro revela um espectro de capacidades intrínsecas que se moldam como um sistema altamente dinâmico, com capacidade para alterar as propriedades dos seus circuitos neuronais, esse processo é denominado por neuroplasticidade ou plasticidade cerebral (Hara et al., 2015). Assim a neuroplasticidade, é a capacidade do sistema nervoso para responder a estímulos intrínsecos ou extrínsecos, reorganizando a sua estrutura, função e conexões e para se modificar quer a nível sináptico, quer a nível dos circuitos neuronais, quer a nível funcional. Sendo o cérebro um sistema auto-organizado, que se adapta a um ambiente específico ao longo da vida pré e pós-natal, o comportamento adaptativo em resposta a uma lesão do sistema nervoso requer uma compreensão da interação entre os subsistemas do cérebro, do meio ambiente e do contínuo feedback entre eles (Khan et al.,) e (Chang et al., 2014).

Este conhecimento é significativo à luz das evidências emergentes, mostrando que a plasticidade cerebral desempenha um papel intrínseco na recuperação após a lesão. Em particular, na recuperação da função motora, acompanhada

and inappropriate use of both limbs (affected and unaffected) (Li et al., 2017). Spasticity is also considered one of the most frequent consequences, which can cause deformities and pain in the upper limb, thereby limiting its function (Shin et al., 2018). Thus, interventions aimed at improving motor deficits of the upper limb are a priority in the rehabilitation of individuals post-stroke (Salvalaggio et al., 2023).

Currently, we understand that the brain displays a spectrum of intrinsic capabilities that shape it as a highly dynamic system, capable of altering the properties of its neural circuits. This process is termed neuroplasticity or brain plasticity (Hara et al., 2015). Thus, neuroplasticity is the nervous system's capacity to respond to intrinsic or extrinsic stimuli by reorganizing its structure, function, and connections, and to modify itself at the synaptic level, neural circuitry level, and functional level. As the brain is a self-organizing system that adapts to a specific environment throughout pre- and post-natal life, adaptive behavior in response to an injury to the nervous system requires an understanding of the interaction between the brain's subsystems, the environment, and the continuous feedback between them (Khan et al., and (Chang et al., 2014).

This knowledge is significant considering emerging evidence showing that brain plasticity plays an intrinsic role in recovery after injury. In the recovery of motor function, accompanied by a redistribution of activity within a network of multiple cortical and subcortical motor areas of parallel action (Ietswaart et al., 2011). Activation of cortical and subcortical areas during the execution of MI tasks has been observed through neuroimaging studies, notably the pre-motor, primary motor, primary somatosensory, and parietal areas (Hardwick et al., 2017).

Brain plasticity can lead to a certain degree of spontaneous recovery; however, rehabilitation can facilitate and enhance these processes (Su et al., 2020). Neuronal reorganization and plasticity resulting from stroke begin in the early stages and continue over several weeks, also involving brain regions distant from the lesion site. The acute phase occurs immediately after the first hours of injury with modifications in blood flow, edema, metabolism, and inflammatory process. Over time, there is a gradual reorganization of the sensorimotor system. During this initial stage, spontaneous and endogenous recovery can be observed. The second phase of post-stroke begins weeks to months later, when spontaneous recovery reaches a plateau, representing a stable but still modifiable chronic phase (Hara et al., 2015). According to Albert et al. (2014), neurorehabilitation should begin early, approximately 72 hours after the stroke, with a rigorous assessment and subsequently with a clear definition of specific goals for an individualized rehabilitation process.

Thus, the challenge to improve the motor function recovery of an individual who has suffered a stroke involves understanding how to engage and optimally modify surviving neural networks, with the goal of providing new responses and strategies that compensate for the loss of injured tissues, facilitating the process of brain plasticity (Khan et al., 2017).

4.3. MOTOR IMAGERY IN UPPER LIMB REHABILITATION IN INDIVIDUALS WITH STROKE

por uma redistribuição da atividade dentro de uma rede de múltiplas áreas motoras corticais e subcorticais, de ação paralela (letswaart et al., 2011). Tendo sido observado, através de estudos com neuroimagem, a ativação das áreas corticais e subcorticais durante a execução de tarefas de IM, nomeadamente as áreas pré-motora, motora primária, somatossensorial primária e parietais (Hardwick et al., 2017).

A plasticidade cerebral pode conduzir a um certo grau de recuperação espontânea, contudo, a reabilitação pode facilitar e potenciar estes processos (Su et al., 2020). A reorganização neuronal e a plasticidade que decorrem do AVC começam nas fases iniciais e continuam durante várias semanas, envolvendo também regiões do cérebro distantes do local da lesão. A fase aguda, ocorre logo após as primeiras horas da lesão com modificações no fluxo sanguíneo, edema, metabolismo e processo inflamatório. E ao longo do tempo, dá-se uma reorganização gradual do sistema sensorio-motor. Durante este primeiro estágio, pode observar-se uma recuperação espontânea e endógena. A segunda fase do pós AVC começa semanas a meses depois, quando a recuperação espontânea atinge um plateau representando uma fase crónica estável, mas ainda modificável (Hara et al., 2015). De acordo com Albert et al. (2014), a neuroreabilitação deve ter um início precoce, entre mais ou menos 72 horas após o AVC, com uma avaliação rigorosa e posteriormente com uma definição clara dos objetivos específicos para um processo de reabilitação individualizado.

Assim o desafio para melhorar a recuperação da função motora de uma pessoa que sofreu um AVC passa por entender como envolver e modificar, de forma otimizada, as redes neuronais sobreviventes, com o objetivo de fornecer novas respostas e estratégias que compensem a perda dos tecidos lesados, facilitando o processo de plasticidade cerebral (Khan et al., 2017).

4.3. A IMAGÉTICA MOTORA NA REABILITAÇÃO DO MEMBRO SUPERIOR EM PESSOAS COM AVC

A capacidade para criar e manipular representações mentais é uma competência humana extraordinária da qual faz parte a capacidade de IM (Daprati et al., 2010). Com os notáveis avanços tecnológicos, nas últimas duas décadas, na área da saúde, nomeadamente, no campo da investigação das interfaces cérebro-computador, sentiu-se um crescente interesse na exploração da IM como ferramenta terapêutica (Kaya et al., 2018). A possibilidade de estudar a IM com estudos com neuroimagem, com métodos como a ressonância magnética funcional e a eletroencefalografia, contribuiu para perceber os mecanismos neuronais responsáveis por este processo, e o potencial da sua utilização como ferramenta para a reabilitação de pessoas com AVC e outras lesões cerebrais.

Tendo por base este conhecimento, a IM é considerada uma ferramenta cognitiva com potencial para ser utilizada, estrategicamente, com o objetivo de facilitar e otimizar a aquisição de capacidades sensorio motoras (Schack et al., 2014). No caso de pessoas com AVC, a velocidade de recuperação vai decrescendo ao longo do tempo, pelo que o processo de reabilitação deve ser iniciado logo que possível.

É aqui que a IM pode ter um papel preponderante, uma vez

The capacity to create and manipulate mental representations is an extraordinary human competence, which includes the ability for MI (Daprati et al., 2010). With the remarkable technological advances in the health sector, particularly in the field of brain-computer interface research over the last two decades, there has been growing interest in exploring MI as a therapeutic tool (Kaya et al., 2018). The ability to study MI with neuroimaging studies, using methods such as functional magnetic resonance imaging and electroencephalography, has contributed to understanding the neuronal mechanisms responsible for this process, and the potential of its use as a tool for the rehabilitation of individuals with stroke and other brain injuries.

Based on this knowledge, MI is considered a cognitive tool with potential to be strategically used to facilitate and optimize the acquisition of motor skills (Schack et al., 2014). In the case of individuals with stroke, the speed of recovery decreases over time, hence the rehabilitation process should be initiated as soon as possible.

This is where MI can play a predominant role, as it promotes awareness and activation of the neural structures responsible for the upper limb, even if the individual is unable to execute any movement. For individuals who have suffered a stroke, when there is no movement in a particular structure or there is great difficulty in performing it, especially in the acute phase of the disease, this technique can be an effective tool to facilitate the activation of neural patterns similar to those responsible for the execution of movement, by the possibility of recruiting similar neural networks (Williams et al., 2012).

The literature suggests that MI in the context of neurorehabilitation, and specifically in individuals with stroke, can play a fundamental role in the recovery of lost movements. Considering that individuals who have suffered a stroke are often unable to perform specific movements, MI appears to be a useful tool to facilitate the relearning of affected movements (Li et al., 2018).

The ability to be independent after a stroke largely depends on the recovery of motor function, especially the function of the upper limbs (Stinear et al., 2014). OT and PT are recognized as the focus of motor rehabilitation therapies for neurological injuries. Their approaches involve sensorimotor stimulation with the goal of optimizing the brain's capacity to reorganize, alongside spontaneous recovery, and stimuli from the social/family environment, through activities directed at self-care and functional activities (Kristensen et al., 2016). Mental training through MI has been explored as complementary techniques to existing interventions with individuals who have suffered a stroke, particularly applied to the upper limb. The results of various publications suggest it could be a promising approach, when used in complement to OT and PT, especially in individuals with significant motor impairments (Nunes et al., 2005).

It is essential to consider whether individuals have the capacity to effectively experience the MI process, making it important to assess each person's ability to imagine movement before applying any MI-based intervention protocol (Debarnot et al., 2014), especially in individuals with parietal lobe injuries, who seem to have a diminished capacity for experiencing MI (Stinear et al., 2007).

que, promove a consciencialização e ativação das estruturas neuronais responsáveis pelo membro superior, mesmo que a pessoa não apresente capacidade para executar qualquer movimento. No caso de pessoas que sofreram um AVC, quando não existe movimento numa determinada estrutura ou há uma grande dificuldade em executá-lo, principalmente numa fase aguda da doença, esta técnica pode ser uma boa ferramenta para facilitar a ativação de padrões neuronais semelhantes aos padrões responsáveis pela execução do movimento, pela possibilidade de recrutar redes neuronais semelhantes (Williams et al., 2012).

A literatura encontrada refere que a IM no contexto da neurorreabilitação e especificamente em pessoas com AVC, pode ter um papel fundamental na recuperação dos movimentos perdidos. Tendo em conta que as pessoas que sofreram um AVC são muitas vezes incapazes de realizar movimentos específicos, a IM parece ser uma ferramenta útil para facilitar a reaprendizagem dos movimentos afetados (Li et al., 2018).

A capacidade para ser independente após um AVC, depende em grande parte, da recuperação da função motora, especialmente da função dos membros superiores (Stinear et al., 2014). A TO e a FT são reconhecidas como o foco das terapias de reabilitação motora das lesões neurológicas. As suas abordagens envolvem a estimulação sensoriomotora com o objetivo de otimizar a capacidade do cérebro para se reorganizar, a par da recuperação espontânea, e de estímulos do ambiente social/ familiar, através de atividades dirigidas aos autocuidados e atividades funcionais (Kristensen et al., 2016). O treino mental através da IM tem sido explorado como uma técnica complementar às intervenções existentes com pessoas que sofreram um AVC, nomeadamente, aplicadas ao membro superior. Os resultados de várias publicações sugerem que pode ser uma abordagem promissora, quando utilizada como complemento à TO e FT, principalmente em pessoas com comprometimentos motores muito significativos (Nunes et al., 2005).

É importante ter em conta se as pessoas têm a capacidade de vivenciar o processo de IM de forma eficaz sendo, por isso, importante avaliar a capacidade de imaginar o movimento de cada um, antes de aplicar qualquer protocolo de intervenção baseado na IM (Debarnot et al., 2014) principalmente em pessoas com lesões nos lobos parietais, que parecem ter menos capacidade para vivenciar a IM (Stinear et al., 2007).

Nos estudos desenvolvidos em pessoas com AVC, foi demonstrada a existência de uma ativação neuronal ipsilateral ao membro que executava o movimento (em tarefas simples). Este conhecimento é consistente com a premissa de que as estruturas motoras ipsilaterais, podem compensar funcionalmente as disfunções do córtex motor contralateral, especialmente nos estágios iniciais da reabilitação. Através da análise de estudos com neuroimagem, observou-se um aumento da ativação de M1 e da AMS ipsilateral durante a realização da IM com o membro afetado, ao contrário do que foi observado em pessoas saudáveis, em que a ativação neuronal durante a realização das mesmas tarefas foi mais visível contralateralmente, em M1, em S1 e na AMS (Munzert et al., 2009). O desempenho da IM e os padrões da atividade

In studies conducted on individuals with stroke, there has been demonstrated existence of ipsilateral neuronal activation to the limb performing the movement (in simple tasks). This knowledge is consistent with the premise that ipsilateral motor structures can functionally compensate for dysfunctions of the contralateral motor cortex, especially in the initial stages of rehabilitation. Through the analysis of neuroimaging studies, an increase in the activation of ipsilateral M1 and SMA during the performance of MI with the affected limb was observed, contrary to what was seen in healthy individuals, where neuronal activation during the performance of the same tasks was more visibly contralateral, in M1, S1, and SMA (Munzert et al., 2009). The performance of MI and brain activity patterns may vary depending on the individual's ability to create an action representation (Lee et al., 2019) and the modality that best suits everyone, in order to increase the efficacy and vividness with which the mental representations are visualized (Sakurada et al., 2017). However, the interval between the injury and the resulting neuroplasticity process for acquiring new skills can be variable, and the data collection of studies may be conditioned by this time window (Ruffino et al., 2019).

Currently, the literature suggests that mental training with MI as a complement to OT and PT, compared to rehabilitation alone, shows beneficial results for upper limb function, with significant improvements in movement quality (Barclay et al., 2020).

Furthermore, according to Ellen et al., (2015) and Santos et al., (2022), MI may be more effective if the mental training of a specific motor act is followed by the physically rehearsed execution, an effect known as motor priming. Thus, this priming method highlights a synergism between mental and physical training, demonstrating that the interaction between mental practice and physical practice can play a crucial role in improving motor tasks and optimizing motor learning. This effect suggests that MI not only facilitates the reinforcement of neural connections related to movement but also aids in the coordination between mental representation and physical execution. This has not only practical implications for rehabilitation but also sheds light on the complex interconnection between mental and physical processes involved in performing complex motor actions (Stoykov et al., 2015).

It is important to emphasize that in recent years, MI has emerged as a fundamental resource in the use of brain-machine interfaces. This approach has been explored to establish a direct connection between the brain and technological devices, enabling the control of physical or virtual objects through brain activity. MI plays a crucial role in this context, as it can be used to enhance the interaction between the human brain and machines, facilitating communication and control in an innovative and impactful way (Liu et al., 2023).

Regarding the limitations of studies on this topic, most recent studies using MI suggest improvements in various areas, notably in upper limb function and performance of ADLs, in hemiplegic individuals post-stroke. However, these studies often have a very small sample size, which does not allow for generalizing their results (Villa-Berges et al., 2023). Moreover, the duration of therapy, the intensity, and the treatment time

cerebral podem variar dependendo da capacidade que a pessoa apresenta para criar uma representação da ação (Lee et al., 2019) e da modalidade que melhor se adequa a cada um, de forma a aumentar a eficácia e a vividez com que as representações mentais são visualizadas (Sakurada et al., 2017). No entanto, também o intervalo entre a lesão e o processo de neuroplasticidade que dela decorre, para a aquisição de novas competências, pode ser variável e a recolha dos dados dos estudos pode estar condicionada por esta janela de tempo (Ruffino et al., 2019).

Atualmente, o que a literatura nos diz é que o treino mental com IM como complemento da TO e/ou da FT, em comparação com a reabilitação por si só, mostra resultados benéficos para a função do membro superior, com melhorias significativas na qualidade do movimento (Barclay et al., 2020).

Por outro lado, de acordo com Ellen et al., (2015) e com Santos et al., (2022), a IM pode ser mais eficaz se o treino mental de um determinado ato motor for seguido pela execução física ensaiada mentalmente, efeito a que se chama de *priming* motor. Assim, esse método de *priming* destaca um sinergismo entre o treino mental e o físico, demonstrando que a interação entre a prática mental e a prática física pode desempenhar um papel crucial na melhoria das tarefas motoras e na otimização da aprendizagem motora. Esse efeito sugere que a IM não facilita apenas o reforço das conexões neurais relacionadas com o movimento, mas também auxilia na coordenação entre a representação mental e a execução física. Isso não só tem implicações práticas para a reabilitação, mas também lança luz sobre a interconexão complexa entre os processos mentais e físicos envolvidos na execução de ações motoras complexas (Stoykov et al., 2015).

É importante ressaltar que nos últimos anos, a IM tem-se destacado como um recurso fundamental na utilização de interfaces cérebro-máquina. Essa abordagem tem sido explorada para estabelecer uma conexão direta entre o cérebro e dispositivos tecnológicos, permitindo o controlo de objetos físicos ou virtuais através da atividade cerebral. A IM desempenha um papel crucial nesse contexto, uma vez que pode ser empregue para melhorar a interação entre o cérebro humano e máquinas, facilitando a comunicação e o controlo de forma inovadora e impactante (Liu et al., 2023).

Em termos de limitações dos estudos sobre esta temática, a maior parte dos estudos recentes, com recurso à IM, sugerem melhorias em várias áreas, nomeadamente na função do membro superior e no desempenho das AVD, em pessoas hemiplégicas, pós-AVC, no entanto, esses estudos por vezes têm uma amostra muito pequena, o que não permite generalizar os seus resultados (Villa-Berges et al., 2023). Além disso, a duração da terapia, a intensidade e o tempo de tratamento de cada sessão, variam entre os estudos, o que dificulta a tomada de decisão no que respeita ao desenho de um protocolo para a aplicação da IM (Nilsen et al., 2010). A duração e intensidade, bem como, as características da amostra, carecem de ser bem definidas para que as pessoas possam beneficiar o máximo possível deste tipo de intervenção (Grangeon et al., 2012).

5. DISCUSSÃO

A maioria dos estudos encontrados, sugere um papel

of each session vary among studies, complicating decision-making regarding the design of a protocol for the application of MI (Nilsen et al., 2010). The duration and intensity, as well as the characteristics of the sample, need to be well defined so that individuals can benefit as much as possible from this type of intervention (Grangeon et al., 2012).

5. DISCUSSION

The majority of studies reviewed suggest a positive and promising role of MI in neurorehabilitation, especially in people post-stroke. This technique allows for the activation of neural structures even in individuals who are unable to perform movements, suggesting that MI can play a significant role in the recovery of movements after a stroke (Li et al., 2018). It involves the activation of structures directly related to motor planning, such as the dorsolateral prefrontal cortex and the posterior parietal cortex, as well as areas related to the execution of movement, including the premotor cortex, the cerebellum, and the basal ganglia.

Moreover, neuroimaging studies show specific patterns of neuronal activation, very close to those activated by ME, in post-stroke patients, reinforcing its potential in rehabilitation. However, it is important to highlight the existence of limitations in the studies, such as small sample sizes, which hampers the generalization of results, and heterogeneity in treatment protocols, complicating their implementation.

OT and PT are recognized as pillars of neurological rehabilitation (Kristensen et al., 2016), and MI is seen as a complement to these traditional interventions. Recent literature suggests that when MI is used in combination with OT and PT, the outcomes are more positive, especially for individuals with significant motor impairments.

It's crucial to consider the individual's capacity to imagine movements before implementing MI-based strategies, particularly in people with parietal lobe injuries.

In terms of research, the field of MI in neurorehabilitation requires further studies to establish standardized protocols, given the current heterogeneity in treatment protocols. The integration of MI with technological advances, such as brain-machine interfaces, suggests a promising path for future investigations. Finally, it would be essential to expand study samples to generalize and validate the benefits of MI in post-stroke rehabilitation.

6. CONCLUSION

The unique ability of humans to create and manipulate mental representations, particularly through MI, has sparked renewed interest in the field of rehabilitation. In recent years, advances in neuroimaging have greatly contributed to understanding the potential of MI in the neurorehabilitation of individuals who have suffered a stroke, specifically in rehabilitating upper limb function, promoting greater concentration and motivation during the execution of proposed motor tasks, with effects on neuronal connection and neuroplastic processes.

The studies reviewed indicate that this technique is more effective when applied from an internal perspective, and even more so when used as a priming effect. Its effects are more

positivo e promissor da IM na neuroreabilitação, especialmente em pessoas pós-AVC. Esta técnica permite a ativação de estruturas neuronais mesmo em pessoas que não conseguem executar movimentos, o que sugere que a IM pode desempenhar um papel importante na recuperação de movimentos após um AVC (Li et al., 2018). Envolvendo a ativação de estruturas diretamente relacionadas com o planejamento motor como: córtex pré-frontal dorso lateral e o córtex parietal posterior, mas também de áreas relacionadas com a execução do movimento como: o córtex pré-motor, o cerebelo e os núcleos da base.

Além disso, os estudos de neuroimagem mostram padrões específicos de ativação neuronal, muito próximos dos ativados pela EM, em pessoas pós-AVC, o que reforça o seu potencial na reabilitação. Contudo, é importante destacar a existência de limitações nos estudos, como amostras pequenas, o que dificulta a generalização dos resultados, e a heterogeneidade nos protocolos de tratamento, o que dificulta a sua implementação.

A TO e a FT são reconhecidas como pilares da reabilitação neurológica (Kristensen et al., 2016), e a IM é vista como um complemento a estas intervenções tradicionais. A literatura recente sugere que, quando a IM é usada em combinação com a TO e FT, os resultados são mais positivos, especialmente para indivíduos com comprometimentos motores significativos.

Temos a destacar que na implementação de estratégias baseadas na IM é essencial considerar a capacidade individual de imaginar movimentos antes de implementar esses protocolos, sobretudo em pessoas com lesões nos lobos parietais.

Em termos de investigação, o campo da IM na neuroreabilitação requer mais estudos para estabelecer protocolos padronizados, dada a atual heterogeneidade nos protocolos de tratamento. A integração da IM com avanços tecnológicos, como interfaces cérebro-máquina, sugere um caminho promissor para futuras investigações. Por fim, seria fundamental expandir as amostras de estudo para se conseguir generalizar e validar os benefícios da IM na reabilitação pós-AVC.

6. CONCLUSÕES

A capacidade única dos seres humanos de criar e manipular representações mentais, particularmente através da IM, tem suscitado um renovado interesse nos domínios da reabilitação. Nos últimos anos, os avanços na neuroimagem trouxeram um grande contributo sobre o potencial da imagética motora, na neuroreabilitação de pessoas que sofreram AVC, nomeadamente na reabilitação da função do membro superior, promovendo uma maior concentração e motivação da pessoa durante a realização das tarefas motoras propostas, com efeitos na conexão neuronal e nos processos neuroplásticos.

Os estudos analisados apontam para uma maior eficácia desta técnica quando aplicada sob a perspectiva interna, e ainda quando utilizada como efeito *priming*, e os seus efeitos são mais visíveis quando esta técnica está associada à intervenção da TO e FT.

Não existe ainda um protocolo universal, de intervenção com imagética motora, contudo sabe-se que o tempo de sessão varia entre 20 a 60 min., e de imagética entre 10 a 20min., 2 a 5 vezes por semana, durante 2 a 8 semanas.

pronounced when this technique is combined with OT or PT.

There is not yet a universal protocol for intervention with MI; however, it is known that session times vary between 20 to 60 minutes, and imagery between 10 to 20 minutes, 2 to 5 times a week, for 2 to 8 weeks.

As take-home messages from this review, we would summarize:

1. There are different definitions of MI in the literature, but it is generally accepted as the internal rehearsal of a motor act.
2. MI recruits patterns similar, though not identical, to ME.
3. MI can be influenced by the individual's ability to imagine movement, which should be considered in interventions.
4. There appears to be a role for MI in the motor rehabilitation of individuals with stroke, as a complement to OT and PT.
5. Interest in MI has increased in recent years due to the development of brain-computer interface tools, where the potential of MI seems to be even greater.
6. More research is needed on the use of MI in the rehabilitation of the upper limb post-stroke, particularly with larger sample studies and exploring aspects related to the duration and intensity of interventions.

However, further research is necessary to establish standardized protocols and to fully explore its synergism with other therapeutic modalities, thereby optimizing outcomes for stroke survivors.

CONFLICTS OF INTEREST

There were no conflicts of interest.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

Conceptualisation, Alexandra Guimarães, Ana Isabel Vieira, Hugo Santos e Maria Vânia Silva Nunes; methodology, Alexandra Guimarães e Hugo Santos, Maria Vânia Silva Nunes; validation, Hugo Santos, Ana Isabel Vieira, Maria Vânia Silva Nunes; formal analysis, Hugo Santos, Ana Isabel Vieira, Maria Vânia Silva Nunes; research, Alexandra Guimarães, Hugo Santos, Ana Isabel Vieira; resources, Alexandra Guimarães, Hugo Santos, Ana Isabel Vieira; data curation, Hugo Santos, Maria Vânia Silva Nunes; writing - preparation of original draft, Alexandra Guimarães; writing - revision and editing, Alexandra Guimarães, Hugo Santos, Maria Vânia Silva Nunes; visualisation, Alexandra Guimarães, Hugo Santos, Maria Vânia Silva Nunes; supervision, Hugo Santos, Maria Vânia Silva Nunes; project coordination, Hugo Santos, Maria Vânia Silva Nunes. All the authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Como *take-home messages* desta revisão sintetizaríamos:

1. Existem diferentes definições de IM na literatura, mas é genericamente aceite como ensaio interno de um ato motor.
2. A IM recruta padrões semelhantes, embora não idênticos, à EM.
3. A IM pode ser influenciada pela capacidade individual de imaginar o movimento, que deve ser considerada nas intervenções.
4. Parece haver um papel para a IM na reabilitação motora da pessoa com AVC, como complemento à TO e à FT:
5. O interesse na IM tem aumentado nos últimos anos pelo desenvolvimento de ferramentas de interface cérebro-computador, onde o potencial da IM parece ser ainda maior.
6. É necessária mais investigação sobre a utilização da IM na reabilitação do membro superior pós-AVC, particularmente com estudos com amostras maiores e explorando melhor aspetos relativos à duração e intensidade das intervenções.

Contudo, são necessárias investigações mais profundas para estabelecer protocolos padronizados e para explorar plenamente o seu sinergismo com outras modalidades terapêuticas, otimizando assim os resultados para os sobreviventes de AVC.

CONFLITO DE INTERESSES

Não se verificou conflitos de interesse.

CONTRIBUIÇÕES AUTORAIS

Conceptualização, Alexandra Guimarães, Ana Isabel Vieira, Hugo Santos e Maria Vânia Silva Nunes; metodologia, Alexandra Guimarães e Hugo Santos, Maria Vânia Silva Nunes; validação, Hugo Santos, Ana Isabel Vieira, Maria Vânia Silva Nunes; análise formal, Hugo Santos, Ana Isabel Vieira, Maria Vânia Silva Nunes; investigação, Alexandra Guimarães, Hugo Santos, Ana Isabel Vieira; recursos, Alexandra Guimarães, Hugo Santos, Ana Isabel Vieira; curadoria de dados, Hugo Santos, Maria Vânia Silva Nunes; redação - preparação do draft original, Alexandra Guimarães; redação - revisão e edição, Alexandra Guimarães, Hugo Santos, Maria Vânia Silva Nunes; visualização, Alexandra Guimarães, Hugo Santos, Maria Vânia Silva Nunes; supervisão, Hugo Santos, Maria Vânia Silva Nunes; coordenação do projeto, Hugo Santos, Maria Vânia Silva Nunes. Todos os autores leram e concordaram com a versão publicada do manuscrito.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS/REFERENCES

- Andrade, J., Cecílio, J., Simões, M., Sales, F., & Castelo-Branco, M. Separability of motor imagery of the self from interpretation of motor intentions of others at the single trial level: an EEG study. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 14(1), 63. 2017. <https://doi.org/10.1186/s12984-017-0276-4>
- Barclay, R. E., Stevenson, T. J., Poluha, W., Semenko, B., & Schubert, J. Mental practice for treating upper extremity deficits in individuals with hemiparesis after stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(5). 2020. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005950.pub5>
- Bonini, L., Rotunno, C., Arcuri, E., & Gallese, V. Mirror neurons 30 years later: implications and applications. *Trends in Cognitive Sciences*, 26(9), 767–781. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2022.06.003>
- Chang, Y.. Reorganization and plastic changes of the human brain associated with skill learning and expertise. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8(1 FEB), 1–7. 2014. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00035>
- Daprati, E., Nico, D., Duval, S., & Lacquaniti, F. Different motor imagery modes following brain damage. *Cortex*, 46(8), 1016–1030. 2010. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.08.002>
- de Jong, L. D., van Wijck, F., Stewart, R. E., Geurts, A. C. H., & Dijkstra, P. U. Content of conventional therapy for the severely affected arm during subacute

- rehabilitation after stroke: An analysis of physiotherapy and occupational therapy practice. *Physiotherapy Research International*, 23(1), 1. 2018. <https://doi.org/10.1002/pri.1683>
- Debarnot, U., Sperduti, M., Di Rienzo, F., & Guillot, A. Experts bodies, experts minds: How physical and mental training shape the brain. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8(MAY). 2014. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00280>
- Fernández-Gómez, E., & Sánchez-Cabeza, Á.. Motor imagery: A systematic review of its effectiveness in the rehabilitation of the upper limb following a stroke. *Revista de Neurología*, 66(5), 137–146. 2018. <https://doi.org/10.33588/rn.6605.2017394>
- García Carrasco, D., & Aboitiz Cantalapedra, J. Effectiveness of motor imagery or mental practice in functional recovery after stroke: a systematic review. *Neurología (English Edition)*, 31(1), 43–52. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2013.02.008>
- Grangeon, M., Revol, P., Guillot, A., Rode, G., & Collet, C. Could motor imagery be effective in upper limb rehabilitation of individuals with spinal cord injury? A case study. *Spinal Cord*, 50(10), 766–771. 2012. <https://doi.org/10.1038/sc.2012.41>
- Hara, Y. Brain plasticity and rehabilitation in stroke patients. *Journal of Nippon Medical School*, 82(1), 4–13. 2015. <https://doi.org/10.1272/jnms.82.4>
- Hardwick, R. M., Caspers, S., Eickhoff, S. B., & Swinnen, S. P. Neural Correlates of Motor Imagery, Action Observation, and Movement Execution: A Comparison Across Quantitative Meta-Analyses. *BioRxiv*, 1–50. 2017. <https://doi.org/10.1101/198432>
- Hardwick, R. M., Caspers, S., Eickhoff, S. B., & Swinnen, S. P. Neural correlates of action: Comparing meta-analyses of imagery, observation, and execution. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 94, 31–44. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.08.003>
- Hatem, S. M., Saussez, G., della Faille, M., Prist, V., Zhang, X., Dispa, D., & Bleyenheuft, Y. Rehabilitation of motor function after stroke: A multiple systematic review focused on techniques to stimulate upper extremity recovery. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10(SEP2016). 2016. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00442>
- Henschke, J. U., & Pakan, J. M. P. Engaging distributed cortical and cerebellar networks through motor execution, observation, and imagery. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 17(April), 1–11. 2023. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2023.1165307>
- Ietswaart, M., Johnston, M., Dijkerman, H. C., Joice, S., Scott, C. L., MacWalter, R. S., & Hamilton, S. J. C. Mental practice with motor imagery in stroke recovery: Randomized controlled trial of efficacy. *Brain*, 134(5), 1373–1386. 2011. <https://doi.org/10.1093/brain/awr077>
- Kaya, M., Binli, M. K., Ozbay, E., Yanar, H., & Mishchenko, Y. Data descriptor: A large electroencephalographic motor imagery dataset for electroencephalographic brain computer interfaces. *Scientific Data*, 5(October), 1–16. 2018. <https://doi.org/10.1038/sdata.2018.211>
- Khan, F., Amaty, B., Galea, M. P., Gonzenbach, R., & Kesselring, J. Neurorehabilitation: applied neuroplasticity. *Journal of Neurology*, 264(3), 603–615. 2017. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8307-9>
- Kristensen, H. K., Ytterberg, C., Jones, D. L., & Lund, H. Research-based evidence in stroke rehabilitation: an investigation of its implementation by physiotherapists and occupational therapists. *Disability and Rehabilitation*, 38(26), 2564–2574. 2016. <https://doi.org/10.3109/09638288.2016.1138550>
- Le Danseur, M. Stroke Rehabilitation. *Critical Care Nursing Clinics of North America*, 32(1), 97–108. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cnc.2019.11.004>
- Lee, W. H., Kim, E., Seo, H. G., Oh, B. M., Nam, H. S., Kim, Y. J., ... Bang, M. S. Target-oriented motor imagery for grasping action: different characteristics of brain activation between kinesthetic and visual imagery. *Scientific Reports*, 9(1), 1–14. 2019. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49254-2>
- Li, F., Zhang, T., Li, B. J., Zhang, W., Zhao, J., & Song, L. P. Motor imagery training induces changes in brain neural networks in stroke patients. *Neural Regeneration Research*, 13(10), 1771–1781. 2018. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.238616>
- Li, S. Spasticity, motor recovery, and neural plasticity after stroke. *Frontiers in Neurology*, 8(APR), 1–8. 2017. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00120>
- Liu, X., Zhang, W., Li, W., Zhang, S., Lv, P., & Yin, Y. Effects of motor imagery based brain-computer interface on upper limb function and attention in stroke patients with hemiplegia: a randomized controlled trial. *BMC Neurology*, 23(1), 1–14. 2023. <https://doi.org/10.1186/s12883-023-03150-5>
- Maier, M., Ballester, B. R., & Verschure, P. F. M. J. Principles of Neurorehabilitation After Stroke Based on Motor Learning and Brain Plasticity Mechanisms. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 13(December), 1–18. 2019. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2019.00074>
- Munzert, J., Lorey, B., & Zentgraf, K. Cognitive motor processes: The role of motor imagery in the study of motor representations. *Brain Research Reviews*, 60(2), 306–326. 2009. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2008.12.024>
- Nunes, S., Pereira, C., & Gomes da Silva, M. Evolução Funcional de Utentes após AVC nos Primeiros Seis Meses Após a Lesão. *ESSFisiOnline*, 1 (3), 3–20, 2005
- Oh, H. S., Kim, E. J., Kim, D. Y., & Kim, S. J. Effects of adjuvant mental practice on affected upper limb function following a stroke: Results of three-dimensional motion analysis, fugal-meyer assessment of the upper extremity and motor activity logs. *Annals of Rehabilitation Medicine*, 40(3), 401–411. 2016. <https://doi.org/10.5535/arm.2016.40.3.401>
- Plakoutsis, G., Paraskevopoulos, E., Zavvos, A., & Papandreou, M. The Effects of Motor Imagery on Pain in Lower Limb Sports Injuries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Healthcare (Switzerland)*, 10(12), 1–11. 2022. <https://doi.org/10.3390/healthcare10122545>
- Raghavan, P. Upper Limb Motor Impairment After Stroke. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, 26(4), 599–610. 2015. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2015.06.008>
- Renton, T., Tibbles, A., & Topolovec-Vranic, J. Neurofeedback as a form of cognitive rehabilitation therapy following stroke: A systematic review. *PLoS ONE*, 12(5), 1–17. 2017. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177290>
- Ruffino, C., Gaveau, J., Papaxanthis, C., & Lebon, F. An acute session of motor imagery training induces use-dependent plasticity. *Scientific Reports*, 9(1), 20002. 2019. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56628-z>
- Saini, V., Guada, L., & Yavagal, D. R. Global Epidemiology of Stroke and Access to Acute Ischemic Stroke Interventions. *Neurology*, 97(20), S6–S16. 2021. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000012781>
- Sakurada, T., Nakajima, T., Morita, M., Hirai, M., & Watanabe, E. Improved motor performance in patients with acute stroke using the optimal individual attentional strategy. *Scientific Reports*, 7(January), 1–10. 2017. <https://doi.org/10.1038/srep40592>
- Salvalaggio, S., Cacciante, L., Maistrello, L., & Turolla, A. Clinical Predictors for Upper Limb Recovery after Stroke Rehabilitation: Retrospective Cohort Study. *Healthcare (Switzerland)*, 11(3), 1–11. 2023. <https://doi.org/10.3390/healthcare11030335>
- Santos, H., Baleia, I., Xavier, A., Branco, D., Leal, J., & Almeida, P. Effects of priming therapies on motor dysfunctions and cortical excitability in stroke patients: systematic review. *RevSALUS - Revista Científica Da Rede Académica Das Ciências Da Saúde Da Lusofonia*, 4(3). 2022. <https://doi.org/10.51126/revsalus.v4i3.467>

- Schack, T., Essig, K., Frank, C., & Koester, D. Mental representation and motor imagery training, 8(May), 1–10. 2014. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00328>
- Schack, T., & Frank, C. Mental Representation and the Cognitive Architecture of Skilled Action. *Review of Philosophy and Psychology*. 2020. <https://doi.org/10.1007/s13164-020-00485-7>
- Schuster, C., Hilfiker, R., Amft, O., Scheidhauer, A., Andrews, B., Butler, J., ... Ettlin, T. Best practice for motor imagery: a systematic literature review on motor imagery training elements in five different disciplines. *BMC Medicine*, 9(1), 75. 2011. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-75>
- Schwartz, A. B. Leading Edge Perspective Movement: How the Brain Communicates with the World. *Cell*, 164(6), 1122–1135. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.02.038>. Movement
- Sharma, N., & Baron, J. C. Does motor imagery share neural networks with executed movement: A multivariate fMRI analysis. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7(SEP), 1–8. 2013. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00564>
- Shin, Y. I., Kim, S. Y., Lee, H. I., Kim, D. Y., Lee, J., Sohn, M. K., ... Kim, Y. H. Association between Spasticity and Functional Impairments during the First Year after Stroke in Korea: The KOSCO Study. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation (Vol. 97)*. 2018. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000000916>
- Stinear, C. M., & Byblow, W. D. Predicting and accelerating motor recovery after stroke. *Current Opinion in Neurology*, 27(6), 624–630. 2014. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000153>
- Stinear, C. M., Fleming, M. K., Barber, P. A., & Byblow, W. D. Lateralization of motor imagery following stroke. *Clinical Neurophysiology*, 118(8), 1794–1801. 2007. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.05.008>
- Stoykov, M. E., & Madhavan, S. Motor Priming in Neurorehabilitation. *Journal of Neurologic Physical Therapy*, 39(1), 33–42. 2015. <https://doi.org/10.1097/NPT.0000000000000065>
- Su, F., & Xu, W. Enhancing Brain Plasticity to Promote Stroke Recovery. *Frontiers in Neurology*, 11(October), 1–15. 2020. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.554089>
- Turella, L., & Lingnau, A. Neural correlates of grasping. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8(SEP), 1–8. 2014. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00686>
- Villa-Berges, E., Laborda Soriano, A. A., Lucha-López, O., Tricas-Moreno, J. M., Hernández-Secorún, M., Gómez-Martínez, M., & Hidalgo-García, C. Motor Imagery and Mental Practice in the Subacute and Chronic Phases in Upper Limb Rehabilitation after Stroke: A Systematic Review. *Occupational Therapy International*, 2023, 1–12. 2023. <https://doi.org/10.1155/2023/3752889>
- Williams, J., Pearce, A. J., Loporto, M., Morris, T., & Holmes, P. S. The relationship between corticospinal excitability during motor imagery and motor imagery ability. *Behavioural Brain Research*, 226(2), 369–375. 2012. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.09.014>
- Winstein, C. J., Stein, J., Arena, R., Bates, B., Cherney, L. R., Cramer, S. C., ... Zorowitz, R. D. Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke (Vol. 47)*. 2016. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000098>
- Wongergem, R., Pisters, M. F., Wouters, E. J., Olthof, N., De Bie, R. A., Visser-Meily, J. M. A., & Veenhof, C. The course of activities in daily living: Who is at risk for decline after first ever stroke? *Cerebrovascular Diseases*, 43(1–2), 1–8. 2017. <https://doi.org/10.1159/000451034>

Imobilização da coluna em vítimas de trauma em contexto extra-hospitalar: protocolo de *scoping review*

Spinal immobilization in trauma victims in an out-of-hospital setting: Scoping Review protocol

Liliana Silva^{1*} , Liliana Mota³ , José António Gomes² , Mário Branco³ 

¹Serviço de Urgência, Unidade Local de Saúde de Matosinhos - Hospital Pedro Hispano, Matosinhos, Portugal

²Instituto Nacional de Emergência Médica, Porto, Portugal

³Escola Superior de Saúde Norte da Cruz Vermelha Portuguesa, Oliveira de Azeméis, Portugal

*Autor correspondente/Corresponding author: liliana.enf@outlook.pt

Recebido/Received: 17-01-2024; Revisto/Revised: 16-04-2024; Aceite/Accepted: 26-04-2024

Resumo

Introdução: O trauma é uma das principais causas de morbimortalidade a nível mundial. A imobilização da coluna tem sido uma prática realizada de forma sistemática, tendo em vista a garantia da segurança e a minimização do impacto de efeitos adversos na vítima. **Objetivo:** Mapear a evidência científica relativamente à imobilização da coluna em vítimas de trauma em contexto extra-hospitalar. **Métodos:** *Scoping review* com base na estratégia metodológica do *Joanna Briggs Institute*. As bases de dados utilizadas serão a *Cumulative Index to Nursing & Allied Health (CINAHL)*, *Cochrane Plus Collection: Cochrane Central Register of Controlled Trials*; *Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)* e *Database of Abstracts of Reviews of Effects, MedicLatina, MEDLINE COMPLETE, SPORTDiscus* (via EBSCOHost), *Scielo*, *LILACS* and *Sciedirect*. Outras fontes potenciais na literatura cinzenta, incluindo *sites* profissionais, serão pesquisadas como forma complementar, bem como as referências dos artigos incluídos. **Resultados:** Pretende-se com esta revisão agregar a informação relativa à evidência sobre a imobilização da coluna e os efeitos adversos associados e identificar possíveis lacunas de conhecimentos. **Conclusões:** O conhecimento da morbidade associada aos dispositivos de imobilização, bem como a sustentação para a sua utilização poderá contribuir para uma melhor prática assistencial na abordagem eficaz e segura à vítima trauma, garantindo uma tomada de decisão mais informada sobre a necessidade de imobilização.

Palavras-chave: Traumatismos da coluna vertebral, traumatismos da medula espinal, enfermagem em emergência, serviços médicos de emergência.

Abstract

Introduction: Trauma is one of the main causes of morbidity and mortality worldwide. Although there is no evidence to support the safety and efficacy of spinal immobilization and its several adverse effects associated to spinal immobilization of trauma victims, it remains a common practice. **Objective:** To map the evidence regarding the spinal immobilization criteria and its adverse effects associated in trauma patients. **Methods:** The methodological guidelines of the Joanna Briggs Institute for scoping reviews will be followed for this literature review. The databases used will be the Nursing & Allied Health Collection, Cochrane Plus Collection: Cochrane Central Register of Controlled Trials; Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) and Database of Abstracts of Reviews of Effects, MedicLatina, MEDLINE COMPLETE, SPORTDiscus (via EBSCOHost), Scielo, LILACS and Sciedirect. Other potential sources in the gray literature, including professional websites, and the references of the included articles will be considered. **Results:** The results will be summarized and reported in a narrative summary and the evidence should directly respond to the review objective and question, aiming to cluster evidence regarding spinal immobilization and the associated adverse effects and identify possible knowledge gaps. **Conclusion:** Knowledge of morbidity associated with immobilization devices, as well as support for their use, can contribute to better care practice in the effective and safe approach to trauma, ensuring more informed decision-making about the need for immobilization.

Keywords: Spinal injuries, spinal cord injuries, emergency nursing, emergency medical services.

1. INTRODUÇÃO

O trauma é uma importante causa de morbimortalidade em todo o mundo segundo a Organização Mundial de Saúde

1. INTRODUCTION

Trauma is a significant cause of morbidity and mortality worldwide according to the World Health Organization (WHO, 2020). In Portugal, the incidence of accidents and mortality attributed to trauma ranks among the highest in Europe.

(WHO, 2020). Em Portugal, a taxa de sinistralidade e mortalidade atribuída ao trauma é das mais elevadas da Europa, e segundo dados da Autoridade Nacional de Segurança Rodoviária, em 2022, entre janeiro e outubro registaram-se 32 788 acidentes de viação com uma mortalidade nas primeiras 24 horas de 0.4% e isto considerando apenas os acidentes de viação (DGS, 2022). De acordo com a mesma entidade, os custos humanos, económicos e sociais provocados pelos acidentes de viação correspondem a 3,03% do Produto Interno Bruto. Esta quantificação torna-se fundamental para fomentar o debate sobre prevenção rodoviária em todas as suas vertentes e na melhoria da assistência e apoio às vítimas (Silva *et al.*, 2021). A estes dados devemos ainda acrescentar dados relativos a agressões, quedas e acidentes de trabalho e desportivos.

Para prestar uma assistência qualificada e reduzir esses índices, a abordagem inicial no trauma assume os princípios de abordagem XABCDE com a finalidade de identificar, priorizar e intervir atempadamente em situações potencialmente fatais ou que possam implicar morbidade das vítimas (Kreiness *et al.*, 2016).

Outro fator decisivo na abordagem ao doente traumatizado é o tempo. A *Golden Hour* é enfatizada, por cursos de trauma como *Pre-Hospital Trauma Life Support (PHTLS)*, *International Trauma Life Support (ITLS)*, *Advanced Trauma Life Support (ATLS)* entre outros, salientando a importância do transporte imediato de vítimas de trauma para um centro de referência como fator chave no atendimento pré-hospitalar. Isto, é também suportado pela norma portuguesa da Via Verde do Trauma da Direcção Geral da Saúde, em que os indicadores de qualidade estão maioritariamente relacionados com os tempos de desempenho e transporte (DGS, 2022).

A prevenção de lesões secundárias ou deterioração neurológica devido ao traumatismo medular é uma das preocupações dos profissionais de saúde, tendo em conta as implicações devastadoras a longo prazo na independência, funcionalidade, saúde e qualidade de vida das vítimas e familiares, sobrepondo-se a imobilização aos pressupostos anteriormente descritos. Aliás, a estabilização da coluna cervical é enfatizada, estando associada ao passo A da metodologia XABCDE (Kreiness *et al.*, 2016).

A publicação de um estudo retrospectivo de Geisler em 1966, deu mote ao que hoje conhecemos como imobilização de vítimas de trauma (ten Brinke *et al.*, 2018). Este estudo afirmava que a imobilização pré-hospitalar poderia prevenir a deterioração neurológica secundária ao trauma por meio da aplicação de plano rígido e colar cervical. Contudo, a este procedimento tem sido apontada a falta de estudos de alta qualidade que o suportem, assim como a sua contestada a sua eficácia (Geldenhuys & Downing, 2020). Considera-se, assim, para esta revisão, que o procedimento de imobilização é a aplicação de plano duro com apoios laterais de cabeça, cintos-aranha e colar cervical, conforme descrito no Manual de Trauma do Departamento de Formação em Emergência Médica do Instituto Nacional de Emergência Médica (INEM), que é o organismo que tutela a formação em emergência pré-hospitalar a nível nacional (INEM, 2023).

Por outro lado, a casuística de lesões medulares é reduzida, variando a sua incidência de 16 a 40 por milhão, na Europa

According to data from the National Road Safety Authority, in 2022 alone, between January and October, there were 32,788 road accidents resulting in a mortality rate of 0.4% within the first 24 hours, focusing solely on road-related incidents (DGS, 2022). Moreover, the same entity reports that the human, economic, and social costs stemming from road accidents represent 3.03% of the Gross Domestic Product. This quantification is pivotal for stimulating discourse on road accident prevention across all facets and enhancing assistance and support for victims (Silva *et al.*, 2021). Furthermore, it is imperative to incorporate data concerning assaults, falls, and incidents occurring in both occupational and sporting environments.

To ensure proficient assistance and mitigate these statistics, the initial approach to trauma adopts the XABCDE assessment, aiming to swiftly identify, prioritize, and intervene in potentially life-threatening scenarios or those that could result in patient morbidity (Kreiness *et al.*, 2016).

Another critical aspect in managing trauma patients is time. The concept of the Golden Hour is underscored in trauma courses such as *Pre-Hospital Trauma Life Support (PHTLS)*, *International Trauma Life Support (ITLS)*, *Advanced Trauma Life Support (ATLS)*, among others. These courses emphasize the urgent need for immediate transportation of trauma patients to specialized centers, recognizing it as a pivotal element in pre-hospital care. Furthermore, this principle is reinforced by the Portuguese standard of the Trauma Green Route established by the Directorate-General of Health, where performance and transportation times predominantly constitute quality indicators (DGS, 2022).

Preventing secondary injuries or neurological deterioration due to spinal trauma is a concern for healthcare professionals, considering the devastating long-term implications on the independence, functionality, health, and quality of life of victims and their families, taking precedence over immobilization as previously described. Indeed, cervical spine stabilization is emphasized, being associated with step A of the XABCDE methodology (Kreiness *et al.*, 2016).

The publication of a retrospective study by Geisler in 1966 set the stage for what is now known as the immobilization of trauma victims (ten Brinke *et al.*, 2018). This study stated that pre-hospital immobilization could prevent secondary neurological deterioration due to trauma, through the application of rigid splints and cervical collars. However, this procedure has been criticized for lacking high-quality studies supporting it, as well for its effectiveness (Geldenhuys & Downing, 2020). Thus, for this review, immobilization procedure is considered the application of rigid splints with lateral head supports, spider belts, and cervical collars, as described in the trauma manual of the emergency medical training department of the National Institute of Medical Emergency (INEM), which oversees pre-hospital Emergency training nationwide (INEM, 2023).

On the other hand, the incidence of spinal cord injuries is low, ranging from 16 to 40 per million in Western Europe and the US, respectively (Chen *et al.*, 2022).

Over the past decade, there has been a surge in publications shedding light on the morbidity linked with the use of immobilization devices, highlighting concerns regarding the safety of this practice (Castro-Marin *et al.*, 2020; Geldenhuys

Ocidental e nos EUA respetivamente (Chen *et al.*, 2022).

Na última década tem crescido o número de publicações que identificam uma morbilidade associada aos dispositivos de imobilização, alertando para a falta de inocuidade desta prática (Castro-Marin *et al.*, 2020; Geldenhuys & Downing, 2020; Maschmann *et al.*, 2019).

Vários estudos demonstram os diversos efeitos adversos associados aos dispositivos, apontando-lhes maior incidência de lesões cutâneas, compromisso da função ventilatória, compromisso da via aérea, aumento da pressão intracraniana, atrasos no transporte, dor e desconforto da vítima. Também são apontados tempos de permanência mais longos em serviços de emergência de vítimas imobilizadas, bem como a sua exposição a um maior número de exames de imagem, na sua maioria desnecessários e aumentando custos hospitalares (Chen *et al.*, 2022; Geldenhuys & Downing, 2020; Maschmann *et al.*, 2019).

Numa revisão sistemática de literatura de Geldenhuys & Downing (2020) foi identificada a necessidade de reduzir o uso de dispositivos de imobilização, implementando novos algoritmos de apoio à tomada de decisão, recomendando uma abordagem mais seletiva, criteriosa e baseada em evidências. Para Feld (2018), a alteração do paradigma na abordagem da vítima de trauma, deve considerar não só o mecanismo da lesão, mas também os sinais clínicos presentes e centrados na vítima, corroborado também por Maschmann *et al.* (2019), que salientam que algoritmos baseados apenas no mecanismo de lesão poderão originar imobilizações desnecessárias.

A resposta para uma abordagem eficaz, centrada no *outcome* clínico e neurológico rege-se por uma intervenção especializada, diferenciada, baseada nas mais recentes evidências promovendo a qualidade e segurança dos cuidados pré-hospitalares. Se um dos focos de preocupação nos cuidados pré-hospitalares é reduzir taxas de morbilidade e mortalidade associadas ao trauma, impera a necessidade de atualizar e operacionalizar protocolos de atuação e qualificar os seus profissionais, por forma a otimizar a resposta ao trauma. É, portanto, fundamental garantir que os profissionais sejam empoderados de conhecimento científico robusto que garanta um processo de tomada de decisão centrado no melhor *outcome*.

Pretende-se com esta *scoping review* mapear a evidência científica relativamente à imobilização da coluna em vítimas de trauma em contexto extra-hospitalar, de forma a agregar o conhecimento que permita aos profissionais de saúde um juízo clínico assertivo e qualificado na gestão de vítimas de trauma com suspeita de lesões de coluna.

Do exposto acima, resulta a questão norteadora da revisão: "Qual a evidência sobre a imobilização da coluna em vítimas de trauma em contexto extra-hospitalar?"

2. MATERIAL E MÉTODOS

A *scoping review* é o tipo de estudo mais indicado quando se pretende mapear conceitos, identificando lacunas de conhecimentos (Peters *et al.*, 2020).

Esta revisão será realizada segundo a metodologia do Joanna Briggs Institute (JBI) e os resultados serão apresentados utilizando o diagrama PRISMA *Extension for Scoping reviews*

& Downing, 2020; Maschmann *et al.*, 2019). Numerous studies have elucidated the diverse adverse effects associated with these devices, revealing a heightened incidence of skin lesions, compromised ventilatory function, impaired airway integrity, elevated intracranial pressure, delays in transportation, as well as discomfort and pain experienced by the victims. Additionally, prolonged stays in emergency services for immobilized victims have been observed, along with their exposure to a greater number of largely unnecessary imaging examinations, leading to escalated hospital costs (Chen *et al.*, 2022; Geldenhuys & Downing, 2020; Maschmann *et al.*, 2019).

In a systematic literature review by Geldenhuys & Downing (2020), the need to reduce the use of immobilization devices was identified, implementing new decision support algorithms, recommending a more selective, thoughtful, and evidence-based approach. According to Feld (2018), shifting the paradigm in trauma victim management should encompass not only the mechanism of injury, but also the current clinical indicators, with a focus on the individual victim. This perspective is further reinforced by Maschmann *et al.* (2019), who underscore that algorithms solely reliant on the mechanism of injury may result in unwarranted immobilizations.

An effective, outcome-centric approach hinges upon specialized, tailored interventions informed by the latest evidence, fostering quality and safety in pre-hospital care. Given that, mitigating morbidity and mortality rates linked with trauma is a paramount concern in pre-hospital care. It becomes imperative to revamp and implement action protocols while enhancing the expertise of professionals to maximize trauma response. Hence, it is imperative to empower professionals with comprehensive scientific expertise, ensuring a decision-making process centered on optimal outcomes. This scoping review endeavors to comprehensively map the scientific evidence pertaining to spinal immobilization in trauma victims within an extra-hospital context. Its overarching goal is to consolidate knowledge, enabling healthcare professionals to make informed and decisive clinical judgments when managing trauma victims presenting with suspected spinal injuries. From the above, the guiding question of the review arises: "What is the evidence on spinal immobilization in trauma victims in an extra-hospital context?"

2. MATERIAL AND METHODS

A scoping review is the most suitable study type when mapping concepts and identifying knowledge gaps (Peters *et al.*, 2020).

This review will adhere to the methodology outlined by the Joanna Briggs Institute. (JBI), and the results will be presented using the PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-SCR) diagram (Tricco *et al.*, 2016).

2.1. RESEARCH STRATEGY AND ELIGIBILITY

The review question will be formulated following the Population, Concept, and Context (PCC) strategy, which will define the inclusion criteria for studies involving adults as the population (P), trauma victims with suspected spinal injury; the concept (C) of spinal immobilization, and the context (C)

(PRISMA – SCR) (Tricco *et al.*, 2016).

2.1. ESTRATÉGIA DE PESQUISA E ELEGIBILIDADE

A pergunta de revisão será delineada tendo em conta a estratégia População, Conceito e Contexto (PCC), definindo-se incluir estudos cuja população (P) seja adultos, vítimas de trauma com suspeita de lesão da coluna; o conceito (C) imobilização da coluna, (C) o ambiente extra-hospitalar.

Os resultados incluem todo o tipo de estudos, incluindo revisões sistemáticas, estudos primários, quantitativos e qualitativos, bem como diretrizes internacionais e nacionais reconhecidas por organizações creditadas e relevantes para a temática, e as referências bibliográficas examinadas para pesquisar artigos adicionais, pertinentes para o estudo.

Quanto à estratégia de pesquisa será realizada sem limitação temporal. Serão incluídos estudos em inglês, português e espanhol, relativos a vítimas adultas com suspeita de lesões da coluna por trauma fechado ou penetrante, em contexto extra-hospitalar. Uma vez que o que se pretende é discutir quais os critérios para aplicação de dispositivos, serão também incluídos estudos que visem os efeitos adversos associados à aplicação de dispositivos e que abordem o *outcome* clínico e/ou neurológico das vítimas que foram sujeitas a imobilização. A idade pediátrica, vítimas grávidas, lesões de coluna de origem não traumática bem como o tratamento e/ou reabilitação de lesões medulares serão excluídos.

A pesquisa inicial será limitada à MEDLINE (via EBSCOHost) tendo como finalidade identificar artigos pertinentes para o tema em questão e selecionar descritores e palavras-chave enquadrados para cada parte do PCC. Aos restantes descritores MESH foi adicionado, o termo imobilização da coluna vertebral ou *spinal immobilization*, tendo em conta a sua relevância para este estudo. Utilizando esses descritores e palavras-chave, será realizada uma pesquisa completa nas bases digitais *Cumulative Index to Nursing & Allied Health (CINAHL)*, *Cochrane Plus Collection: Cochrane Central Register of Controlled Trials; Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)* e *Database of Abstracts of Reviews of Effects, MediciLatina*, MEDLINE COMPLETE, SPORTDiscus (via EBSCOHost), Scielo, LILACS e Sciencedirect (Tabelas 1, 2 e 3). Outras fontes potenciais na literatura cinzenta, incluindo alguns sites profissionais, como a Organização Mundial da Saúde e DGS, serão pesquisadas como forma complementar, bem como as referências dos artigos incluídos examinadas para encontrar outros artigos relacionados e pertinentes.

De forma a identificar a existência de protocolos ou revisões efetuadas sob o tema, foi realizada uma pesquisa em todas as bases de dados onde se pretende realizar a pesquisa completa não se encontrando nenhum estudo com a mesma finalidade e objetivo que este estudo.

of the pre-hospital environment.

The results will include all types of studies, including systematic reviews, primary studies, quantitative and qualitative research, as well as internationally and nationally recognized guidelines from accredited organizations relevant to the topic. Additionally, bibliographic references will be examined to search for additional relevant articles.

Regarding the search strategy, there will be no temporal limitation. Studies in English, Portuguese, and Spanish related to adult victims with suspected spinal injuries from closed or penetrating trauma in the pre-hospital setting will be included. Studies focusing on the adverse effects associated with the application of devices and addressing the clinical and/or neurological outcomes of immobilized victims will also be included, as the aim is to discuss the criteria for device application. Pediatric age, pregnant victims, non-traumatic spinal injuries, as well as the treatment and/or rehabilitation of spinal cord injuries, will be excluded.

The initial search will be limited to MEDLINE (via EBSCOHost) to identify relevant articles and select descriptors and keywords tailored to each part of the PCC framework. The term "spinal immobilization" was added to the remaining MeSH descriptors, considering its relevance to this study. Using these descriptors and keywords, a comprehensive search will be conducted in the digital databases *Cumulative Index to Nursing & Allied Health (CINAHL)*, *Cochrane Plus Collection: Cochrane Central Register of Controlled Trials; Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)* and *Database of Abstracts of Reviews of Effects, MediciLatina*, MEDLINE COMPLETE, SPORTDiscus (via EBSCOHost), Scielo, LILACS, and Sciencedirect (Tables 1, 2, and 3). Other potential sources in gray literature, including professional websites such as the World Health Organization and DGS, will be searched as a complementary approach, along with examining the references of included articles to find other related and relevant articles.

To identify the existence of protocols or reviews on the topic, a search was conducted in all databases where the comprehensive search is intended, but no study with the same purpose and objective as this study was found.

Tabela/Table 1: Pesquisa na EbscoHost/Search on EbscoHost.

Search	Strategies	Code	Results
"Emergency nurs**"	TI "Emergency nurs**" OR SU "Emergency nurs**" OR AB "Emergency nurs**"	S1	309
"Spinal injuries"	TI "spinal injuries" OR SU "spinal injuries" OR AB "spinal injuries"	S2	194
"Spinal cord injuries"	TI "spinal cord injuries" OR SU "spinal cord injuries" OR AB "spinal cord injuries"	S3	2183
Spinal immobilization	TX Spinal immobilization	S4	40

"Emergency medical services"	TI "emergency medical services" OR SU "emergency medical services" OR AB "emergency medical services"	S5	1518
S1 OR S4		S6	1816
S2 OR S3		S7	2332
S4 AND S6		S8	10
S8 AND S7		S9	5

Tabela/Table 2: Pesquisa na COCHRANE/Research at COCHRANE.

Search	Strategies	Code	Results
"Emergency nurs*"	TI "Emergency nurs*" OR SU "Emergency nurs*" OR AB "Emergency nurs*"	S1	309
"Spinal injuries"	TI "spinal injuries" OR SU "spinal injuries" OR AB "spinal injuries"	S2	194
"Spinal cord injuries"	TI "spinal cord injuries" OR SU "spinal cord injuries" OR AB "spinal cord injuries"	S3	2183
Spinal immobilization	TX Spinal immobilization	S4	40
"Emergency medical services"	TI "emergency medical services" OR SU "emergency medical services" OR AB "emergency medical services"	S5	1518
S1 OR S4		S6	1816
S2 OR S3		S7	2332
S4 AND S6		S8	10
S8 AND S7		S9	5

Tabela/Table 3: Pesquisa na Sciencedirect and LILACS/Search in Sciencedirect and LILACS.

Search strategy	Data base	Results
("Spinal immobilization" AND ("Emergency nursing" OR "Emergency medical services")) AND ("Spinal injuries" OR "Spinal cord injuries")	Sciencedirect	35
("Spinal immobilization" AND ("Emergency nursing" OR "Emergency medical services")) AND ("Spinal injuries" OR "Spinal cord injuries")	LILACS	17

2.2. EXTRAÇÃO DE DADOS

Todos os artigos e documentos identificados serão importadas para o Rayyan – Intelligent Systematic Review Software e removidos os duplicados. Será realizada uma primeira análise e eliminação com base inicialmente nas informações expressas no título. Posteriormente, os resumos serão analisados por dois revisores independentes, de forma cega, para identificar os estudos elegíveis. Na eventualidade de qualquer discrepância entre os dois revisores, poderá ser utilizado um terceiro revisor.

Em seguida, os textos completos serão avaliados com base na sua elegibilidade previamente definida e serão submetidos a uma análise do texto integral.

Foi desenvolvida uma tabela de extração de dados inicial, baseada na desenvolvida pela JBI e que poderá ser sujeita a modificações ao longo do desenvolvimento desta revisão caso seja pertinente (Tabela 4) (Peters et al., 2020).

2.2. DATA EXTRACTION

All identified articles and documents will be imported into Rayyan - Intelligent Systematic Review Software, and duplicates will be removed. A preliminary analysis and elimination will be conducted, based initially on the information expressed in the title. Subsequently, abstracts will be independently analyzed by two reviewers in a blinded manner to identify eligible studies. In the event of any discrepancy between the two reviewers, a third reviewer may be used.

Next, full texts will be assessed based on their pre-defined eligibility criteria and subjected to a full-text analysis.

An initial data extraction table has been developed based on that developed by JBI and may be subject to modifications throughout the development of this review if pertinent (Table 4) (Peters et al., 2020).

Tabela/Table 4: Tabela de extração de dados/Data extraction table.

CODE	Country	Author, date	Type of studies/ articles	Total of participants/ articles	Purpose	Results	Conclusions
SC_1							
SC_2							

2.3. ANÁLISE DE DADOS E APRESENTAÇÃO DE RESULTADOS

Os dados recolhidos serão resumidos e analisados para posteriormente serem apresentados sob a forma de síntese narrativa e qualitativa, com recurso a tabelas, em concordância com a metodologia adotada (Peters et al., 2020).

3. RESULTADOS

Com esta revisão, pretende-se mapear critérios de aplicação de dispositivos de imobilização em vítimas de trauma adultas com suspeita de lesão medular, de forma a sustentar novos protocolos de atuação. Tem também como objetivo identificar e avaliar o impacto dos efeitos secundários associados a esses dispositivos validando a falta de inocuidade a que se associa esta prática. O desenvolvimento desta revisão poderá validar a importância do papel do Enfermeiro Especialista no conhecimento das evidências mais atuais e da importância do seu papel enquanto elemento diferenciado numa equipa de trauma.

4. DISCUSSÃO

Com os resultados obtidos serão discutidos os critérios a aplicar de forma a evitar imobilizações desnecessárias e reforçar a consciencialização dos profissionais acerca dos efeitos deletérios dos dispositivos.

5. CONCLUSÕES

A prática de imobilização de vítimas de trauma baseada apenas no mecanismo de trauma é tida como uma prática protetora de dano neurológico, inócua e realizada de forma rotineira pelos profissionais de saúde. Há mais de duas décadas que têm vindo a surgir evidências da falta de estudos de qualidade que sustentem a sua eficácia e atribuem aos dispositivos de imobilização uma morbilidade própria, colocando em causa a sua inocuidade.

De forma a sustentar novas *guidelines* e protocolos de atuação que auxiliem o juízo clínico e a tomada de decisão quanto à aplicação de dispositivos de imobilização impera a necessidade de mapear a evidência científica e validar conceitos de forma a providenciar qualidade e segurança na abordagem às vítimas de trauma, garantindo o melhor *outcome* clínico e neurológico.

Esta *scoping review* pretende sustentar protocolos de atuação baseados na mais atual evidência e disseminar uma prática assistencial de qualidade e promotora de segurança.

Como implicações para a prática clínica, pretende-se que esta revisão fomente a operacionalização de protocolos que reduzam a utilização de dispositivos de imobilização sem indicação e a implementação de estratégias de formação e sensibilização dos profissionais de saúde de acordo com novas diretrizes. Relativamente aos contributos para a investigação, será expectável que fomente estudos que avaliem a aplicação de novos protocolos e identifiquem que barreiras que podem comprometer a sua operacionalização.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não existir conflitos de interesse.

2.3. DATA ANALYSIS AND PRESENTATION OF RESULTS

The collected data will be summarized and analyzed to be subsequently presented in the form of a narrative and qualitative synthesis, using tables, in accordance with the adopted methodology (Peters et al., 2020).

3. RESULTS

The objective of this review is twofold: firstly, to delineate criteria for the utilization of immobilization devices in adult trauma victims with suspected spinal cord injury, thereby facilitating the formulation of new action protocols. Secondly, it aims to identify and evaluate the adverse effects linked to the utilization of such devices, consequently reinforcing the safety concerns surrounding this practice. The advancement of this review holds promise in substantiating the pivotal role of Specialist Nurses in integrating the most recent evidentiary findings, thus emphasizing their significance as members of a trauma team.

4. DISCUSSION

The acquired findings will be leveraged to deliberate on the criteria to be implemented, aiming to mitigate unwarranted immobilizations and augment professional cognizance concerning the adverse effects of such devices.

5. CONCLUSIONS

The practice of immobilizing trauma victims solely based on the mechanism of injury is widely perceived as a protective measure against neurological damage, commonly regarded as innocuous, and routinely implemented by healthcare professionals. However, over the past two decades, emerging evidence has highlighted the dearth of high-quality studies supporting its efficacy and has associated immobilization devices with their own morbidity, thereby raising concerns about their safety.

To advance the development of new guidelines and action protocols that facilitate clinical judgment and decision-making regarding the application of immobilization devices, it is imperative to comprehensively map scientific evidence and validate concepts. This endeavor is crucial for ensuring the delivery of high-quality care and safety in the management of trauma victims, thereby optimizing both clinical and neurological outcomes.

This scoping review aims to establish action protocols grounded in the latest evidence and propagate a practice conducive to quality care and safety. Regarding clinical implications, it is intended to advocate for the adoption of protocols aimed at minimizing the unwarranted use of immobilization devices, and promoting the implementation of training and awareness-raising strategies for healthcare professionals in alignment with updated guidelines. In terms of research contributions, it is anticipated to spur studies evaluating the efficacy of new protocols and identifying barriers that could hinder their implementation.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that there are no conflicts of interest.

CONTRIBUIÇÕES AUTORAIS

Conceptualização: Silva, L. e Branco, M.; metodologia: Silva, L. e Branco, M.; validação, Silva, L.; Gomes, J.A. e Branco, M.; análise formal: Silva, L. e Branco, M.; investigação: Silva, L. e Branco, M.; redação - preparação do *draft* original, Silva, L. e Branco, M.; redação - revisão e edição, Mota, L.; Silva, L. e Branco, M.; visualização: Silva, L.; Gomes, J.A. e Branco, M.; supervisão: Silva, L. e Branco, M.; coordenação do projeto, Silva, L. e Branco, M. Todos os autores leram e concordaram com a versão publicada do manuscrito.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

Conceptualisation: Silva, L. and Branco, M.; methodology: Silva, L. and Branco, M.; validation: Silva, L.; Gomes, J.A. and Branco, M.; formal analysis: Silva, L. and Branco, M.; research: Silva, L. and Branco, M.; writing - preparation of the original draft, Silva, L. and Branco, M.; writing - revision and editing, Mota, L.; Silva, L. and Branco, M.; visualisation: Silva, L.; Gomes, J.A. and Branco, M.; supervision: Silva, L. and Branco, M.; project coordination, Silva, L. and Branco, M. All the authors have read and agreed with the published version of the manuscript.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS/REFERENCES

- Castro-Marin, F., Gaither, J. B., Rice, A. D., N. Blust, R., Chikani, V., Vossbrink, A., Bobrow, B. J. Prehospital Protocols Reducing Long Spinal Board Use Are Not Associated with a Change in Incidence of Spinal Cord Injury. *Prehospital Emergency Care* 24 (3): 401–410, 2020.
- Chen, H. A., Hsu, S. T., Shin, S. D., Jamaluddin, S. F., Son, D. N., Hong, K. J., Tanaka, H., Sun, J. T., Chiang, W. C., The PATOS Clinical Research Network, Participating Nation Investigators, Ramakrishnan, T. V., Jamaluddin, S. F., Tanaka, H., Velasco, B., Hong, K. J., Sun, J. T., Khruerkarnchana, P., Llc, S. F., Van Dai, N. A multicenter cohort study on the association between prehospital immobilization and functional outcome of patients following spinal injury in Asia. *Scientific Reports* 12 (1): 3492, 2022.
- DGS. *Norma n.º 012/2022: Via Verde do Trauma no Adulto (012/2022)*. Disponível em : <https://normas.dgs.min-saude.pt/2022/11/18/via-verde-do-trauma-no-adulto/>, consultado em 12/04/2024, 2022.
- Goldenhuis, M. J., Downing, C. Evidence-Based Nursing Care for Spinal Nursing Immobilization: A Systematic Review. *Journal of Emergency Nursing* 46 (3): 318–337, 2020.
- INEM. *Manual de trauma—Técnicas*. Disponível em : <https://www.inem.pt/wp-content/uploads/2023/07/Manual-de-Trauma-Tecnicas.pdf>, consultado em 12-9-2023, 2023.
- Kreinst, M., Gliwitzky, B., Schüler, S., Grütznert, P. A., Münzberg, M. Development of a new Emergency Medicine Spinal Immobilization Protocol for trauma patients and a test of applicability by German emergency care providers. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine* 24(1):71, 2016.
- Maschmann, C., Jeppesen, E., Rubin, M. A., Barfod, C. New clinical guidelines on the spinal stabilisation of adult trauma patients – consensus and evidence based. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine* 27(1): 77, 2019.
- Peters, M. D. J., Marnie, C., Tricco, A. C., Pollock, D., Munn, Z., Alexander, L., McInerney, P., Godfrey, C. M., Khalil, H. Updated methodological guidance for the conduct of scoping reviews. *JBI Evidence Synthesis* 18(10): 2119–2126, 2020.
- Silva, C. M., Bravo, J. M., Gonçalves, J. Impacto Económico e Social da Sinistralidade Rodoviária em Portugal. Disponível em: http://www.ansr.pt/Documents/Impacto_Economico_Social_Sinistralidade_Rodoviaria.pdf, consultado em 12-9-2023, 2021.
- ten Brinke, J. G., Groen, S. R., Dehnad, M., Saltzherr, T. P., Hogervorst, M., Goslings, J. C. Prehospital care of spinal injuries: A historical quest for reasoning and evidence. *European Spine Journal* 27(12): 2999–3006, 2018.
- Tricco, A. C., Lillie, E., Zarin, W., O'Brien, K., Colquhoun, H., Kastner, M., Levac, D., Ng, C., Sharpe, J. P., Wilson, K., Kenny, M., Warren, R., Wilson, C., Stelfox, H. T., Straus, S. E. A scoping review on the conduct and reporting of scoping reviews. *BMC Medical Research Methodology* 16(1): 15, 2016.
- WHO.WHO reveals leading causes of death and disability worldwide: 2000-2019. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>, consultado em 12-9-2023, 2020.

Experiência de estágio em contexto de unidade de cuidados neonatais: análise segundo a metodologia SWOT

Clinical practice experience in a neonatal care unit: analysis according to the SWOT methodology

Ana Rita Mota¹ , Fernanda Loureiro^{2*} 

¹Escola Superior de Saúde Egas Moniz, Almada, Portugal

²Universidade Católica Portuguesa, Centro de Investigação Interdisciplinar em Saúde, Lisboa, Portugal

*Autor correspondente/Corresponding author: floureiro@ucp.pt

Recebido/Received: 23-11-2023; Revisto/Revised: 19-03-2024; Aceite/Accepted: 05-04-2024

Resumo

Na formação dos estudantes de enfermagem é essencial o desenvolvimento de competências sobretudo durante a prática clínica. Uma forma de fomentar a reflexão é pela elaboração de registos estruturados sobre os episódios vivenciados. Apresenta-se a análise de uma prática clínica num contexto de neonatologia que teve como objetivo refletir acerca do estágio curricular procurando o desenvolvimento de competências e a aprendizagem. Foi utilizada enquanto metodologia a ferramenta de análise *strengths, weaknesses, opportunities e threats* (SWOT). Foi possível identificar aspetos individuais (forças: consciência das capacidades e limitações, a vontade de aprender, a facilidade de comunicação, a relação com a enfermeira tutora; fraquezas: nervosismo e receio) e aspetos ambientais (oportunidades: organização do serviço, diversidade de experiências e ambiente seguro; ameaças: barreiras linguísticas e tempo de estágio). Pela reflexão acerca destes aspetos fundamentados na literatura foi possível o desenvolvimento de competências enquanto futura profissional de enfermagem.

Palavras-chave: Neonatologia, aprendizagem, estudantes de enfermagem, recém-nascido, enfermagem neonatal.

Abstract

In the training of nursing students, the development of skills is essential, especially during clinical practice. One way of encouraging reflection is by making structured records of the episodes experienced. The analysis of a clinical practice in a neonatology setting is presented, with the aim of reflecting on the curricular clinical practice to develop skills and learning. The strengths, weaknesses, opportunities and threats (SWOT) analysis tool was used as a methodology. It was possible to identify individual aspects (strengths: awareness of abilities and limitations, willingness to learn, ease of communication, the relationship with the nurse tutor; weaknesses: nervousness and fear) and environmental aspects (opportunities: organization of the service, diversity of experiences and safe environment; threats: language barriers and length of clinical practice). By reflecting on these aspects, based on the literature, it was possible to develop skills as a future nursing professional.

Keywords: Neonatology, learning, nursing students, newborn, neonatal nursing.

1. INTRODUÇÃO

O curso de enfermagem integra estágios curriculares onde é conferido aos estudantes novas oportunidades de aprender e observar situações características de cada serviço em específico, de modo a aperfeiçoar a arte de saber cuidar. Daqui resultam aprendizagens que, embora se sustentem no ensino teórico que decorre no contexto escolar, só são possíveis adquirir de forma integral através da prestação de cuidados de enfermagem em contexto real. Em ensino clínico serão aplicados e desenvolvidos conhecimentos diversos, com a conceção de um raciocínio cada vez mais crítico e uma tomada de decisão mais autónoma e assertiva. Silva & Silva (2016, p. 103) salientam

1. INTRODUCTION

The nursing course includes curricular clinical practice where students are given new opportunities to learn and observe situations characteristic of each specific service, in order to perfect the art of knowing how to care. This results in learning that, although it is based on theoretical teaching that takes place in the school context, can only be fully acquired through the provision of nursing care in a real context. In clinical teaching, different types of knowledge will be applied and developed, leading to increasingly critical thinking and more autonomous and assertive decision-making. Silva & Silva (2016, p. 103) point out that clinical practice is of great importance and that "Nursing Schools, together with health care institutions, have a great responsibility to help students develop skills for nursing practice".

que os estágios se revestem de grande importância tendo “as Escolas Superiores de Enfermagem, com as instituições prestadoras de cuidados de saúde grande responsabilidade em facilitar aos estudantes o desenvolvimento de capacidades para a prática de enfermagem”.

Para o desenvolvimento de competências de enfermeiros de cuidados gerais torna-se essencial a prática clínica bem como a reflexão em torno dessa mesma prática. É comum no ensino em enfermagem a exigência de documentos reflexivos que podem ter várias designações como os registos de aprendizagem, os diários de aprendizagem ou simplesmente as reflexões. Trata-se de uma estratégia pedagógica que permite ao estudante colocar por escrito o registo segmentado de um evento e analisá-lo de uma forma distanciada. Existem também na literatura diversos formatos estruturados de o realizar como o ciclo reflexivo de Gibbs (2013), o modelo de reflexão estruturada de Driscoll (1994), o modelo de reflexão estruturada de Johns (2022), a estrutura reflexiva de Stephenson (Bulman & Schutz, 2013), a tipologia de reflexão: dimensões e questões guiadas de Jay & Johnson (Bulman & Schutz, 2013) ou a análise SWOT (Sincy, 2016). O acrónimo SWOT deriva do inglês e significa *strengths, weaknesses, opportunities* e *threats*. Tem como objetivos o reconhecimento de novas oportunidades e pontos fortes, que possibilitam um desenvolvimento e evolução contínua, e também a identificação de ameaças e pontos fracos, podendo ser classificados pela sua gravidade ou probabilidade de ocorrência (Sincy, 2016). Trata-se de uma ferramenta interdisciplinar que é utilizada por várias áreas disciplinares onde a enfermagem se inclui (Monteiro & Loureiro, 2023).

Num contexto de estágio curricular desenvolvido numa Unidade de Cuidados Especializados Neonatais (UCEN), foi desenvolvida uma reflexão estruturada do seu decorrer tendo como fio condutor a análise SWOT. Esta metodologia foi selecionada por ser a mais estruturada e portanto, facilitadora do processo de reflexão na ótica de uma estudante. Teve como objetivo refletir acerca do estágio curricular procurando o desenvolvimento de competências e a aprendizagem.

2. METODOLOGIA

O estágio teve uma duração de 5 semanas tendo ficado integrada numa equipa de enfermagem e atribuída a uma enfermeira tutora que se manteve até ao final do estágio. Na primeira semana, a enfermeira tutora promoveu a integração no serviço, mostrou todo o espaço físico, apresentou os elementos da equipa, forneceu informação geral sobre a casuística da unidade, as principais patologias e os fármacos mais comuns. Foram também identificados os temas que deveriam ser alvo de maior estudo. Houve adaptação ao meio envolvente, ao serviço e à equipa multidisciplinar de forma positiva pela receção, apoio e espírito de interajuda por parte da equipa de enfermagem. Ao longo da 2ª e 3ª semanas de estágio teve início a prestação de cuidados ficando com um recém-nascido e família atribuído de forma a conseguir planear e executar os cuidados sempre com supervisão. Na 4ª e 5ª semanas de estágio houve um aumento na autonomia com a atribuição de 2 recém-nascidos e famílias cuja situação clínica requeria cuidados de enfermagem de maior complexidade. No final da 5ª semana notou-se evolução no desempenho e uma boa integração na unidade.

To develop the skills of general care nurses, clinical practice is essential, as well as reflection on that practice. It is common in nursing education to require reflective documents, which can have several designations such as learning logs, learning diaries or simply reflections. This is a pedagogical strategy that allows students to write down a segmented record of an event and analyze it from a distance. There are also various structured ways of doing this in the literature, such as Gibbs' reflective cycle (2013), Driscoll's structured reflection model (1994), Johns' structured reflection model (2022), Stephenson's reflective framework (Bulman & Schutz, 2013), Jay & Johnson's typology of reflection: dimensions and guided questions (Bulman & Schutz, 2013) or SWOT analysis (Sincy, 2016). The English acronym SWOT stands for strengths, weaknesses, opportunities and threats. Its objectives are to recognize new opportunities and strengths, which enable continuous development and evolution, and also to identify threats and weaknesses, which can be classified by their severity or likelihood of occurrence (Sincy, 2016). It is an interdisciplinary tool that is used by various disciplinary areas, including nursing (Monteiro & Loureiro, 2023).

A structured reflection on the course of a curricular clinical practice in a Specialized Neonatal Care Unit (SNCU) was developed using SWOT analysis as a guiding principle. This methodology was selected because it is the most structured and therefore facilitates the process of reflection from a student's point of view. The aim was to reflect on the clinical practice in order to develop skills and learning.

2. METHODOLOGY

The clinical practice lasted five weeks and I was integrated into a nursing team and assigned to a nurse tutor who remained until the end of the clinical practice. In the first week, the nurse tutor helped me integrate into the service, showed me around, introduced me to the team and gave me general information about the unit's caseload, the main pathologies, and the most common drugs used. Topics that should be studied further were also identified. I adapted to the environment, the service and the multidisciplinary team in a positive way due to the welcome, support and spirit of mutual help from the nursing team. During the 2nd and 3rd weeks of the clinical practice, I began to provide care, being assigned a newborn and family so that I could plan and carry out the care, always under supervision. In the 4th and 5th week of the clinical practice, there was an increase in autonomy with the assignment of 2 newborns and families whose clinical situation required more complex nursing care. At the end of the 5th week there was an improvement in performance and good integration into the unit.

The clinical practice was analyzed using the SWOT methodology. The individual strengths identified were: awareness of abilities and limitations, willingness to learn, ease of communication and the relationship with the nurse tutor. With regard to weaknesses, nervousness, fear, time and priority management and difficulty in identifying the monitors' alarm sounds were identified. In terms of environmental aspects, the opportunities identified were: the general organization of the service, the diversity of experiences and the safe environment. As far as threats are concerned, the length of the clinical practice and language barriers when interacting with parents

A análise do estágio foi efetuada com recurso à metodologia SWOT. Enquanto aspetos individuais – pontos fortes foi identificado: a consciência das capacidades e limitações, a vontade de aprender, a facilidade de comunicação e a relação com a enfermeira tutora. No que se refere aos pontos fracos identificou-se o nervosismo, o receio, a gestão de tempo e prioridades e a dificuldade na identificação dos sons de alarme dos monitores. No âmbito dos aspetos ambientais as oportunidades identificadas foram: a organização geral do serviço, a diversidade de experiências e o ambiente seguro. No que concerne às ameaças, o tempo de estágio e as barreiras linguísticas na interação com os pais foram identificadas como os aspetos de maior impacto no decorrer do estágio.

3. DISCUSSÃO COM REVISÃO DA LITERATURA

A análise dos aspetos individuais está relacionada com os recursos que o indivíduo possui, segundo as suas características intrínsecas. A identificação dos respetivos pontos fortes e fracos são muito importantes para a existência de uma introspeção e reconhecimento do que favorece ou compromete o seu desenvolvimento (Monteiro & Loureiro, 2023). Assim, torna-se essencial a criação de estratégias com foco na mudança.

Nos ensinamentos clínicos os estudantes devem potenciar os pontos fortes e ultrapassar as adversidades sentidas, sendo este o objetivo primordial, além de adquirir novas experiências e novos conhecimentos. No que se refere aos aspetos individuais nomeadamente as forças, pela reflexão pessoal e crítica foram identificados aspetos gerais presentes em todos os estágios como a humildade, a empatia, o espírito de equipa, a assiduidade e pontualidade, a exequibilidade de tarefas com qualidade e o perfeccionismo.

A consciência das capacidades e limitações, são características da personalidade que se mantiveram sempre presentes no decorrer do ensino clínico assim como a responsabilização pelas ações praticadas, estivessem elas corretas ou não. Este ponto será útil no futuro, uma vez que é fulcral no desenvolvimento, seja pessoal ou profissional, assumir a responsabilidade de todas as atitudes que tomamos, porque unicamente assim, é possível ter a perceção de quando é necessário mudar, para se alterar comportamentos e evoluir (Harendza, 2022).

A vontade constante em aprender foi mantida assim como a curiosidade e dedicação existindo uma evolução contínua. Em que após cada dia de estágio, este era partilhado e discutido com a enfermeira tutora e exposição de dúvidas. Esta é uma etapa trabalhosa, mas fundamental para o sucesso do estágio pois como refere Santos (2021, p. 45) "estudantes intrinsecamente motivados tendem a extrair maior significado da sua aprendizagem; leem extensamente e relacionam os novos conteúdos com os conhecimentos anteriores".

Outro aspeto individual identificado foi a facilidade na comunicação tanto com os familiares dos recém-nascidos, como com toda a equipa. Foi possível estabelecer relações terapêuticas com os pais e os seus recém-nascidos, sendo estes recetivos ao papel de estudante de enfermagem. Houve também facilidade na realização dos ensinamentos aos pais sendo possível transmitir a informação pretendida. Este aspeto é essencial nos cuidados de enfermagem e sobretudo quando o

were identified as the aspects with the greatest impact during the clinical practice.

3. DISCUSSION WITH LITERATURE REVIEW

The analysis of individual aspects is related to the resources that the individual possesses, according to their intrinsic characteristics. Identifying their strengths and weaknesses is very important for introspection and recognizing what favors or hinders their development. It is therefore essential to create strategies focused on change.

In clinical training, students must make the most of their strengths and overcome adversity, which is the primary objective, as well as acquiring new experiences and new knowledge. With regard to individual aspects, namely strengths, personal and critical reflection identified general aspects present in all the clinical practices, such as humility, empathy, team spirit, assiduity and punctuality, the feasibility of quality tasks and perfectionism.

Awareness of one's abilities and limitations are personality traits that have always been present during clinical teaching, as well as taking responsibility for one's actions, whether they were correct or not. This point will be useful in the future, as taking responsibility for all the attitudes we take is central to development, whether personal or professional, because only in this way is it possible to perceive when it is necessary to change and alter behaviors and evolve (Harendza, 2022).

The constant desire to learn was maintained, as was curiosity and dedication, and there was continuous evolution. After each day of the clinical practice, the day's work was shared and discussed with the nurse tutor and any doubts were answered. This is a demanding stage, but fundamental to the success of the clinical practice because, as Santos (2021, p. 45) states "intrinsically motivated students tend to extract greater meaning from their learning; they read extensively and relate new content to previous knowledge".

Another individual aspect identified was the facility in communicating both with the newborns' families and with the whole team. It was possible to establish therapeutic relationships with the parents and their newborns, and they were receptive to the role of the nursing student. It was also easy to teach the parents, and it was possible to transmit the desired information. This aspect is essential in nursing care, especially when the care model is centered on the specific needs of each family. In this regard, Coelho (2015, p. 6) points out that "the therapeutic use of communication leads to person-centered care rather than task-centered care, thus ensuring people's satisfaction and the quality of the care provided".

The relationship with the nurse tutor was crucial to the success of the clinical practice and was seen as an opportunity in the overall analysis. The establishment of a good professional relationship, the availability she showed, the clarification of doubts and the calm atmosphere she promoted were some of the aspects that fostered autonomy throughout the clinical practice, as well as good integration. In fact, the literature highlights the central importance that the nurse tutor has for the students throughout the clinical practice, being a determining factor in success / failure, satisfaction and the development of professional identity (Vabo et al., 2022).

modelo de cuidados é centrado nas necessidades específicas de cada família. A este propósito Coelho (2015, p. 6) salienta que “o uso terapêutico da comunicação conduz a cuidados centrados na pessoa e não na tarefa, assegurando, assim a satisfação das pessoas e a qualidade dos cuidados prestados”.

A relação com a enfermeira tutora foi determinante para o sucesso do estágio e entendida como uma oportunidade na análise geral. O estabelecimento de uma boa relação profissional, a disponibilidade demonstrada, o esclarecimento de dúvidas e o clima tranquilo que promoveu foram alguns dos aspetos que fomentaram a autonomia ao longo do estágio assim como a boa integração. De facto, a literatura salienta a importância fulcral que o enfermeiro tutor tem para os estudantes ao longo do estágio sendo determinante no sucesso / insucesso, satisfação e formação da identidade profissional (Vabo et al., 2022).

Foi essencial a prática diária com aproveitamento do máximo de tempo possível junto dos recém-nascidos sobretudo quando estão em estado de alerta. O contacto direto com o recém-nascido permitiu trabalhar aspetos como a manipulação do recém-nascido, a avaliação cefalo-caudal, o exame físico, entre outros, procurando identificar as necessidades de cuidados de enfermagem. Este aspeto é essencial para a prática e consequente qualidade dos cuidados e integra a atenção a todos os pormenores, a determinação dos sinais vitais, a observação de possíveis alterações nos mesmos, a verificação da coloração e da integridade da pele na troca da fralda ou mesmo a verificação da permeabilidade dos cateteres venosos periféricos. Ou seja, tudo o que for possível executar e observar, logo no primeiro contacto, deve ser feito, de forma a conseguir gerir melhor e eficazmente o tempo, conseguindo assim atender a todas as necessidades dos recém-nascidos. Agrupar os cuidados é uma prática essencial na enfermagem neonatal evitando manipulações excessivas do recém-nascido (Gaiva et al., 2021). A autonomia, em conjunto com um aumento de autoconfiança, segurança e destreza foi conquistado gradualmente ao longo das semanas de estágio. Neste estágio foram muitos os conselhos e ensinamentos fornecidos pela enfermeira tutora sendo o mais marcante a necessidade de manter a humildade e manter-se fiel aos princípios orientadores da profissão nomeadamente aos princípios ético-deontológicos.

A análise SWOT integra nos aspetos individuais os pontos fracos e, neste item, foi identificado enquanto aspetos principais o nervosismo e o receio. Podem ter um impacto positivo ou negativo no estágio dependendo das estratégias utilizadas pelos estudantes (Loureiro et al., 2024). Estes sentimentos são comuns em estudantes de enfermagem e relacionam-se diretamente com as características pessoais sendo “uma causa das dificuldades sentidas, nomeadamente a timidez (...) e vergonha inicial” (Melo et al., 2017, p. 47). A primeira semana de estágio foi pautada por um misto de emoções, pois apesar de já existir um conhecimento prévio da instituição hospitalar, o serviço era bastante diferente e muito mais específico, especialmente por se tratar de cuidados relacionados com a saúde infantil e pediátrica, mais concretamente recém-nascidos prematuros. Apesar de algum nervosismo e timidez inicial, foi possível estabelecer uma boa integração, principalmente devido à receção atenta, cuidada e calorosa de todos os

It was essential to practice every day, spending as much time as possible with the newborns, especially when they were alert. Direct contact with the newborn made it possible to work on aspects such as handling the newborn, cephalo-caudal assessment, physical examination, among others, in order to identify nursing care needs. This aspect is essential for the practice and consequent quality of care and includes attention to every detail, determining vital signs, observing possible changes in them, checking the color and integrity of the skin when changing the diaper or even checking the permeability of peripheral venous catheters. In other words, everything that can be done and observed at the very first contact should be done, so that time can be managed better and more effectively and all the newborn's needs can be met. Grouping care is an essential practice in neonatal nursing, avoiding excessive handling of the newborn (Gaiva et al., 2021). Autonomy, along with an increase in self-confidence, security and skilfulness was gradually achieved over the weeks of the clinical practice. During this clinical practice, there was a lot of advice and teaching from the nurse tutor, the most important of which was the need to remain humble and stick to the guiding principles of the profession, namely ethical and deontological principles.

The SWOT analysis includes the weak points in the individual aspects and, in this item, nervousness and fear were identified as the main aspects. They can have a positive or negative impact on clinical practice depending on the strategies used by the students (Loureiro et al., 2024). These feelings are common in nursing students and are directly related to personal characteristics, being "a cause of the difficulties experienced, namely shyness (...) and initial shame" (Melo et al., 2017, p. 47). The first week of my clinical practice was marked by a mixture of emotions, because although I already knew the hospital, the service was quite different and much more specific, especially as it dealt with child health and pediatrics, specifically premature newborns. Despite some initial nervousness and shyness, it was possible to integrate well, mainly due to the attentive, careful and warm welcome from all the team members.

Time management and priorities, which were initially the least developed aspects, evolved from week to week, and it became imperative to learn how to better control the time and relational space of nursing care, creating mechanisms and strategies to achieve them, defining priorities adapted to each newborn and their family. For example, at the beginning of the morning shifts, the newborns' milk was checked and prepared, and then the materials needed for bathing were organized in partnership with the parents, thus making the most of the time in order to meet the newborns' feeding needs in good time. This is a very important aspect, given that individuals who know how to learn from experience and turn their actions into experience transform their practice into an opportunity to produce knowledge, in the way they manage their time according to the requirements they have to meet, but also turn it into a time for learning and self-realization (Le Boterf, 1997).

One difficulty was recognizing the alarm sounds from the newborn monitors, as there was no previous experience or contact with this equipment. As a result, there was no way of acting quickly, which is essential in situations such as an abrupt drop in peripheral saturation levels, tachycardia, bradycardia or apnea episodes. As the shifts continued and time passed,

membros da equipa.

A gestão de tempo e prioridades, que inicialmente eram os aspetos menos desenvolvidos, foram evoluindo de semana para semana, tendo-se tornado imperativo aprender a controlar melhor o tempo e espaço relacional de cuidados de enfermagem, criando mecanismos e estratégias para os conseguir atingir, definindo prioridades adaptadas a cada recém-nascido e respetiva família. Por exemplo, no início dos turnos da manhã, eram verificados e preparados os leites dos recém-nascidos e em seguida eram organizados, em parceria com os pais, os materiais necessários para o banho, rentabilizando assim o tempo, de forma a atender atempadamente às necessidades de alimentação dos recém-nascidos. Este aspeto é muito relevante dado que o indivíduo que sabe tirar lições da experiência e transforma a sua ação em experiência, faz da sua prática uma oportunidade de produção de saber, no modo como gere o tempo em função de imposições a respeitar, mas também o transforma em tempo de aprendizagem e autorrealização (Le Boterf, 1997).

Uma dificuldade sentida prendeu-se com o reconhecimento dos sons dos alarmes dos monitores dos recém-nascidos, dado que não existia experiência ou contacto prévio com estes equipamentos. Assim não existia uma rápida atuação que é essencial em situações por exemplo de descida abrupta dos níveis de saturação periférica, taquicardia, bradicardia ou episódios de apneia. Com a continuidade dos turnos e o passar do tempo esta situação foi resolvida sendo capaz de atuar rapidamente. Enquanto estratégias para ultrapassar estes aspetos identificados procurou-se fomentar o estudo, analisar as dificuldades e manipular continuamente os materiais e equipamentos de forma a ganhar mais experiência.

A análise dos aspetos ambientais corresponde à avaliação global das oportunidades e ameaças. As ameaças são fatores que ocorrem num ambiente externo ao indivíduo, incapazes de o mesmo controlar ou evitar, e para estas serem ultrapassadas é necessária a criação de estratégias para minimizar o seu impacto negativo ou até mesmo serem convertidas em futuras oportunidades (Sincy, 2016). Enquanto oportunidades pode-se referir que o serviço onde o estágio decorreu apesar de ser uma unidade pequena, encontra-se bem organizada com todo o material necessário acessível e identificado. O serviço dispõe de uma divisão entre 4 incubadoras e 4 berços, contando com um total de 8 vagas. Foi possível experienciar uma dinâmica equilibrada de turnos e também a oportunidade de trabalhar com diferentes profissionais. Este aspeto fomentou a aquisição de capacidades de adaptação a diferentes formas de trabalhar, sendo uma mais-valia para o futuro no desenvolvimento de um bom trabalho em equipa. De facto, a integração dos estudantes nas equipas é desejável e, identificado como facilitador da inserção futura no mundo do trabalho (Silva & Silva, 2016).

A presença de um ambiente de trabalho seguro e organizado é essencial para existir um bom trabalho em equipa. Segundo Hinkley *et al.* (2023) um ambiente de trabalho seguro é um pré-requisito para um ambiente favorável à prática. De modo a promover um ambiente de trabalho seguro e organizado foram implementadas diversas intervenções como: realização de ensinamentos aos pais, relativamente às medidas de transporte em segurança do recém-nascido em sistemas

this situation was resolved and I was able to act quickly. As strategies for overcoming these aspects, study was practiced, difficulties were analyzed and materials and equipment were continually manipulated to gain more experience.

The analysis of environmental aspects corresponds to the overall assessment of opportunities and threats. Threats are factors that occur in an environment external to the individual, which they are unable to control or avoid, and to overcome them it is necessary to create strategies to minimize their negative impact or even convert them into future opportunities (Sincy, 2016). As to opportunities, it can be said that the service where the clinical practice took place, despite being a small unit, is well organized with all the necessary material accessible and identified. The service is divided into 4 incubators and 4 cribs, with a total of 8 spaces. It was possible to experience a balanced shift dynamic, and also the opportunity to work with different professionals. This has fostered the acquisition of skills in adapting to different ways of working, and is an asset for the future in developing good teamwork. In fact, integrating students into teams is desirable and has been identified as facilitating their future integration into the world of work (Silva & Silva, 2016).

The presence of a safe and organized working environment is essential for good teamwork. According to Hinkley *et al.* (2023) a safe working environment is a prerequisite for a favorable practice environment. In order to promote a safe and organized work environment, various interventions were implemented, such as: teaching parents about measures and safe transport of the newborn in appropriate restraint systems; keeping the newborn unit clean and organized; checking the expiry dates of the drugs to be administered, and correct identification; making discharge notes for newborns and communicating with the health center before discharge.

On the other hand, it was also possible to experience a multiplicity of clinical situations with the opportunity to provide various types of care such as: assessing vital signs, as well as identifying possible morphological and functional changes; preparing and carrying out baths, as well as teaching them; daily weight monitoring; preparing and administering therapy; teaching about breastfeeding; preparing and administering milk; teaching parents about positioning in the crib, changing diapers, urine and feces characteristics, abdominal massage techniques, bottle preparation, choking maneuvers, signs of respiratory distress, signs of illness and safety measures; discharge and transfer notes; nursing records, among others. The opportunity to observe and practice is essential not only for the success of clinical practices, but also for the satisfaction of those involved in this process (Papastavrou *et al.*, 2016).

The last stage of the SWOT analysis consists of identifying threats. In this context, the main situations identified were the language barrier and the length of the clinical practice. There were several situations in which verbal communication was made difficult when the parents only spoke their native language and had no knowledge of Portuguese or even English. In these situations, data collection, the promotion of health-promoting behaviors and even day-to-day interactions were complicated. The strategy adopted was to write down what was required in Google Translate® and then translate it into the

de retenção adequados; manutenção da unidade do recém-nascido limpa e organizada; verificação das datas de validade dos fármacos a administrar, e correta identificação; realização de notas de alta dos recém-nascidos e articulação com o centro de saúde antes do momento da alta.

Por outro lado, foi também possível experienciar uma multiplicidade de situações clínicas com oportunidade de poder prestar cuidados diversos como: a avaliação de sinais vitais, assim como a identificação de possíveis alterações morfológicas e funcionais; a preparação e realização de banhos, bem como os respetivos ensinamentos; a monitorização diária do peso; a preparação e administração de terapêutica; os ensinamentos sobre o aleitamento materno; a preparação e administração de leites; a realização de diversos ensinamentos aos pais relativamente ao posicionamento no berço, mudança da fralda, características da urina e fezes, técnica de massagem abdominal, preparação de biberões, manobra de desengasgamento, sinais de dificuldade respiratória, sinais de doença e medidas de segurança; a realização de notas de alta e de transferência; a realização de registos de enfermagem entre outros. A oportunidade de poder observar e praticar é essencial não só para o sucesso dos estágios, mas também para a satisfação dos intervenientes neste processo (Papastavrou et al., 2016).

A última etapa da análise SWOT consiste na identificação das ameaças. Neste contexto as principais situações identificadas foram a barreira linguística e o tempo de estágio. Verificaram-se diversas situações em que a comunicação verbal era dificultada quando os pais apenas falavam língua nativa e não tinham qualquer domínio da língua portuguesa ou mesmo da inglesa. Nestas situações a realização da colheita de dados, a promoção de comportamentos promotores de saúde ou mesmo as interações do dia a dia eram dificultadas. Foi adotado como estratégia escrever no programa Google Tradutor® o que era pretendido, e posteriormente traduzir para a língua materna dos pais sendo esta estratégia bastante eficaz.

O tempo de estágio assim como os trabalhos académicos a efetivar tiveram como reflexo um maior cansaço e diminuição no desempenho e produtividade. A par das situações clínicas encontradas pelos estudantes também a imposição de um horário a cumprir bem como os trabalhos académicos são identificados na literatura como fatores de stress durante o decorrer dos ensinamentos clínicos (Alanazi et al., 2023; Latif & Nor, 2019; Ma et al., 2022).

4. CONCLUSÕES

O Ensino Clínico tem como intuito primordial aprofundar as principais competências do estudante de enfermagem, uma vez que o contacto clínico permite conhecer a realidade profissional, promove uma relação cordial com a equipa multidisciplinar e desenvolve gradualmente uma prática clínica de excelência com os utentes e respetivas famílias.

O estágio decorrido na UCEN foi enriquecedor no desenvolvimento de competências teórico-práticas que, por sua vez, irão fundamentar a futura prática de enfermagem. De acordo com a análise SWOT e através de uma reflexão pessoal acerca deste estágio foi possível identificar os aspetos principais do ponto de vista individual (forças: consciência das capacidades e limitações, a vontade de aprender, a

parents' mother language, which proved to be very effective.

The length of the clinical practice as well as the academic work to be done resulted in greater tiredness and a decrease in performance and productivity. In addition to the clinical situations encountered by the students, the imposition of a timetable to be met and the academic work are also identified in the literature as stress factors during clinical teaching (Alanazi et al., 2023; Latif & Nor, 2019; Ma et al., 2022).

4. CONCLUSIONS

The main purpose of Clinical Teaching is to deepen the nursing student's main skills, since clinical contact allows them to get to know the professional reality, promotes a cordial relationship with the multidisciplinary team and gradually develops a clinical practice of excellence with users and their families.

The clinical practice at SNCU was enriching in terms of developing theoretical and practical skills which, in turn, will support future nursing practice. According to the SWOT analysis and through personal reflection on this clinical practice, it was possible to identify the main aspects from an individual point of view (strengths: awareness of abilities and limitations, willingness to learn, ease of communication, relationship with the nurse tutor; weaknesses: nervousness and fear) and from an environmental point of view (opportunities: organization of the service, diversity of experiences and safe environment; threats: language barriers and clinical practice time).

In summary, structuring and drawing up this learning log systematized according to the SWOT methodology has made it possible to summarize the course of the clinical practice from a perspective of reflection and personal and professional growth. The use of this type of record is essential in the construction of the student journey and its structured form facilitates the written recording of clinical practice experiences.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflicts of interest.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank the parents, children and health professionals with whom they came into contact during clinical practice.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conceptualization, A.M. and F.L.; methodology, A.M. and F.L.; formal analysis, A.M. and F.L.; research, A.M. and F.L.; resources, A.M. and F.L.; data curation, A.M. and F.L.; writing - preparation of original draft, A. M.; writing - revision and editing, F.L.; visualization, A.M. and F.L. M.; writing - review and editing, F.L.; visualization, A.M. and F.L.; supervision, F.L.; project coordination, A.M.; All authors have read and agreed with the published version of the manuscript.

facilidade de comunicação, a relação com a enfermeira tutora; fraguezas: nervosismo e receio) e do ponto de vista ambiental (oportunidades: organização do serviço, diversidade de experiências e ambiente seguro; ameaças: barreiras linguísticas e tempo de estágio).

Em suma, a estruturação e a elaboração deste registo de aprendizagem sistematizado segundo a metodologia SWOT permitiu sintetizar o decorrer do estágio numa ótica de reflexão e crescimento pessoal e profissional. A utilização deste tipo de registo é essencial na construção do percurso de estudante e a sua forma estruturada é facilitadora do registo escrito das vivências de estágio.

CONFLITO DE INTERESSES

As autoras declaram não existir conflitos de interesse.

AGRADECIMENTOS

As autoras agradecem aos pais, crianças e profissionais de saúde com quem contactaram durante o decorrer do ensino clínico.

CONTRIBUIÇÕES AUTORAIS

Conceptualização, A.M. e F.L.; metodologia, A.M. e F.L.; análise formal, A.M. e F.L.; investigação, A.M. e F.L.; recursos, A.M. e F.L.; curadoria de dados, A.M. e F.L.; redação - preparação do draft original, A.M.; redação - revisão e edição, F.L.; visualização, A.M. e F.L.; supervisão, F.L.; coordenação do projeto, A.M.; Todos os autores leram e concordaram com a versão publicada do manuscrito.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS/REFERENCES

- Alanazi MR, Aldhafeeri NA, Salem SS, Jabari TM, Al Mengah R. Clinical environmental stressors and coping behaviors among undergraduate nursing students in Saudi Arabia: A cross-sectional study. *Int J Nurs Sci*, **10**(1): 97–103, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.ijnss.2022.12.007>
- Bulman, C, Schutz, S. Reflective Practice in Nursing (C. Bulman & S. Schutz, Eds.; 5th ed.). Wiley-Blackwell, New York, 2013.
- Coelho MTV. Comunicação terapêutica em enfermagem: utilização pelos enfermeiros [Universidade do Porto], 2023. <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/82004/2/33990.pdf>
- Driscoll J. Reflective practice for practice. *Sen Nurs*, **14**(1): 47–50, 1994 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8303152>
- Gaiva, M. A. M., Rodrigues, E. da C., Toso, B. R. G. de O., & Mandetta, M. A. (2021). Cuidado integral ao recém-nascido pré-termo e família. Sociedade Brasileira dos Enfermeiros Pediatras.
- Gibbs G. Learning by doing. Oxford Brookes University, Oxford, 2013.
- Harendza S. Taking responsibility. *GMS Jour Med Edu*, **39**(2): Doc27, 2022 <https://doi.org/10.3205/zma001548>
- Hinkley TL, Kuhl L, Liebig D. Professional Identity in Nursing: The Role of Efficacy in Navigating the Work Environment. *Nurs Lead*, **21**(2): 174–178, 2023. <https://doi.org/10.1016/J.MNL.2022.12.006>
- Johns C. Becoming a reflective practitioner. Wiley, New York, 2022.
- Latif RA, Nor MZM. Stressors and coping strategies during clinical practice among diploma nursing students. *Mal Jour Med Sci*, **26** (2): 88–98, 2019. <https://doi.org/10.21315/mjms2019.26.2.10>
- Le Boterf G. De la compétence à la navigation professionnelle. Les Éditions d'Organisation, Paris, 1997.
- Loureiro, F., Peças, D., Neves, A. C., & Antunes, A. V. (2024). Coping strategies and social support in nursing students during clinical practice: A scoping review. *Nursing Open*, **11**(2), e2112. <https://doi.org/10.1002/NOP2.2112>
- Monteiro I, Loureiro F. (2023). Learning report: SWOT analysis of an adolescent death experience in the context of clinical teaching. *RevSALUS*, **5**(1), 2023. <https://doi.org/10.51126/revsalus.v5i1.488>
- Ma H, Zou JM, Zhong Y, Li J, He JQ. (2022). Perceived stress, coping style and burnout of Chinese nursing students in late-stage clinical practice: A cross-sectional study. *Nurs Ed Prac*, **62**, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.nepr.2022.103385>
- Melo R, Queirós P, Tanaka L, Costa P, Bogalho C, Oliveira P. Undergraduate nursing students' difficulties during clinical training: perception of the main causes. *Rev Enf Ref*, IV Série, **15**:55–64, 2017. <https://doi.org/10.12707/RIV17059>
- Papastavrou E, Dimitriadou M, Tsangari H, Andreou C. Nursing students' satisfaction of the clinical learning environment: a research study. *BMC Nurs*, **15**(1), 44, 2016. <https://doi.org/10.1186/s12912-016-0164-4>
- Santos JCM. Desempenho académico dos estudantes de enfermagem em ensino clínico: uma visão integrada de professores, 2021. <https://repositorio.ucp.pt/handle/10400.14/36369>

Silva DM, Silva EMVB. Ensino clínico na formação em enfermagem. *Mill Jour Edu, Technologies, and Health*, **0**(30): 103–119, 2016. <https://revistas.rcaap.pt/millennium/article/view/8437>

Sincy P. SWOT Analysis in Nursing. *Int J Nurs Car*, **4**(1), 34, 2016. <https://doi.org/10.5958/2320-8651.2016.00008.9>

Vabo G, Slettebø Å, Fossum M. Nursing students' professional identity development: An integrative review. *Nord J Nurs Res*, **42**(2): 62–75, 2022. <https://doi.org/10.1177/20571585211029857>

A Inteligência Artificial nas ciências da saúde: oportunidades, desafios e perspectivas futuras

Artificial Intelligence in Health Sciences: opportunities, challenges, and future perspectives

Hugo Santos^{1*} , António Alves Lopes¹ 

¹Escola Superior de Saúde do Alcoitão, Fisioterapia, Santa Casa da Misericórdia de Lisboa, Cascais, Portugal

*Autor correspondente/Corresponding author: hugo.santos@scml.pt

Recebido/Received: 11-09-2023; Revisto/Revised: 18-04-2024; Aceite/Accepted: 09-05-2024

Resumo

O presente artigo explora o impacto e as implicações da Inteligência Artificial (IA) nas Ciências da Saúde e na Educação associada. Com foco em diagnósticos médicos, personalização de tratamentos, e gestão hospitalar, o artigo destaca como a IA tem o potencial de revolucionar a prática e a investigação na saúde. Paralelamente, o texto analisa o papel crescente da IA na educação das Ciências da Saúde, abordando a sua contribuição para a personalização da aprendizagem, simulações realísticas e avaliações automatizadas. No entanto, o artigo também chama a atenção para os desafios inerentes à implementação da IA, incluindo questões de precisão, ética, privacidade e igualdade de acesso. As considerações finais oferecem uma visão ambivalente, reconhecendo tanto as oportunidades transformadoras quanto os desafios éticos e técnicos da IA nas Ciências da Saúde. O artigo antecipa a realização de um estudo subsequente, um levantamento de necessidades de formação, que visará explorar como os professores têm utilizado a IA nas Ciências da Saúde. Com base nesses *insights*, será desenvolvido um programa de formação direcionado para professores na área das ciências da saúde, cujo impacto e eficácia serão cuidadosamente avaliados.

Palavras-chave: Inteligência Artificial, ciências da saúde, educação, desafios éticos, aprendizagem.

Abstract

This article explores the impact and implications of Artificial Intelligence (AI) on Health Sciences and related education. With a focus on medical diagnostics, treatment personalisation, and hospital management, the article highlights how AI has the potential to revolutionize both practice and research in healthcare. Concurrently, the text examines the increasing role of AI in Health Sciences education, addressing its contribution to the personalisation of learning, realistic simulations, and automated assessments. However, the article also draws attention to the inherent challenges of AI implementation, including issues of accuracy, ethics, privacy, and equal access. The concluding remarks offer an ambivalent view, recognizing both the transformative opportunities and the ethical and technical challenges of AI in Health Sciences. The article anticipates the undertaking of a subsequent study, a training needs survey, aimed at exploring how teachers have been utilizing AI in Health Sciences. Based on these insights, a targeted training programme for teachers in the field of health sciences will be developed, whose impact and effectiveness will be carefully evaluated.

Keywords: Artificial Intelligence, health sciences, education, ethical challenges, learning.

1. INTRODUÇÃO

No domínio das Ciências da Saúde, deparamo-nos todos os dias com desafios inéditos, mas, em contrapartida, somos contemplados com descobertas revolucionárias. Recentemente no contexto educativo português um tópico tem emergido com destaque nas discussões entre pares e especialistas: a Inteligência Artificial (IA) (Donato et al., 2023; Oliveira & Pinto, 2023).

A IA pode ser definida como uma subárea da informática que procura criar sistemas capazes de realizar tarefas que, até então, necessitariam da inteligência humana para serem

1. INTRODUCTION

In the realm of Health Sciences, we face unprecedented challenges daily, but conversely, we are met with revolutionary discoveries. Recently, within the Portuguese educational context, one topic has prominently emerged in discussions among peers and experts: Artificial Intelligence (AI) (Donato et al., 2023; Oliveira & Pinto, 2023).

AI can be defined as a subfield of computer science that seeks to create systems capable of performing tasks that, until now, would require human intelligence to execute. This definition encompasses functions as simple as pattern recognition to complex operations such as medical diagnostics and clinical decision-making (Buabbas et al., 2023).

executadas. Esta definição engloba desde funções simples, como reconhecimento de padrões, até operações complexas como diagnósticos médicos e tomada de decisões clínicas (Buabbas et al., 2023).

Em termos globais, a IA está a revolucionar o campo das Ciências da Saúde, transformando tanto a prática clínica quanto a educação (Ray, 2023). Equipamentos que fazem uso de IA para interpretar resultados de exames, algoritmos que ajudam na deteção precoce de doenças e sistemas de gestão hospitalar mais eficientes são apenas alguns exemplos de como esta tecnologia tem ajudado os profissionais da saúde a nível mundial (Dave et al., 2023).

Não se trata apenas de uma inovação tecnológica passageira. Está-se diante da oportunidade de revolucionar a forma como se cuida dos utentes, como se ensina os estudantes e como se aprende. Imagine-se ter ao alcance ferramentas que se adaptam ao ritmo e às necessidades de cada estudante, ou que otimizam processos clínicos que até então eram morosos e pouco precisos.

Em Portugal, o sistema de saúde enfrenta desafios únicos que são moldados por fatores regionais específicos, incluindo o envelhecimento da população e a baixa taxa de natalidade. Estes fatores contribuem significativamente para a pressão sobre os serviços de saúde, exigindo soluções inovadoras e adaptativas (Instituto Nacional de Estatística (INE), 2023). Assim, o cenário atual da saúde em Portugal tem testemunhado um crescente interesse pela integração da IA. Esta tendência emergente é reflexo do reconhecimento da importância que a tecnologia pode desempenhar na melhoria dos cuidados de saúde e no avanço da investigação médica. No que diz respeito à implementação estratégica da IA, no seguimento das indicações da União Europeia (European Parliament, 2023), o governo português delineou uma "Estratégia Nacional de Inteligência Artificial", promovendo o uso das tecnologias de IA em áreas críticas, incluindo a saúde (República Portuguesa, 2023). Além disso, no final de 2023, Portugal apresentou a primeira Estratégia Nacional de Territórios Inteligentes (ENTI), que complementa a estratégia de IA ao focar-se na transformação dos dados em conhecimento e na promoção de um desenvolvimento económico, inclusivo e sustentável. Esta nova estratégia destaca o papel crucial da IA na otimização dos recursos, na melhoria da qualidade de vida dos cidadãos e na promoção de uma sociedade mais informada e conectada. Com estas iniciativas, Portugal reafirma o seu posicionamento na vanguarda da inovação tecnológica e na implementação de soluções inteligentes que respondem aos desafios contemporâneos, mantendo-se alinhado com as melhores práticas e tendências globais na área da IA (Administração Pública Digital, 2023).

Toda a inovação traz consigo desafios inerentes. Nas Ciências da Saúde, tais desafios ganham contornos ainda mais profundos, especialmente quando consideramos as implicações éticas, nomeadamente no que diz respeito à relação com o outro e a vida humana. Embora muitas instituições educativas e de saúde estejam a adotar esta tecnologia, ainda há espaço para expansão e para superar desafios inerentes à sua implementação. Estes desafios incluem a aceitação pelos profissionais de saúde, integração com sistemas existentes,

Globally, AI is revolutionizing the field of Health Sciences, transforming both clinical practice and education (Ray, 2023). Equipment that uses AI to interpret test results, algorithms that assist in the early detection of diseases, and more efficient hospital management systems are just a few examples of how this technology has been aiding healthcare professionals worldwide (Dave et al., 2023).

This is not just a fleeting technological innovation. We are before an opportunity to revolutionize how we care for patients, how we teach students, and how we learn. Imagine having access to tools that adapt to the pace and needs of each student, or that optimize clinical processes that until now were time-consuming and imprecise.

In Portugal, the health system faces unique challenges shaped by specific regional factors, including an aging population and a low birth rate. These factors significantly contribute to the pressure on healthcare services, demanding innovative and adaptive solutions (Instituto Nacional de Estatística (INE), 2023). Thus, the current health scenario in Portugal has witnessed a growing interest in the integration of AI. This emerging trend reflects the recognition of the importance that technology can play in improving healthcare and advancing medical research. Regarding strategic implementation of AI, following guidelines from the European Union (European Parliament, 2023), the Portuguese government has outlined a "National Artificial Intelligence Strategy," promoting the use of AI technologies in critical areas, including health (República de Portugal, 2023). Additionally, at the end of 2023, Portugal presented the first National Strategy for Intelligent Territories (ENTI), which complements the AI strategy by focusing on transforming data into knowledge and promoting economic, inclusive, and sustainable development. This new strategy highlights the crucial role of AI in optimizing resources, improving citizens' quality of life, and promoting a more informed and connected society. With these initiatives, Portugal reaffirms its position at the forefront of technological innovation and the implementation of intelligent solutions that address contemporary challenges, remaining aligned with the best practices and global trends in the field of AI (Administração Pública Digital, 2023).

All innovation brings with it inherent challenges. In Health Sciences, these challenges take on even deeper contours, especially when considering ethical implications, namely in relation to others and human life. Although many educational and health institutions are adopting this technology, there is still room for expansion and overcoming challenges inherent in its implementation. These challenges include acceptance by healthcare professionals, integration with existing systems, ethical issues, and guarantees of privacy and security of patient data (Gerke et al., 2020; Rigby, 2019).

Thus, in this opinion article, we explore AI applied to Health Sciences. We discuss the benefits, potential pitfalls, and necessary reflections. The goal is to navigate together in this sea of possibilities, preparing ourselves for a future that is already shaping the present.

2. AI IN HEALTH SCIENCES

One of the most significant applications of AI in Health

questões éticas e garantias de privacidade e segurança dos dados dos utentes (Gerke et al., 2020; Rigby, 2019).

Assim, neste artigo de opinião, exploramos a IA aplicada às Ciências da Saúde. Abordamos os benefícios, as potenciais armadilhas e as reflexões necessárias. O objetivo é navegarmos juntos neste mar de possibilidades, preparando-nos para um futuro que já está a moldar o presente.

2. A IA NAS CIÊNCIAS DA SAÚDE

Uma das aplicações mais relevantes da IA nas Ciências da Saúde é a sua capacidade de suportar o profissional de saúde na identificação mais precisa de doenças. Aproveitando a sua capacidade em analisar vastos conjuntos de dados, a IA emerge como uma ferramenta indispensável no processo diagnóstico, onde os algoritmos melhoram significativamente a precisão ao desvendar padrões complexos nos dados dos utentes. Esta capacidade única, além de enriquecer o processo diagnóstico, também facilita intervenções mais oportunas e ajustadas às necessidades individuais dos utentes (Klumpp et al., 2021).

Através de técnicas de aprendizagem de máquina, a IA aperfeiçoa as suas capacidades de diagnóstico ao longo do tempo, levando a melhores resultados de saúde para os utentes e redução de erros diagnósticos (Bohr & Memarzadeh, 2020; Dave et al., 2023).

O potencial de analisar e adaptar tratamentos com base em grandes conjuntos de dados coloca a IA como uma força transformadora na personalização de tratamentos. A IA pode ainda contribuir para uma abordagem centrada no utente ao personalizar planos de tratamento de acordo com dados individuais de saúde (Docles, 2023). Esta capacidade pode ser especialmente importante no tratamento de doenças crónicas e condições complexas, onde intervenções personalizadas podem levar a resultados terapêuticos otimizados (Long et al., 2023).

Assim, com a quantidade crescente de informações geradas por exames médicos, registos de utentes e outros dados de saúde, a IA tem a capacidade de extrair informações valiosas que podem ajudar os profissionais de saúde a tomar decisões informadas (Dash et al., 2019). Através da análise profunda, a IA pode identificar relações complexas entre variáveis que podem não ser facilmente perceptíveis pelos humanos, permitindo uma abordagem mais precisa e eficaz no diagnóstico e no tratamento (Dave et al., 2023).

A capacidade da IA vai para além do cuidado com os utentes e é também utilizada na otimização da gestão e da logística hospitalar. A integração de tecnologias de IA consegue otimizar o agendamento, a alocação de recursos e até a logística de medicamentos. A IA tem o potencial de conseguir melhorar a eficiência dos cuidados de saúde ao gerir eficazmente os recursos humanos e materiais, assim como os horários do pessoal (Yang et al., 2022). Isto não reduz apenas as cargas administrativas, mas também garante um fluxo de trabalho contínuo, beneficiando tanto os utentes quanto os profissionais de saúde.

A investigação e o desenvolvimento de medicamentos são áreas que têm beneficiado significativamente da IA. A análise de grandes conjuntos de dados clínicos e moleculares consegue identificar alvos terapêuticos potenciais, acelerando o processo

Sciences is its ability to support healthcare professionals in the more accurate identification of diseases. By leveraging its capability to analyze vast data sets, AI emerges as an indispensable tool in the diagnostic process, where algorithms significantly improve accuracy by unraveling complex patterns in patient data. This unique capability not only enriches the diagnostic process but also facilitates more timely and tailored interventions to individual patients' needs (Klumpp et al., 2021).

Through machine learning techniques, AI enhances its diagnostic capabilities over time, leading to better health outcomes for patients and a reduction in diagnostic errors (Bohr & Memarzadeh, 2020; Dave et al., 2023).

The potential to analyze and adapt treatments based on large data sets positions AI as a transformative force in treatment personalization. AI can also contribute to a patient-centered approach by customizing treatment plans according to individual health data (Docles, 2023). This ability can be especially significant in the treatment of chronic diseases and complex conditions, where personalized interventions can lead to optimized therapeutic outcomes (Long et al., 2023).

Thus, with the growing amount of information generated by medical examinations, patient records, and other health data, AI has the capability to extract valuable insights that can assist healthcare professionals in making informed decisions (Dash et al., 2019). Through deep analysis, AI can identify complex relationships between variables that may not be easily perceptible by humans, allowing for a more precise and effective approach in diagnosis and treatment (Dave et al., 2023).

AI's capabilities extend beyond patient care and are also used in optimizing hospital management and logistics. The integration of AI technologies can optimize scheduling, resource allocation, and even the logistics of medication. AI has the potential to improve the efficiency of healthcare by effectively managing human and material resources, as well as staff schedules (Yang et al., 2022). This not only reduces administrative burdens but also ensures a continuous workflow, benefiting both patients and healthcare professionals.

Research and development in pharmaceuticals are areas that have significantly benefited from AI. Analysis of large sets of clinical and molecular data can identify potential therapeutic targets, accelerating the drug discovery process (Paul et al., 2021). Furthermore, AI can be used to model molecule interactions and predict the efficacy of new chemical compounds, reducing the need for extensive physical laboratory testing. Besides saving time and resources, it increases the likelihood of finding effective treatments for complex and rare diseases (Chen et al., 2021). AI can also be used in identifying suitable patients for clinical trials, contributing to the advancement of medical research and the rapid introduction of new therapies to the market (Cascini et al., 2022).

In summary, the integration of AI in Health Sciences is redefining not only the paradigms of diagnosis and treatment with its unprecedented analytical and personalization capabilities, but also the optimization of hospital management and the accelerated development of new therapies. This convergence of technology and health promises to radically transform patient care, operational efficiency, and the frontier

de descoberta de medicamentos (Paul et al., 2021). Além disso, a IA pode ser usada para modelar a interação de moléculas e prever a eficácia de novos compostos químicos, reduzindo a necessidade de testes extensivos em laboratórios físicos. Além de economizar tempo e recursos, aumenta a probabilidade de encontrar tratamentos eficazes para doenças complexas e raras (Chen et al., 2021). A IA também pode ser usada na identificação de utentes adequados para ensaios clínicos, contribuindo para o avanço da investigação médica e a rápida introdução de novas terapias no mercado (Cascini et al., 2022).

Em suma, a integração da IA nas Ciências da Saúde está a redefinir não apenas os paradigmas de diagnóstico e tratamento com sua capacidade de análise e personalização sem precedentes, mas também a otimização da gestão hospitalar e o desenvolvimento acelerado de novas terapias. Esta convergência de tecnologia e saúde promete transformar radicalmente o cuidado ao utente, a eficiência operacional e a fronteira da pesquisa médica, consolidando a IA como uma aliada indispensável na evolução contínua dos cuidados de saúde.

3. A IA NA EDUCAÇÃO DAS CIÊNCIAS DA SAÚDE

Na área educacional, particularmente em cursos relacionados às Ciências da Saúde, percebe-se a influência da revolução promovida pela IA. O potencial da IA na transformação da forma como os futuros profissionais de saúde são educados é significativa e, nos últimos anos, temos assistido a mudanças relevantes na pedagogia e nas práticas de ensino.

Em primeiro lugar, a IA tem sido aplicada para personalizar as metodologias de ensino-aprendizagem, adaptando o conteúdo, o ritmo e os métodos pedagógicos às necessidades individuais de cada estudante, visando otimizar a eficácia da aprendizagem como resultado. Os sistemas de IA utilizados nalgumas plataformas de ensino avançam para além da simples entrega de conteúdo, empregando algoritmos sofisticados capazes de analisar o comportamento de aprendizagem dos estudantes em tempo real. Esses sistemas identificam padrões de interação, respostas a questionários e exercícios, e até mesmo o tempo gasto em cada tópico, para inferir as necessidades individuais dos estudantes. Com base nesta análise, a IA é capaz de detetar áreas de dificuldade, não apenas através de erros, mas também avaliando a confiança e a eficiência na absorção de conhecimento. Por exemplo, se um estudante de medicina ou de enfermagem demonstra dificuldade em compreender um conceito específico, seja pela repetição de erros em questões relacionadas ou pela hesitação em avançar para tópicos subsequentes, as plataformas baseadas em IA prontamente adaptam o conteúdo, oferecendo materiais adicionais, exercícios de reforço ou abordagens alternativas de ensino. Isto pode incluir a apresentação de conteúdo visual adicional, simulações interativas ou estudos de caso contextualizados para facilitar a compreensão do conceito. Assim, a personalização alcançada pelas tecnologias de IA não se limita a ajustar o ritmo de aprendizagem; ela constrói ativamente caminhos de aprendizagem diversificados que se moldam às necessidades únicas de cada estudante, promovendo um ambiente de ensino mais inclusivo e eficaz (Buchanan et al., 2021; Kuleto et al., 2021).

of medical research, consolidating AI as an indispensable ally in the continuous evolution of healthcare.

3. AI IN HEALTH SCIENCES EDUCATION

In the educational arena, particularly in courses related to Health Sciences, the influence of the revolution spurred by AI is evident. The potential of AI to transform how future healthcare professionals are educated is significant, and in recent years, we have witnessed relevant changes in pedagogy and teaching practices.

Firstly, AI has been applied to personalize teaching and learning methodologies, adapting content, pace, and educational methods to the individual needs of each student, aiming to optimize learning effectiveness as a result. AI systems used in some educational platforms go beyond mere content delivery, employing sophisticated algorithms capable of analyzing students' learning behavior in real-time. These systems identify patterns of interaction, responses to quizzes and exercises, and even the time spent on each topic, to infer the individual needs of students. Based on this analysis, AI can detect areas of difficulty, not just through errors but also by assessing confidence and efficiency in knowledge absorption. For instance, if a medical or nursing student shows difficulty in understanding a specific concept, whether by repeating mistakes in related questions or hesitating to move on to subsequent topics, AI-based platforms readily adapt the content, offering additional materials, reinforcement exercises, or alternative teaching approaches. This may include presenting additional visual content, interactive simulations, or contextualized case studies to facilitate the understanding of the concept. Thus, the personalization achieved by AI technologies is not limited to adjusting the learning pace; it actively builds diversified learning pathways that shape to the unique needs of each student, promoting a more inclusive and effective teaching environment (Buchanan et al., 2021; Kuleto et al., 2021).

Furthermore, AI-based simulation is emerging as a fundamental component in the curricula of many Health Sciences courses, becoming a common and essential practice in the training of future healthcare professionals. AI-based simulation, in this context, goes beyond being merely an educational option; it is increasingly seen as a crucial element—or 'gold standard'—for providing practical and interactive learning experiences. These advanced simulators allow students to practice technical procedures in virtual environments, receiving real-time feedback on their technique and clinical decisions. This not only reduces the risks associated with practical training but also enables students to face a wider variety of clinical scenarios than would be possible in a traditional clinical environment (Koukourikos et al., 2021; Dai & Ke, 2022).

Another significant innovation is the role of AI in optimizing assessment. By analyzing responses and monitoring student progress, AI-based systems can objectively assess individual performance, covering everything from the understanding of specific concepts to the practical application of technical skills. This process is especially relevant in health professions such as medicine, physiotherapy, nursing, and dentistry, among others,

Além disso, a simulação baseada em IA está a emergir como uma componente fundamental nos currículos de muitos cursos das Ciências da Saúde, transformando-se numa prática comum e essencial na formação de futuros profissionais de saúde. A simulação baseada em IA, neste contexto, vai além de ser apenas uma opção educativa; ela é vista cada vez mais como um elemento crucial – ou 'gold standard' – para proporcionar experiências de aprendizagem práticas e interativas. Estes simuladores avançados permitem que os estudantes pratiquem procedimentos técnicos em ambientes virtuais, recebendo *feedback* em tempo real sobre a sua técnica e as suas decisões clínicas. Isto reduz os riscos associados ao treino prático, mas também permite que os estudantes enfrentem uma variedade maior de cenários clínicos do que seria possível num ambiente clínico tradicional (Koukourikos et al., 2021; Dai & Ke, 2022).

Outra inovação significativa é o papel da IA na otimização da avaliação. Ao analisar as respostas e monitorizar o progresso dos estudantes, os sistemas baseados em IA podem avaliar objetivamente o desempenho individual, abrangendo desde a compreensão de conceitos específicos até a aplicação prática de competências técnicas. Este processo é especialmente relevante em profissões de saúde como medicina, fisioterapia, enfermagem e odontologia, entre outras, onde a precisão diagnóstica, a reflexão crítica e a capacidade de navegar por cenários clínicos complexos são essenciais. Além de facilitar um retorno informativo aos estudantes, a IA desempenha um papel crucial na identificação de lacunas e áreas de melhoria nos currículos e estratégias pedagógicas, permitindo aos educadores ajustar e enriquecer os conteúdos e métodos de ensino de acordo com as necessidades identificadas. Assim, a IA contribui não apenas para a avaliação da aprendizagem dos estudantes, mas também para a avaliação contínua da qualidade e eficácia dos currículos e abordagens pedagógicas nas Ciências da Saúde (Cavalcanti et al., 2021).

4. DESAFIOS DA IMPLEMENTAÇÃO DA IA NA EDUCAÇÃO E NAS CIÊNCIAS DA SAÚDE

Como vimos, a integração da IA nas ciências da saúde e na formação académica desta área tem uma perspetiva promissora, mas não está isenta de desafios.

Um dos principais obstáculos é garantir a precisão e a fidedignidade dos sistemas de IA. Dada a natureza crítica da saúde, um erro, mesmo que mínimo, pode ter consequências devastadoras. Apesar dos avanços tecnológicos recentes, a IA ainda está suscetível a erros e interpretações inadequadas, tornando a validação rigorosa essencial, especialmente em aplicações diagnósticas e terapêuticas. Isso levanta dilemas éticos significativos sobre a atribuição de responsabilidade em caso de falhas: seria do médico, do criador do software ou da própria IA? Neste contexto, a responsabilidade de refletir e regular a utilização da IA na saúde não recai apenas sobre os profissionais e as organizações de saúde, mas também sobre entidades reguladoras nacionais e internacionais. Organizações como a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a União Europeia têm iniciado discussões e estabelecido diretrizes para assegurar que a implementação da IA na saúde seja realizada de maneira ética e responsável (Madiaga, 2021; World Health Organization, 2021). A incorporação segura e eficaz da IA nos sistemas de saúde é destacada como um objetivo crucial,

where diagnostic accuracy, critical reflection, and the ability to navigate complex clinical scenarios are essential. Besides facilitating informative feedback to students, AI plays a crucial role in identifying gaps and areas for improvement in curricula and pedagogical strategies, allowing educators to adjust and enrich teaching contents and methods according to identified needs. Thus, AI contributes not only to the assessment of student learning but also to the continuous evaluation of the quality and effectiveness of curricula and pedagogical approaches in Health Sciences (Cavalcanti et al., 2021).

4. CHALLENGES OF IMPLEMENTING AI IN EDUCATION AND HEALTH SCIENCES

As we have seen, the integration of AI in health sciences and academic training in this field holds a promising outlook, but it is not without challenges.

One of the primary obstacles is ensuring the accuracy and reliability of AI systems. Given the critical nature of healthcare, even a minimal error can have devastating consequences. Despite recent technological advancements, AI is still prone to errors and inappropriate interpretations, making rigorous validation essential, especially in diagnostic and therapeutic applications. This raises significant ethical dilemmas about assigning responsibility in case of failures: should it be the physician, the software developer, or the AI itself? In this context, the responsibility to reflect on and regulate the use of AI in healthcare does not fall solely on professionals and health organizations but also on national and international regulatory bodies. Organizations such as the World Health Organization (WHO) and the European Union have initiated discussions and established guidelines to ensure that AI's implementation in healthcare is conducted ethically and responsibly (Madiaga, 2021; World Health Organization, 2021). The safe and effective incorporation of AI into healthcare systems is highlighted as a crucial goal, emphasizing the importance of global standards for validating AI technologies, protecting patient privacy, and clarifying the assignment of responsibilities. These guidelines and discussions are fundamental for navigating the practical challenges that AI presents, ensuring that its transformative potential in healthcare is realized responsibly and safely (Prakash et al., 2022).

Ethics and privacy are other pressing concerns. At its core, AI depends on vast datasets for training and operation. In the realm of healthcare, this translates into the use of personal medical data, which is highly sensitive. Additionally, AI's dependence on large volumes of data for machine learning and response improvement highlights the issue of data quality. In many cases, datasets may not be representative or may be biased, affecting the accuracy of AI models. This issue is particularly critical when considering the diversity of populations and clinical conditions, where AI may fail to generalize its learnings, resulting in less accurate diagnoses or inappropriate treatment recommendations for certain patient groups (Abramoff et al., 2023; Mittermaier et al., 2023).

Technological dependence is a double-edged sword. While AI can optimize processes and provide valuable insights, there is the latent danger of healthcare professionals and students becoming overly dependent on these tools, which can

enfatizando a importância de padrões globais para a validação de tecnologias de IA, a proteção da privacidade dos utentes e a clareza na atribuição de responsabilidades. Estas diretrizes e discussões são fundamentais para navegar os desafios práticos que a IA apresenta, garantindo que o seu potencial transformador na saúde seja realizado de forma responsável e segura (Prakash et al., 2022).

A ética e a privacidade são outras das preocupações prementes. A IA, na sua essência, depende de vastos conjuntos de dados para treino e operação. No domínio da saúde, isso traduz-se na utilização de dados médicos pessoais, logo altamente sensíveis. Adicionalmente, a dependência da IA em grandes volumes de dados para a aprendizagem da máquina e melhoria das respostas coloca em destaque a problemática da qualidade dos dados. Em muitos casos, os conjuntos de dados podem não ser representativos ou podem estar enviesados, afetando a precisão dos modelos de IA. Esta questão é particularmente crítica quando consideramos a diversidade de populações e condições clínicas, onde a IA pode falhar em generalizar as suas aprendizagens, resultando em diagnósticos menos precisos ou recomendações de tratamento inadequadas para certos grupos de utentes (Abràmoff et al., 2023; Mittermaier et al., 2023).

A dependência tecnológica é uma faca de dois gumes. Enquanto a IA pode otimizar processos e fornecer informações valiosas, há o perigo latente de profissionais de saúde e estudantes se tornarem excessivamente dependentes destas ferramentas, o que pode comprometer o julgamento clínico e impedir o desenvolvimento de competências técnicas e interpessoais essenciais. Paralelamente, a crescente automação nas áreas da saúde introduzida pela IA apresenta um desafio duplo: enquanto tem o potencial de personalizar o cuidado ao adaptar tratamentos e intervenções às necessidades individuais dos utentes, existe também o risco de despersonalização do cuidado. Este risco emerge quando a tecnologia é utilizada de forma que substitui o contato humano e a empatia, aspetos importantes para a recuperação e o bem-estar dos utentes. No entanto, é crucial reconhecer que a implementação eficaz da IA no setor da saúde depende do seu uso como uma ferramenta que complementa e enriquece a interação entre profissionais de saúde e utentes, e não que a substitua. Ao equilibrar cuidadosamente a automação com a intervenção humana, é possível assegurar que a IA contribua para a personalização do cuidado mantendo a empatia e o toque humano como componentes centrais do processo de recuperação (Farhud & Zokaei, 2021).

Tendo isto em consideração a UNESCO publicou o documento *AI and Education: Guidance for Policy Makers*, onde apresenta indicações sobre a aplicação da IA na gestão educacional, no processo de aprendizagem e avaliação, assim como no apoio aos professores e na otimização das práticas pedagógicas. Além disso, publicou um guia introdutório sobre o ChatGPT no contexto do ensino superior que oferece uma análise profunda do papel desta tecnologia avançada na educação. Entre as conclusões principais, o documento sublinha a capacidade do ChatGPT de personalizar a aprendizagem, adaptando-se às necessidades individuais dos estudantes e promovendo um ambiente de aprendizagem mais inclusivo e acessível. No entanto, enfatiza também a

compromete o julgamento clínico e impedir o desenvolvimento de competências técnicas e interpessoais essenciais. Concomitantemente, o aumento da automação em áreas de saúde introduzida pela IA apresenta um desafio duplo: enquanto tem o potencial de personalizar o cuidado ao adaptar tratamentos e intervenções às necessidades individuais dos utentes, existe também o risco de despersonalização do cuidado. Este risco surge quando a tecnologia é utilizada de forma que substitui o contato humano e a empatia, aspetos importantes para a recuperação e o bem-estar dos utentes. No entanto, é crucial reconhecer que a implementação eficaz da IA no setor da saúde depende do seu uso como uma ferramenta que complementa e enriquece a interação entre profissionais de saúde e utentes, e não que a substitua. Ao equilibrar cuidadosamente a automação com a intervenção humana, é possível assegurar que a IA contribua para a personalização do cuidado mantendo a empatia e o toque humano como componentes centrais do processo de recuperação (Farhud & Zokaei, 2021).

Tendo isto em consideração a UNESCO publicou o documento *AI and Education: Guidance for Policy Makers*, onde apresenta indicações sobre a aplicação da IA na gestão educacional, no processo de aprendizagem e avaliação, assim como no apoio aos professores e na otimização das práticas pedagógicas. Além disso, publicou um guia introdutório sobre o ChatGPT no contexto do ensino superior que oferece uma análise profunda do papel desta tecnologia avançada na educação. Entre as conclusões principais, o documento sublinha a capacidade do ChatGPT de personalizar a aprendizagem, adaptando-se às necessidades individuais dos estudantes e promovendo um ambiente de aprendizagem mais inclusivo e acessível. No entanto, enfatiza também a

compromete o julgamento clínico e impedir o desenvolvimento de competências técnicas e interpessoais essenciais. Concomitantemente, o aumento da automação em áreas de saúde introduzida pela IA apresenta um desafio duplo: enquanto tem o potencial de personalizar o cuidado ao adaptar tratamentos e intervenções às necessidades individuais dos utentes, existe também o risco de despersonalização do cuidado. Este risco surge quando a tecnologia é utilizada de forma que substitui o contato humano e a empatia, aspetos importantes para a recuperação e o bem-estar dos utentes. No entanto, é crucial reconhecer que a implementação eficaz da IA no setor da saúde depende do seu uso como uma ferramenta que complementa e enriquece a interação entre profissionais de saúde e utentes, e não que a substitua. Ao equilibrar cuidadosamente a automação com a intervenção humana, é possível assegurar que a IA contribua para a personalização do cuidado mantendo a empatia e o toque humano como componentes centrais do processo de recuperação (Farhud & Zokaei, 2021).

Tendo isto em consideração a UNESCO publicou o documento *AI and Education: Guidance for Policy Makers*, onde apresenta indicações sobre a aplicação da IA na gestão educacional, no processo de aprendizagem e avaliação, assim como no apoio aos professores e na otimização das práticas pedagógicas. Além disso, publicou um guia introdutório sobre o ChatGPT no contexto do ensino superior que oferece uma análise profunda do papel desta tecnologia avançada na educação. Entre as conclusões principais, o documento sublinha a capacidade do ChatGPT de personalizar a aprendizagem, adaptando-se às necessidades individuais dos estudantes e promovendo um ambiente de aprendizagem mais inclusivo e acessível. No entanto, enfatiza também a

compromete o julgamento clínico e impedir o desenvolvimento de competências técnicas e interpessoais essenciais. Concomitantemente, o aumento da automação em áreas de saúde introduzida pela IA apresenta um desafio duplo: enquanto tem o potencial de personalizar o cuidado ao adaptar tratamentos e intervenções às necessidades individuais dos utentes, existe também o risco de despersonalização do cuidado. Este risco surge quando a tecnologia é utilizada de forma que substitui o contato humano e a empatia, aspetos importantes para a recuperação e o bem-estar dos utentes. No entanto, é crucial reconhecer que a implementação eficaz da IA no setor da saúde depende do seu uso como uma ferramenta que complementa e enriquece a interação entre profissionais de saúde e utentes, e não que a substitua. Ao equilibrar cuidadosamente a automação com a intervenção humana, é possível assegurar que a IA contribua para a personalização do cuidado mantendo a empatia e o toque humano como componentes centrais do processo de recuperação (Farhud & Zokaei, 2021).

necessidade de abordar desafios e implicações éticas, tais como a garantia de justiça e equidade no acesso às tecnologias de IA e a importância de desenvolver competências digitais críticas tanto em estudantes como em professores, para que possam navegar eficazmente neste novo paradigma educacional (Miao et al., 2021).

Os desafios económicos também são significativos. A implementação de sistemas de IA pode exigir investimentos substanciais, criando potencialmente disparidades no acesso a cuidados de saúde de alta qualidade. Instituições com mais recursos financeiros podem desenvolver e ter um acesso mais rápido às inovações mais recentes, enquanto outras, com menos recursos, podem ser deixadas à margem. Além disso, a natureza evolutiva da IA e da tecnologia em geral exige uma formação contínua dos profissionais de saúde e uma revisão constante dos currículos educacionais, o que pode acarretar um maior investimento na formação.

A integração da IA com sistemas de informação já estabelecidos em hospitais e outras instituições de saúde pode ser tecnicamente desafiadora. Como em qualquer revolução tecnológica, a resistência à mudança é inevitável, seja por desconfiança, falta de compreensão ou receios relacionados à segurança no emprego, a adoção da IA nas Ciências da Saúde requer uma abordagem cuidadosa e responsável.

Por fim, a falta de transparência e explicabilidade dos algoritmos de IA constitui outra limitação fundamental. Muitas técnicas de IA, especialmente as redes neurais profundas, são frequentemente criticadas por serem "caixas pretas", onde os processos de decisão não são facilmente compreendidos pelos usuários. Esta opacidade pode erodir a confiança dos profissionais de saúde e clientes nas soluções de IA, além de complicar a tarefa de validar cientificamente os resultados fornecidos por esses sistemas (Singh, 2023).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em suma, a integração da IA nas Ciências da Saúde revela-se um campo de dualidades. Por um lado, os benefícios tais como a personalização da aprendizagem, a otimização de diagnósticos e dos tratamentos, e a implementação de simulações avançadas demonstram o potencial transformador da IA. Estas vantagens refletem o papel essencial da IA em melhorar a eficiência e a eficácia da educação e dos cuidados de saúde, possibilitando abordagens mais adaptadas às necessidades individuais. Por outro lado, esta evolução traz consigo desafios significativos, incluindo a necessidade de assegurar a precisão e a fidedignidade dos sistemas de IA, além de enfrentar questões éticas profundas e preocupações com a privacidade. Adicionalmente, a potencial despersonalização dos cuidados de saúde suscita debate; embora a IA possa personalizar a aprendizagem e os cuidados de saúde, é imperativo que a sua aplicação nestas áreas não substitua o elemento humano essencial, mas sim que complemente a empatia e a compreensão que definem a essência dos cuidados de saúde, assim como da educação. Assim, a jornada para integrar plenamente a IA nas Ciências da Saúde é complexa, exigindo um equilíbrio cuidadoso entre capitalizar as suas vantagens inovadoras e mitigar os riscos inerentes para manter a centralidade no cuidado humano.

5. FINAL CONSIDERATIONS

In conclusion, the integration of AI in Health Sciences presents a field of dualities. On one hand, the benefits such as personalized learning, optimization of diagnostics and treatments, and the implementation of advanced simulations demonstrate the transformative potential of AI. These advantages reflect the essential role of AI in improving the efficiency and efficacy of education and healthcare, enabling approaches that are more tailored to individual needs. On the other hand, this evolution carries significant challenges, including the need to ensure the accuracy and reliability of AI systems, as well as addressing deep ethical issues and concerns about privacy. Additionally, the potential depersonalization of healthcare sparks debate; while AI can personalize learning and healthcare, it is imperative that its application in these areas does not replace the essential human element, but rather complements the empathy and understanding that define the essence of healthcare and education. Thus, the journey to fully integrate AI into Health Sciences is complex, requiring a careful balance between capitalizing on its innovative advantages and mitigating inherent risks to maintain a focus on human care.

Recognizing the importance of appropriate training to navigate this landscape, the authors are developing and will implement, in the academic year 2023/2024, a specific training plan for teachers at the Department of Physiotherapy at the Escola Superior de Saúde do Alcoitão, based on a prior needs assessment. This plan will have a workload of approximately 20 hours and will be implemented over the first semester. The intention is that this program will be subject to subsequent research, with the aim of evaluating its impact. The authors look forward to the opportunity to share the results of this research in future publications, thus contributing to the body of knowledge on AI training in Health Sciences.

CONFLICT OF INTEREST

No conflict of interest.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conceptualization, H.S. and A.A.L.; original draft preparation, H.S.; review and editing, A.A.L. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Reconhecendo a importância de uma formação adequada para navegar neste cenário, os autores estão a desenvolver e irão implementar, no ano letivo de 2023/2024, um plano de formação específico para professores do Departamento de Fisioterapia na Escola Superior de Saúde do Alcoitão, baseado num levantamento de necessidades prévio. Este plano terá uma carga horária de aproximadamente 20 horas e será implementado ao longo do primeiro semestre. A intenção é que este programa seja alvo de investigação subsequente, com o objetivo de avaliar o seu impacto. Os autores antecipam com entusiasmo a oportunidade de partilhar os resultados dessa investigação em futuras publicações, contribuindo assim para o corpo de conhecimento sobre a formação em IA nas Ciências da Saúde.

CONFLITO DE INTERESSES

Sem conflito de interesses.

CONTRIBUIÇÕES AUTORAIS

Conceptualização, H.S. e A.A.L.; redação - preparação do draft original, H.S.; redação - revisão e edição, A.A.L. Todos os autores leram e concordaram com a versão publicada do manuscrito.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS/REFERENCES

- Abrahamoff, M. D., Tarver, M. E., Loyo-Berrios, N., Trujillo, S., Char, D., Obermeyer, Z., Eydelman, M. B., Maisel, W. H., & Foundational Principles of Ophthalmic Imaging and Algorithmic Interpretation Working Group of the Collaborative Community for Ophthalmic Imaging Foundation, W., D. C. Considerations for addressing bias in artificial intelligence for health equity. *npj Digital Medicine*, 6(1), 170. 2023. <https://doi.org/10.1038/s41746-023-00913-9>
- Administração Pública Digital. Estratégia Nacional de Territórios Inteligentes. *Agência para a Modernização Administrativa*. 2023.
- Bohr, A., & Memarzadeh, K. The rise of artificial intelligence in healthcare applications. Em *Artificial Intelligence in healthcare* (pp. 25–60). Elsevier. 2020.
- Buchanan, C., Howitt, M. L., Wilson, R., Booth, R. G., Risling, T., & Bamford, M. Predicted Influences of Artificial Intelligence on Nursing Education: Scoping Review. *JMIR Nursing*, 4(1), e23933. 2021. <https://doi.org/10.2196/23933>
- Cascini, F., Beccia, F., Causio, F. A., Melnyk, A., Zaino, A., & Ricciardi, W. Scoping review of the current landscape of AI-based applications in clinical trials. *Frontiers in Public Health*, 10, 949377. 2022.
- Cavalcanti, A. P., Barbosa, A., Carvalho, R., Freitas, F., Tsai, Y.-S., Gašević, D., & Mello, R. F. Automatic feedback in online learning environments: A systematic literature review. *Computers and Education: Artificial Intelligence*, 2, 100027. 2021.
- Chen, Z., Liu, X., Hogan, W., Shenkman, E., & Bian, J. Applications of artificial intelligence in drug development using real-world data. *Drug discovery today*, 26(5), 1256–1264. 2021.
- Dai, C.-P., & Ke, F. Educational applications of artificial intelligence in simulation-based learning: A systematic mapping review. *Computers and Education: Artificial Intelligence*, 100087. 2022.
- Dash, S., Shakyawar, S. K., Sharma, M., & Kaushik, S. Big data in healthcare: management, analysis and future prospects. *Journal of big data*, 6(1), 1–25. 2019.
- Dave, T., Athaluri, S. A., & Singh, S. ChatGPT in medicine: an overview of its applications, advantages, limitations, future prospects, and ethical considerations. *Frontiers in Artificial Intelligence*, 6, 1169595. 2023.
- Docles, E. Healthcare Artificial Intelligence: Transforming the Future of Medicine. *Health Science Journal*, 17(6), 1–3. 2023.
- Donato, H., Escada, P., & Villanueva, T. A Transparência da Ciência com o ChatGPT e as Ferramentas Emergentes de Inteligência Artificial: Como se Devem Posicionar as Revistas Científicas Médicas? The Transparency of Science with ChatGPT and the Emerging Artificial Intelligence Language Models: Where Should Medical Journals Stand? *The Transparency of Science with ChatGPT and the Emerging Artificial Intelligence Language Models: Where Should Medical Journals Stand*. 2023.
- European Parliament. Parlamento negocia primeiras regras para inteligência artificial mais segura. 2023. <https://www.europarl.europa.eu/news/pt/press-room/20230609IPR96212/parlamento-negocia-primeiras-regras-para-inteligencia-artificial-mais-segura>
- Farhud, D. D., & Zokaei, S. Ethical issues of artificial intelligence in medicine and healthcare. *Iranian Journal of Public Health*, 50(11), i. 2021.
- Gerke, S., Minssen, T., & Cohen, G. Ethical and legal challenges of artificial intelligence-driven healthcare. Em *Artificial intelligence in healthcare* (pp. 295–336). Elsevier. 2020.
- Instituto Nacional de Estatística (INE). Estimativas de população residente em Portugal 2022. (<https://www.ine.pt/>). 2023.
- Klumpp, M., Hintze, M., Immonen, M., Ródenas-Rigla, F., Pilati, F., Aparicio-Martínez, F., Çelebi, D., Liebig, T., Jirstrand, M., & Urbann, O. *Artificial intelligence for hospital health care: Application cases and answers to challenges in European hospitals*. 9(8), 961. 2021.
- Koukourikos, K., Tsaloglidou, A., Kourkouta, L., Papathanasiou, I. V., Iliadis, C., Fratzana, A., & Panagiotou, A. Simulation in clinical nursing education. *Acta Informatica Medica*, 29(1), 15. 2021.
- Kuleto, V., Ilić, M., Dumangiu, M., Ranković, M., Martins, O. M., Păun, D., & Mihoreanu, L. Exploring opportunities and challenges of artificial intelligence

- and machine learning in higher education institutions. *Sustainability*, 13(18), 10424. 2021.
- Long, H., Li, S., & Chen, Y. Digital health in chronic obstructive pulmonary disease. *Chronic Diseases and Translational Medicine*. 2023.
- Madiega, T. Artificial intelligence act. *European Parliament: European Parliamentary Research Service*. 2021.
- Miao, F., Holmes, W., Huang, R., & Zhang, H. AI and education: A guidance for policymakers. UNESCO Publishing. 2021.
- Mittermaier, M., Raza, M. M., & Kvedar, J. C. Bias in AI-based models for medical applications: challenges and mitigation strategies. *npj Digital Medicine*, 6(1), 113. 2023. <https://doi.org/10.1038/s41746-023-00858-z>
- Oliveira, L., & Pinto, M. *A inteligência artificial na educação: ameaças e oportunidades para o ensino-aprendizagem*. 2023.
- Paul, D., Sanap, G., Shenoy, S., Kalyane, D., Kalia, K., & Tekade, R. K. Artificial intelligence in drug discovery and development. *Drug discovery today*, 26(1), 80. 2021.
- Prakash, S., Balaji, J. N., Joshi, A., & Surapaneni, K. M. Ethical Conundrums in the application of artificial intelligence (AI) in healthcare—a scoping review of reviews. *Journal of Personalized Medicine*, 12(11), 1914. 2022.
- Ray, P. P. ChatGPT: A comprehensive review on background, applications, key challenges, bias, ethics, limitations and future scope. *Internet of Things and Cyber-Physical Systems*. 2023.
- República Portuguesa. ESTRATÉGIA NACIONAL DE INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL. 2023. <https://www.incode2030.gov.pt/aip-2030/#>
- Rigby, M. J. Ethical dimensions of using artificial intelligence in health care. *AMA Journal of Ethics*, 21(2), 121–124. 2019.
- Singh, P. Systematic review of data-centric approaches in artificial intelligence and machine learning. *Data Science and Management*, 6(3), 144–157. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.dsm.2023.06.001>
- World Health Organization. WHO issues first global report on Artificial Intelligence (AI) in health and six guiding principles for its design and use. *World Health Organization*, 28. 2021.
- Yang, Y., Siau, K., Xie, W., & Sun, Y. Smart health: Intelligent healthcare systems in the metaverse, artificial intelligence, and data science era. *Journal of Organizational and End User Computing (JOEUC)*, 34(1), 1–14. 2022.

Normas de Publicação da RevSALUS

A *RevSALUS*, revista científica da Rede Académica das Ciências da Saúde da Lusofonia (RACS), é uma publicação científica internacional em língua portuguesa de acesso aberto, com a finalidade de promover a divulgação da produção científica, fortalecendo a cooperação internacional no contexto da investigação, ensino, desenvolvimento e inovação, em todas as áreas da saúde ou a elas aplicadas.

Publica artigos em português na sua edição em papel e em português e inglês na sua edição online, sobre todas as áreas das ciências da saúde. Inclui regularmente artigos originais sobre investigação clínica ou básica, revisões temáticas, artigos breves (*short communications*), casos clínicos, relatos de experiência, imagens em ciências da saúde, editoriais, artigos de opinião científica, recensões críticas, cartas ao editor e destaques biográfico da equipa editorial ou autores. Para consultar as edições online deverá aceder através do link <https://revsalus.com/>.

Todos os artigos são avaliados antes de serem aceites para publicação por especialistas designados pelos editores (*peer review*). A submissão de um artigo à *RevSALUS* implica que este nunca tenha sido publicado e que não esteja a ser avaliado para publicação noutra revista.

Os trabalhos submetidos para publicação são propriedade da *RevSALUS* e a sua reprodução total ou parcial deverá ser convenientemente autorizada. Todos os autores deverão enviar a declaração de originalidade, conferindo esses direitos à *RevSALUS*, na altura em que os artigos são aceites para publicação.

Envio de manuscritos

Os manuscritos são enviados para a *RevSALUS* através do link da plataforma: <https://revsalus.com/>.

Responsabilidades éticas

Os autores dos artigos aceitam a responsabilidade definida pelo Comité Internacional dos Editores das Revistas Médicas (consultar www.icmje.org). Os trabalhos submetidos para publicação na *RevSALUS* devem respeitar as recomendações internacionais sobre investigação clínica (Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial, revista recentemente) e com animais de laboratório (Sociedade Americana de Fisiologia). Os estudos aleatorizados deverão seguir as normas CONSORT.

Informação sobre autorizações

A publicação de dados dos participantes não deve identificar os mesmos, devendo os autores apresentar o consentimento escrito por parte do doente que autorize a sua publicação, reprodução e divulgação em papel e online na *RevSALUS*. Do mesmo modo os autores são responsáveis por obter as respetivas autorizações para reproduzir na *RevSALUS* todo o material (texto, tabelas ou figuras) previamente publicado. Estas autorizações devem ser solicitadas ao autor e à editora que publicou o referido material.

Conflito de interesses

Cada um dos autores deverá pronunciar-se quanto à existência ou não de conflito de interesses. O rigor e a exatidão dos conteúdos, assim como as opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos autores. Em particular os autores estão obrigados a divulgar todas as relações financeiras e pessoais que possam estar relacionadas com o trabalho. Esta informação não influenciará a decisão editorial, mas antes da submissão do manuscrito, os autores têm que assegurar todas as autorizações necessárias para a publicação do material submetido. Se os autores têm dúvidas sobre o que constitui um relevante interesse financeiro ou pessoal, devem contactar o editor.

Proteção de dados

Os dados de carácter pessoal que se solicitam vão ser tratados para processamento automatizado da *RevSALUS* com fins de gerir a publicação do seu artigo na *RevSALUS*. Salvo indique o contrário ao enviar o artigo, fica expressamente autorizado que os dados referentes ao seu nome, apelidos, local de trabalho e correio eletrónico sejam publicados na *RevSALUS*, bem como no portal da *RevSALUS*, com o intuito de dar a conhecer a autoria do artigo e de possibilitar que os leitores possam comunicar com os autores.

Artigos originais

Apresentação do documento:

- O manuscrito deve seguir a seguinte ordem:
 - i) resumo estruturado em português e palavras-chave;
 - ii) resumo estruturado em inglês e *keywords*;
 - iii) corpo de texto;
 - iv) referências bibliográficas;
 - v) legendas das figuras e tabelas
 - vi) tabelas.
- Espaçamento de 1,5, margens de 2,5 cm e páginas e linhas numeradas.
- Não deverão exceder 5.000 palavras, excluindo as tabelas.

Primeira página

Título completo em português e em inglês (até 150 caracteres).

Nome e apelido dos autores pela ordem seguinte: nome próprio seguido do apelido.

Afiliação (Departamento/serviço, instituição, cidade, país).

Endereço completo do autor correspondente.

Resumo estruturado

O resumo, com um máximo de 250 palavras, deve estar dividido em cinco secções, sempre que aplicável: i) Introdução; ii) Objetivos; iii) Material e Métodos; iv) Resultados e v) Conclusões.

Não inclui referências bibliográficas nem figuras ou tabelas.

Inclui cinco palavras-chave em português e em inglês. Deverão ser seleccionadas a partir da *Medical Subject Headings* (MeSH) da *National Library of Medicine*, disponível em: www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html.

Texto

Deverá conter as seguintes partes devidamente assinaladas: i) Introdução; ii) Material e Métodos; iii) Resultados; iv) Discussão e v) Conclusões. Poderá utilizar subdivisões adequadamente para organizar cada uma das secções.

Os agradecimentos situam-se no final do texto.

Referências bibliográficas

As referências bibliográficas deverão ser citadas no seguinte modelo (Dinis-Oliveira *et al.*, 2018). As referências bibliográficas não incluem dados não publicados, podendo ser incorporada a informação ao longo do texto, entre parêntesis.

As referências devem seguir o modelo disponibilizado pela *RevSALUS* em [Instruções para autores](#), que cumprem os seguintes requisitos:

Citação de revista científica: Listar todos os autores e seguir o formato: Dinis-Oliveira RJ, Carvalho F, Duarte JA, Remião F, Marques A, Santos A, Magalhães T. Collection of biological samples in forensic toxicology. *Toxicol Mech Methods* 20:363-414, 2010.

Citação de livro: Editores, título do livro, editora, cidade, ano. Exemplo: Dinis-Oliveira RJ, Carvalho F, Bastos ML. Toxicologia Forense. Lidel, Edições Técnicas LDA, Lisboa, 2015.

Capítulo em livro: Autores, título do capítulo, *In:* título do livro, editores (ed), editora, páginas, ano. Exemplo: Magalhães T, Ribeiro C, Jardim P, Peixoto C, Dinis-Oliveira RJ, Abreu C, Pinheiro MF, Guerra CC. PARTE III. Da investigação inicial ao diagnóstico de abuso. *In:* Abuso de crianças e jovens - da suspeita ao diagnóstico, Magalhães T (ed). Lidel, Edições Técnicas LDA, Lisboa, 147-172:2010.

Endereço eletrônico: Sítio na web. Exemplo: Dinis-Oliveira RJ. Toxicologia Forense. Disponível em: http://apcforenses.org/?page_id=11, consultado em 25-07-2018, 2017.

Figuras

Devem ser submetidas com a máxima qualidade possível em ficheiro *.ppt (*power-point*). No manuscrito, são aceitáveis ainda os seguintes formatos: BMP, EPS, JPG, PDF e TIF, com 300 dpis de resolução, pelo menos 1200 píxeis de largura e altura proporcional. As figuras devem ser numeradas na ordem em que são citadas no texto e assinaladas em numeração árabe e com identificação, figura/tabela. Tabelas e figuras devem ter numeração árabe e legenda. Cada figura e tabela incluídas no trabalho têm de ser referidas no texto, da forma que passamos a exemplificar: Estes são alguns exemplos de como uma resposta imunitária anormal pode estar na origem dos sintomas da doença de Behçet (Fig. 4).

Tabelas

São identificadas com numeração árabe de acordo com a ordem de entrada no texto. Cada tabela será escrita com espaçamento simples e colocadas no fim do documento *word*, com o título colocado na parte superior e na parte inferior são referidas as abreviaturas por ordem alfabética.

Editoriais

Os editoriais serão apenas submetidos por convite do Conselho Editorial. Serão comentários sobre tópicos atuais. Não devem exceder as 1.200 palavras nem conter tabelas/figuras e terão um máximo de 5 referências bibliográficas. Não necessitam de resumo.

Artigos de revisão

Destinam-se a abordar de forma aprofundada, o estado atual do conhecimento referente a temas de importância. Estes artigos serão elaborados a convite da equipa editorial, contudo, será possível a submissão, por autores não convidados (com ampla experiência no tema) de propostas de artigo de revisão que, julgados relevantes e aprovados pelo Conselho Editorial, poderão ser desenvolvidos e submetidos às normas de publicação. Número máximo de palavras do resumo: 250; número máximo de palavras do corpo de texto do artigo sem contar com o resumo e tabelas: 5.000; número máximo de referências bibliográficas: 200. Deverão ter uma secção dedicada aos materiais e métodos.

Artigos breves (*short communications*)

Artigos com conteúdos originais significativos e justificativos de rápida disseminação, contendo no máximo 2 500 palavras, incluindo todas as partes, excetuando as referências. Admite-se a inclusão de 5 tabelas ou figuras e no máximo 15 referências. Esta categoria de artigos é particularmente adequada para a divulgação de, por exemplo: descoberta ou desenvolvimento de novos materiais e terapêuticas, experiências de ponta e elucidação de mecanismos, por exemplo os fisiopatológicos.

Cartas ao editor

Devem ser enviadas sob esta rubrica e referem-se a artigos publicados na *RevSALUS*. Serão somente consideradas as cartas recebidas no prazo de oito semanas após a publicação do artigo em questão. Não pode exceder as 800 palavras. Podem incluir um número máximo de duas figuras. As tabelas estão excluídas. Deve seguir a seguinte estrutura geral: identificar o artigo visado (torna-se a referência 1); motivo da carta; fornecer evidência (a partir da literatura ou experiência pessoal); fornecer

uma súmula; citar referências. A(s) resposta(s) do(s) autor(es) devem observar as mesmas características.

Casos clínicos

O texto explicativo não pode exceder 3.000 palavras e contém informação de maior relevância. Contém um número máximo de 4 figuras e pode ser enviado material suplementar, como por exemplo vídeos.

Relatos de experiência

Artigos que descrevem uma determinada experiência que possa contribuir com a discussão, a troca e a proposição de ideias para a melhoria do cuidado na saúde. Por esse motivo, o relato deve ser feito de modo contextualizado, com objetividade e contributo teórico. Contém no máximo 2.500 palavras, com no máximo 30 referências, e devem ser estruturados da seguinte forma: título, resumo (até 200 palavras), introdução, descrição do caso, metodologia, discussão com revisão da literatura, conclusão e bibliografia.

Imagens em ciências da saúde

O texto explicativo não pode exceder as 250 palavras e contém informação de maior relevância, sem referências bibliográficas. Todos os símbolos que possam constar nas imagens serão adequadamente explicados no texto. Contém um número máximo de quatro figuras. A imagem em ciências da saúde é um contributo importante da aprendizagem e da prática clínica ou outra. Poderão ser aceites imagens clínicas, de imagiologia, histopatologia, cirurgia, etc. Podem ser enviadas até duas imagens por caso. Não pode ter mais do que três autores e cinco referências bibliográficas. Não precisa de resumo. Só são aceites fotografias originais, de alta qualidade, que não tenham sido submetidas a prévia publicação.

Guidelines / Normas de orientação

As sociedades científicas, os colégios das especialidades, as entidades oficiais e/ou associações podem publicar na *RevSALUS* recomendações de prática clínica, laboratorial ou outra.



Rede Académica das Ciências da Saúde da Lusofonia



<http://racslusofonia.org>

RACS, Edifício INOPOL – Campus da Escola Superior Agrária,
Quinta da Bencanta, Instituto Politécnico de Coimbra, 3045-601
Coimbra, Portugal

(+351) 239 802 350 | (+351) 915 677 972
geral@racslusofonia.org





Rede Académica
das Ciências da Saúde
da Lusofonia