

MINISTÉRIO DA SAÚDE
GRUPO HOSPITALAR CONCEIÇÃO
GERÊNCIA DE ENSINO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS PARA O SUS
MESTRADO PROFISSIONAL EM AVALIAÇÃO E PRODUÇÃO DE TECNOLOGIAS PARA O SUS



**EFETIVIDADE E SEGURANÇA DO CONTRASTE IÔNICO INJETÁVEL POR VIA
ENTERAL NA OBSTRUÇÃO DE INTESTINO DELGADO**

JANAÍNA RODRIGUES CHAGAS GONZATTI

Porto Alegre

2019

MINISTÉRIO DA SAÚDE
GRUPO HOSPITALAR CONCEIÇÃO
GERÊNCIA DE ENSINO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS PARA O SUS
MESTRADO PROFISSIONAL EM AVALIAÇÃO E PRODUÇÃO DE TECNOLOGIAS PARA O SUS



**EFETIVIDADE E SEGURANÇA DO CONTRASTE IÔNICO INJETÁVEL POR VIA
ENTERAL NA OBSTRUÇÃO DE INTESTINO DELGADO**

JANAÍNA RODRIGUES CHAGAS GONZATTI

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Avaliação e Produção de Tecnologias para o SUS no Programa de Pós-Graduação em Avaliação de Tecnologias para o SUS do Grupo Hospitalar Conceição.

Orientador: Luciane Kopittke
Coorientador: Vanessa Oliveira

Porto Alegre

2019

**EFETIVIDADE E SEGURANÇA DO CONTRASTE IÔNICO INJETÁVEL POR
VIA ENTERAL NA OBSTRUÇÃO DE INTESTINO DELGADO**

JANAÍNA RODRIGUES CHAGAS GONZATTI

MEMBROS DA BANCA EXAMINADORA

Dr. Fernando Anschau
Dr. Marcelo Eduardo Zanella Capra
Dr. Vinicius von Diemen

AGRADECIMENTO

Agradeço a Deus pela oportunidade de estar vivendo exatamente nesse tempo, com saúde e cercada dessas pessoas:

Agradeço a minha mãe Lourdes, as minhas filhas Valentina e Stéfani, ao meu marido André e aos meus irmãos Valéria e Sérgio Jr, através das palavras de Lao Tse:

“Ser profundamente amado por alguém nos dá força. Amar alguém profundamente nos dá coragem!”

Agradeço o incentivo e apoio das minhas amigas: Mariana, Michele, Sabrina e Tatiana, suas presenças e auxílio foram fundamentais para a concretização desse sonho.

A orientadora Professora Luciane registro meu agradecimento pela empatia, apoio e disponibilidade nesse tempo de aprendizagem, de fato o amor com que se dedica faz toda a diferença para os nossos resultados.

Agradeço ao auxílio e disponibilidade da Professora Vanessa na coorientação.

E finalmente agradeço ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre, ao Serviço de Farmácia, em especial a Seção de Farmácia Clínica, por terem proporcionado meu afastamento das atividades profissionais e ao Grupo Hospitalar Conceição – através da Escola GHC pela disponibilização dessa especialização, ambas instituições públicas e de excelência focadas no atendimento dos pacientes pelo SUS.

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	10
2. OBJETIVOS:.....	11
2.1 Objetivo geral:	11
2.2 Objetivos específicos:	11
3. INTRODUÇÃO	12
4. REVISÃO DA LITERATURA	13
4.1 Abdômen Agudo e obstrução de intestinal por bridas.....	13
4.2 Tratamento convencional conservador da obstrução intestinal.....	14
4.3 Tratamento com medicamento oral disponível no exterior	15
4.4 Características físico-químicas do medicamento oral disponível na Europa e do contraste iônico injetável (diatrizoato de meglumina e sódio e ioxitalamato de meglumina e sódio disponíveis no Brasil).....	15
4.5 Utilização da apresentação injetável do contraste iônico por via enteral (VO ou VS) pelo Serviço de Cirurgia do HCPA caracterização do hospital	16
4.6. Evento adverso relacionados ao uso de contrastes iônicos	17
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	19
6. ARTIGO	23
7. ANEXOS	33
7.1 Aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa	33
7.2 Normas para publicação na revista	38

ABREVIATURAS E SIGLAS

AGHUse	Aplicativos de Gestão Hospitalar
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CA	Câncer
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CID	Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde
COMEDI	Comissão de Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre
DM	Diabetes Mellitus
h	Horas
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
IBEPEGE	Instituto Brasileiro de Estudos e Pesquisas de Gastroenterologia e Outras Especialidades
MEC	Ministério da Educação
mg	Miligrama
ml	Mililitro
mOsm/Kg	Unidade de medida para osmolalidade
NPO	Nada por via oral
RX	Raio-X
SNG	Sonda nasogástrica
SPSS	Statistical Package for the Social Science
SUS	Sistema Único de Saúde
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
VO	Via Oral
VS	Via Sonda

LISTA DE FIGURA E TABELA

Figura 1: Fluxograma para Uso de Contraste Iônico por via enteral (VO ou VS) - Serviço de Cirurgia HCPA

Tabela 1: Características clínicas, sociodemográficas e perfil de solicitação de exames da amostra

Tabela 2: Distribuição dos desfechos, indicação de cirurgia e tempo de internação entre os grupos controle e intervenção.

RESUMO

Síndrome do abdômen agudo é um termo amplo que compreende inúmeras situações clínicas, de origem não traumática, de aparecimento súbito e de intensidade variável associada ou não a outros sintomas (BRUNETTI E SACARPELINI, 2007). Uma das possíveis causas de abdômen agudo é a obstrução intestinal, representando 20% de todas as admissões cirúrgicas de emergência e até 70% dos casos de obstrução do intestino delgado em todo o mundo (HAULE, 2013). Atrasos no diagnóstico e, conseqüentemente, no início do tratamento, podem ser fatais (RHODE E OSVALDT, 2011). O objetivo deste estudo foi avaliar a efetividade e segurança do uso da apresentação injetável do contraste iônico por via enteral (via oral ou via sonda).

A população em estudo foram os pacientes internados no HCPA com diagnóstico de obstrução de intestino delgado, entre março de 2015 e março de 2018 avaliados pelo Serviço de Cirurgia Geral. Os pacientes foram divididos em dois grupos: os de terapêutica convencional, que consiste em jejum, inserção de sonda nasogástrica e hidratação e o grupo intervenção que recebeu contraste injetável por via oral ou por sonda. O desfecho principal avaliado foi a resolução do quadro de obstrução intestinal. Para analisar a relação entre a intervenção e as variáveis categóricas foi utilizado o teste do Qui-quadrado. Para avaliar a relação com a variável contínua foi utilizado o teste U de Mann-Whitney.

A resolução do quadro de obstrução de intestino delgado foi observada em 64,9% (n=37; $p<0,01$) dos pacientes que usaram o contraste iônico por VO ou VS (grupo intervenção). Em relação ao tempo de internação, o grupo controle apresentou mediana maior do que o grupo intervenção (11,3 e 7,1 - respectivamente, $p<0,05$). No grupo que utilizou o medicamento, 12,3% (n=7) dos pacientes apresentaram suspeita de eventos adversos registrados em prontuário.

Os resultados demonstram que o uso do contraste injetável administrado por via enteral é uma opção terapêutica efetiva e segura para o tratamento da obstrução de intestino delgado.

Palavras chaves: uso off-label, obstrução intestinal, meios de contraste

ABSTRACT

Acute abdomen syndrome is a broad term that encompasses numerous clinical situations of non-traumatic origin, sudden onset and of varying intensity associated or not with other symptoms (BRUNETTI AND SACARPELINI, 2007). One of the possible causes of acute abdomen is intestinal obstruction, representing 20% of all emergency surgical admissions and up to 70% of cases of small bowel obstruction worldwide (HAULE, 2013). Delays in diagnosis and, consequently, in the beginning of treatment, can be fatal (RHODE AND OSVALDT, 2011). The aim of this study was to evaluate the effectiveness and safety of the use of injectable orally administered ionic contrast presentation.

The study population consisted of patients admitted to the HCPA diagnosed with small bowel obstruction, between March 2015 and March 2018 evaluated by the General Surgery Service. The patients were divided into two groups: conventional therapy consisting of fasting, nasogastric tube insertion and hydration and the intervention group that received oral or tube injectable contrast. The main outcome evaluated was resolution of bowel obstruction. To analyze the relationship between intervention and categorical variables, the Chi-square test was used. To assess the relationship with the continuous variable, the Mann-Whitney U test was used.

The resolution of small bowel obstruction was observed in 64.9% ($n = 37$; $p < 0.01$) of patients using ionic contrast by VO or VS (intervention group). Regarding the length of stay, the control group had a higher median than the intervention group (11.3 and 7.1 - respectively, $p < 0.05$). In the group that used the drug, 12.3% ($n = 7$) of the patients had suspected adverse events recorded in medical records.

The results demonstrate that the use of enteral injection is a safe and effective therapeutic option for the treatment of small bowel obstruction.

Keywords: off-label use, intestinal obstruction, contrast media

1. APRESENTAÇÃO

A dissertação de mestrado apresentada a seguir é requisito parcial para obtenção do título de mestre em Avaliação e Produção de Tecnologia para o SUS e segue o formato definido pelo Programa de Pós-Graduação em Avaliação de Tecnologias para o Sistema Único de Saúde (SUS) do Grupo Hospitalar Conceição.

O trabalho foi organizado em introdução, revisão da literatura, referências bibliográficas e produto. O produto será um artigo científico, que obedece às normas de submissão da revista **Arquivos de Gastroenterologia**, a instituição responsável pelo periódico é o Instituto Brasileiro de Estudos e Pesquisas de Gastroenterologia e Outras Especialidades (IBEPEGE).

2. OBJETIVOS:

2.1 Objetivo geral:

Avaliar a efetividade e segurança da utilização da apresentação injetável do contraste iônico por enteral em pacientes com obstrução intestinal por bridas.

2.2 Objetivos específicos:

2.2.1. Avaliar a taxa de intervenção cirúrgica nos pacientes com obstrução intestinal que utilizaram a apresentação injetável do contraste iônico por via enteral e entre os pacientes que foram submetidos ao tratamento convencional.

2.2.2. Avaliar o tempo de internação nos pacientes com obstrução intestinal que utilizaram a apresentação injetável do contraste por enteral e entre aqueles que realizaram tratamento convencional.

2.2.3. Investigar e descrever a ocorrência de eventos adversos entre os pacientes que utilizaram a apresentação injetável do contraste iônicos via enteral.

3. INTRODUÇÃO

Síndrome do abdômen agudo é um termo amplo que compreende inúmeras situações clínicas, de origem não traumática, de aparecimento súbito e de intensidade variável associada ou não a outros sintomas (BRUNETTI E SACARPELINI, 2007). As queixas por dor abdominal são causas comuns de consultas de urgência em Serviços de Emergência, das quais 25% correspondem à obstrução intestinal (VIDAL, 2005). Em geral, 10% a 25% dos pacientes com dor abdominal apresentam um quadro que requer tratamento cirúrgico (BEJARANO *et al*, 2011).

Há relatos na literatura do uso de contraste hidrossolúvel oral para tratamento de obstrução de intestino delgado, que evita a necessidade de intervenções cirúrgicas e consequentemente o tempo de internação hospitalar (BRANCO, 2010 e HAULE *et al*, 2013). Nesses estudos o contraste utilizado é à base de Ditrizoato de Meglumina, cuja fabricação e distribuição está indisponível no Brasil.

Desde 2016, o tratamento da obstrução de intestino delgado na Emergência e nas unidades de internação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre é realizado com a apresentação injetável do contraste iônico por via oral ou por sonda. Inicialmente, foi utilizado o contraste à base de Ditrizoato de Meglumina e Sódio (medicamento A), sendo este posteriormente substituído pelo Ioxitalamato de Meglumina e Sódio (medicamento B), em virtude das vantagens econômicas associadas e baseado no fato de ambos serem equivalentes terapêuticos (BRASIL, 2007). Embora as apresentações desses medicamentos sejam para uso endovenoso, os relatos na literatura para essa indicação são por via oral, porém, a via de administração oral não está registrada no órgão regulatório de vigilância sanitária no Brasil, esta utilização é considerada "*off-label*", termo sem tradução oficial para o português que se refere ao uso diferente do aprovado em bula do produto (BRASIL, 2012). O uso "*off-label*" dessas apresentações é respaldado pelo fato desses medicamentos possuírem características físico-químicas e farmacocinéticas semelhantes ao produto indicado para uso por via oral (indisponível no Brasil).

4. REVISÃO DA LITERATURA

4.1 Abdômen Agudo e obstrução de intestinal por bridas

Abdômen agudo, segundo Feres e Parra (2008), é um quadro clínico abdominal caracterizado por dor, de início súbito ou de evolução progressiva, que necessita de definição diagnóstica e de conduta terapêutica imediata. É um termo amplo que compreende inúmeras situações clínicas, de origem não traumática e de intensidade variável associada ou não a outros sintomas.

A conduta para avaliação do paciente com abdômen agudo deve ser ordenada e completa. O tratamento adequado necessita de uma decisão em tempo hábil quanto à necessidade de intervenção cirúrgica, e esta decisão exige avaliação da história do paciente e do exame físico, exames laboratoriais e de imagem (BRUNETTI E SACARPELINI, 2007). Atrasos no diagnóstico e, conseqüentemente, no início do tratamento, podem ser fatais (RHODE E OSVALDT, 2011).

Uma possível causa de abdômen agudo pode ser a obstrução ou aderência intestinal, sendo esta responsável por 20% de todas as admissões cirúrgicas de emergência e por até 70% dos casos de obstrução do intestino delgado em todo o mundo (HAULE, 2013).

De acordo com BASTOS *et al* 2014, os quadros de abdômen agudo podem ser classificados em síndromes. Cada tipo relaciona-se a um grupo de sinais e sintomas de causas diferentes, porém desencadeando o mesmo mecanismo fisiopatológico. As patologias mais incidentes em cada umas das síndromes são:

- a) Inflamatório/infeccioso: Apendicite aguda, colecistite aguda, pancreatite aguda, diverticulite, doença inflamatória pélvica.
- b) Perfurativo: Perfurações gastroduodenais (úlceras pépticas, tumores) e intestinais (diverticulite, tumores, sofrimento vascular).
- c) Obstrutivo: Aderências e bridas, hérnias, neoplasias, volvo, intussuscepções, estenoses inflamatórias, íleo biliar e infestações por vermes.

- d) Vascular Isquêmico: Oclusões arteriais (trombose, embolia, vasculites), venosas (trombose) nos vasos do mesentéricos, ruptura de aneurismas, isquemia não oclusiva.
- e) Hemorrágico: Ruptura de aneurismas, gravidez ectópica rota, ruptura de folículo ovariano com sangramento, ruptura hepática espontânea.

A obstrução de intestinal por bridas ou aderências intrabdominais podem se desenvolver após o indivíduo ter realizado uma cirurgia de sítio abdominal. Essa obstrução ocorre devido a formação de cordões ou membranas de tecido fibroso que se ligam aos vários órgãos intra-abdominais, unindo-os. As complicações desse quadro incluem dor crônica abdominal e pélvica, e em mulheres pode acarretar em infertilidade devido a complicações nas trompas de falópio, ovários e útero (HAULE, 2013). A obstrução de intestino delgado completa é sugerida quando ocorre cessação total da eliminação de gases ou fezes pelo reto e quando não há gases na porção distal do intestino no exame radiológico (LONG *et al*, 2013).

A obstrução intestinal segundo Vidal (2005), tem diversos critérios de classificação: quanto a localização (delgado alto e baixo ou cólon), quanto ao grau, se a oclusão é completa ou incompleta, quanto ao estado de circulação sanguínea (simples ou estrangulada), quanto à evolução dos sintomas, se agudo ou crônico e quanto à natureza da obstrução (mecânica, vascular ou funcional). E observa-se que nas obstruções mecânicas altas os vômitos são frequentes, surgem precocemente e são constituídos de material estagnado e de aspecto bilioso; nas obstruções de cólon as náuseas e vômitos podem não acontecer. Nos casos de obstrução mecânica os sintomas de constipação são tardios.

As reintervenções nessa patologia são mais difíceis, com um risco aumentado de lesão intestinal iatrogênica durante o procedimento. Além disso, a laparotomia repetida e a adesiólise desencadeiam ainda mais a formação de aderências (HAULE, 2013).

4.2 Tratamento convencional conservador da obstrução intestinal

Os princípios da terapêutica do quadro de obstrução intestinal por bridas são a reposição de líquidos e eletrólitos, a descompressão do intestino e a intervenção cirúrgica, no momento adequado, nos casos em que se aplica (VIDAL, 2005).

O tratamento convencional conservador para obstrução intestinal ou aderências é definido por jejum, inserção de sonda nasogástrica, hidratação (CERESOLI *et al*, 2016) e ainda monitoramento da diurese e balanço hidroeletrólítico (MOREIRA JR *et al*, 2005), o que requer tempo de observação na unidade de emergência e internação. Além disso, a necessidade de intervenção cirúrgica pode gerar um aumento do tempo de internação hospitalar.

4.3 Tratamento com medicamento oral disponível no exterior

A recomendação de uso da apresentação oral do contraste iônico é para o tratamento conservador de pacientes com obstrução intestinal, pois tem uma osmolalidade muito alta e atua extraíndo água para a luz do intestino delgado, reduzindo o edema da parede do intestino delgado e auxiliando na recuperação da motilidade intestinal (CHOI *et al*, 2002 e ISHIZUKA *et al*, 2019).

As características do medicamento que possibilitam seu uso são baseadas nas propriedades físico-químicas do mesmo, e ainda por não ser irritante ao intestino. É um meio de contraste radiopaco iodado solúvel em água com sabor limão. Cada mililitro (ml) contém 660 miligramas (mg) de diatrizoato de meglumina e 100 mg de diatrizoato de sódio, com um pH ajustado para 6,0-7,6 com hidróxido de sódio. Contêm também 367 mg de iodo por ml, um constituinte essencial dado o seu peso atômico relativamente elevado tornando-o radio-denso para que possa desempenhar sua função diagnóstica. Tem um tempo de trânsito normal (estômago para cólon) de 30 a 60 minutos e mostra eficácia na resolução de características de obstrução, reduzindo o tempo de permanência hospitalar e a necessidade de cirurgia (HAULE, 2013 e BRANCO, 2010).

4.4 Características físico-químicas do medicamento oral disponível na Europa e do contraste iônico injetável (diatrizoato de meglumina e sódio e ioxitalamato de meglumina e sódio disponíveis no Brasil)

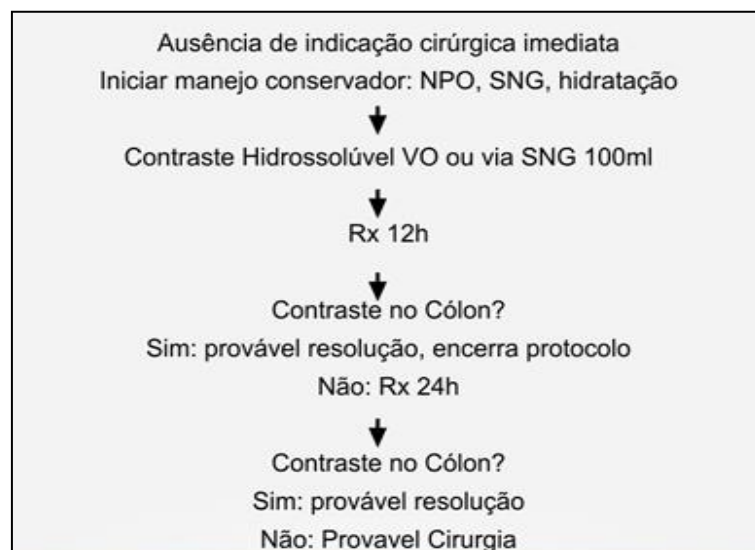
Os contrastes iônicos injetáveis (medicamentos A e B) apresentam características de osmolalidade e viscosidade muito semelhantes à apresentação oral do contraste iônico à base de Ditrizoato de Meglumina e Sódio, como demonstrado a seguir:

- Apresentação Oral - Diatrizoato de Meglumina e de Sódio: 367 mg de iodo por ml; osmolalidade: 2,25 mOsm/Kg; viscosidade: 8,9; não disponível no Brasil;
- Apresentação Injetável - Diatrizoato de Meglumina e de Sódio (Medicamento A): 370 mg de iodo por ml; osmolalidade: 2,1 mOsm/Kg e viscosidade: 9,1; disponível para comercialização no Brasil.
- Apresentação Injetável - Ioxitalamato de Meglumina e Sódio (Medicamento B): 350 mg de iodo por ml; osmolalidade: 2,16 mOsm/Kg e viscosidade: 10,2; disponível para comercialização no Brasil.

4.5 Utilização da apresentação injetável do contraste iônico por via enteral (VO ou VS) pelo Serviço de Cirurgia do HCPA e caracterização do hospital

O Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) é uma instituição pública e universitária vinculada ao Ministério da Educação e à Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). É classificado como um hospital geral de alta complexidade, com 833 leitos entre internação, terapia intensiva e emergência, conta também com 36 salas cirúrgicas. A instituição adota atualmente a proposta elaborada pelo Serviço de Cirurgia Geral do HCPA para a utilização do contraste iônico no manejo de obstrução de intestino delgado, conforme figura 1.

Figura 1: Fluxograma proposto pelo Serviço de Cirurgia Geral do Hospital de Clínicas de Porto Alegre para indicação do uso do contraste hidrossolúvel em quadros clínicos de obstrução intestinal por bridas.



A aprovação da extensão de uso enteral (VO ou VS) da apresentação injetável do contraste iônico (medicamentos A e B) foi proposta pelo Serviço de Cirurgia Geral para a Comissão de Medicamentos (COMEDI), tendo sido aprovada pela Ata nº 44 de 12 de dezembro de 2016.

4.6. Evento adverso relacionados ao uso de contrastes iônicos

Evento adverso (EA) é um incidente que resulta em danos à saúde (BRASIL, 2013), e sobre a perspectiva da Farmacovigilância, a ANVISA (2019) define como qualquer ocorrência médica desfavorável que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, mas que não possui, necessariamente, relação causal com esse tratamento. O conceito de evento adverso é amplo, abrangendo uma série de problemas relacionados ao uso dos medicamentos.

De acordo com a ANVISA (2019), reação adversa ao medicamento (RAM) é definida como qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional, a um medicamento, que ocorre nas doses usualmente empregadas para profilaxia, diagnóstico ou terapia de doenças. No conceito de RAM pode-se observar a existência de uma relação causal entre o uso do medicamento e a ocorrência do problema. A RAM é considerada, assim, um tipo de evento adverso. Ela é classificada conforme sua incidência, podendo ser: muito comum: > 10% – comum (frequente): > 1% e < 10% – incomum (infrequente): > 0,1% e < 1% – Rara: > 0,01% e < 0,1% – Muito rara: < 0,01%.

Nas bulas dos medicamentos citados nesse estudo encontramos relatos das seguintes reações adversas aos contrastes iodados, seja de uso oral ou injetável. São descritas como RAM “Muito comum”: vômitos, prurido, rubor, calor e urticária que são reações leves. Pode ocorrer casos de reações “Incomum” quando ocorre vômitos mais severos, urticária intensa, broncoespasmo, edema facial, edema laríngeo e reação vaso vagal. Nesses casos é necessário atendimento médico e tratamento de urgência para manejo da reação. As reações “Raras” descritas são choque hipotensivo, convulsão, parada respiratória e cardíaca. Estas características são típicas de reações anafilactóides.

Segundo o fabricante do medicamento A, a maioria das reações ocorre em até 30 minutos após a exposição ao meio de contraste, sendo que eventualmente podem ocorrer

reações tardias, mais de 60 minutos, enquanto o fabricante do medicamento B informa que reações tardias podem ocorrer em sete dias após o uso e que a incidência de reações adversas em pacientes alérgicos pode ser até três vezes maior que a população normal.

O contraste oral disponível na Europa, as RAMs descritas como “Comum” são vômito, sensação de enjoo e diarreia. E as de incidência “Rara” são as mesmas descritas para os medicamentos A e B. Também relata que reações tardias podem ocorrer, após horas ou dias de administração.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BAGHDADI, Yaser; MK et al. Long-term outcomes of gastrografin in small bowel obstruction. **Journal of Surgical Research**, v. 202, n. 1, p. 43-48, 2016.

BASTOS, Ricardo Wischral et al. Abdome agudo: diagnóstico sindrômico. **Acta méd.(Porto Alegre)**, v. 35, p. [6]-[6], 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. **DATASUS**. <http://datasus.saude.gov.br/sistemas-e-aplicativos/cadastros-nacionais/cid-10>. Acesso: 01 de outubro de 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Política Nacional de Atenção às Urgências**. 3ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução RDC ANVISA nº16 - Aprova Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos. [Internet]. mar 16, 2007. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2007/rdc0016_02_03_2007.html. Acesso em 10.09.19.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Acolhimento e classificação de risco nos serviços de urgência**. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. *Uso off label: erro ou necessidade?* **Revista Saúde Pública**, v. 46, n. 2, p. 398-399, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução RDC ANVISA Nº 36 - Institui ações para a segurança do paciente em serviços de saúde e dá outras providências. [Internet]. Jul 25, 2013. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0036_25_07_2013.html. Acesso em 10.09.19.

BRASIL. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, Conselho Nacional de Saúde, Ministério da Saúde. **Resolução CNS nº 510**, de 7 de abril de 2016.

BEJARANO, Mónica; GALLEGÓ, Cristal Ximena; GÓMEZ, Julián Ricardo. Frecuencia de abdomen agudo quirúrgico en pacientes que consultan al servicio de urgencias. **Rev Colomb Cir**, v. 26, n. 1, p. 33-41, 2011.

BIONDO, Sebastiano et al. A Double-Blinded Randomized Clinical Study on the Therapeutic Effect of Gastrografin® in Prolonged Postoperative Ileus After Elective Colorectal Surgery. **World journal of surgery**, v. 40, n. 1, p. 206-214, 2016.

BRANCO, B. C. et al. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic and therapeutic role of water-soluble contrast agent in adhesive small bowel obstruction. **British Journal of Surgery**, v. 97, n. 4, p. 470-478, 2010.

BRUNETTI, Adriano; SCARPELINI, Sandro. Abdômen agudo. **Medicina (Ribeirão Preto. Online)**, v. 40, n. 3, p. 358-367, 2007.

CARVALHO CG, RIBEIRO MR, BONILHA MM, FERNANDES Jr M, PROCIANOY RS, SILVEIRA RC. Use of off-label and unlicensed drugs in the neonatal intensive care unit and its association with severity scores. **Jornal de Pediatria**, v. 88, n. 6, p. 465-470, 2012.

CARVALHO PR, CARVALHO CG, ALIEVI PT, MARTINBIANCHI J, TROTTA EA. Identificação de medicamentos "não apropriados para crianças" em prescrições de unidade de tratamento intensivo pediátrica. **Jornal de Pediatria**, v. 79, n. 5, p. 397 - 402, 2003.

CERESOLI, Marco et al. Water-soluble contrast agent in adhesive small bowel obstruction: a systematic review and meta-analysis of diagnostic and therapeutic value. **The American Journal of Surgery**, v. 211, n. 6, p. 1114-1125, 2016.

CHOI, Hok-Kwok; CHU, Kin-Wah; LAW, Wai-Lun. Therapeutic value of gastrografin in adhesive small bowel obstruction after unsuccessful conservative treatment: a prospective randomized trial. **Annals of surgery**, v. 236, n. 1, p. 1-6, 2002.

COELHO, Mônica Franco; GOULART, Bethania Ferreira; CHAVES, Lucieli Dias Pedreschi. Urgências clínicas: perfil de atendimentos hospitalares. **Rev. RENE**, v. 14, n. 1, p. 50-59, 2013.

DOS SANTOS L, HEINECK I. Drug utilization study in pediatric prescriptions of a university hospital in southern Brazil: off-label, unlicensed and high-alert medications. **Rev. Brasileira de Farmácia Hospitalar** v. 36, n. 4, p. 180 - 186, 2012.

DOUGLAS, F. C.; BAILEY, H. A. Gastrografin: in gastroenterologic diagnosis. **Southern medical journal**, v. 52, p. 1003, 1959.

DRIESSNACK, M.; SOUSA, V.; MENDES, I. Revisão dos desenhos de pesquisa relevantes para enfermagem: parte 1: desenhos de pesquisa quantitativa. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 15, n. 3, p. 502-507. 2007.

FERES, O.; PARRA, R. ABDÔMEN AGUDO. **Medicina (Ribeirão Preto. Online)**, v. 41, n. 4, p. 430-436, 30 dez. 2008.

FLETCHER, Robert H. et al. **Epidemiologia clínica: elementos essenciais**. 4.ed. Porto Alegre: ArtMed, 2006.

HAULE, Caspar; ONGOM, Peter A.; KIMULI, Timothy. Efficacy of gastrografin® compared with standard conservative treatment in management of adhesive small bowel

obstruction at Mulago National Referral hospital. **Journal of clinical trials**, v. 3, n. 4, 2013.

HOCHMAN, Bernardo et al. Research designs. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 20, p. 2 - 9, 2005. Disponível em URL: <http://www.scielo.br/acb>

ISHIZUKA, Mitsuru et al. Gastrografin reduces the need for additional surgery in postoperative small bowel obstruction patients without long tube insertion: A meta-analysis. **Ann Gastroenterol Surgery**, v. 3, n. 2, p. 187–194, 2019.

KUMAR, P. et al. Therapeutic role of oral water soluble iodinated contrast agent in postoperative small bowel obstruction. **Singapore Med J**, v. 50, n. 4, p. 360-364, 2009.

LONG, Dan L. et al. Medicina Interna de Harrison. 18. ed. Porto Alegre, RS: AMGH Ed., 2013. 1-2 v.

MOREIRA JR, Helio et al. Obstrução intestinal: análise retrospectiva da etiologia e morbimortalidade no hospital de urgências em Goiânia (HUGO). **Rev Bras Coloproct**, v. 25, p. 137- 45, 2005.

PIELOGRAF®. Diatrizoato sódico de meglumina. Rio de Janeiro, 2018. Bracco Imaging do Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos Ltda. Bula do medicamento.

PURI, Prem. Gastrografin enema in meconium ileus: The persistent approach: A. Boyd, R. Carachi, AF Azmy, et al. *Pediatr Surg Internat* 3: 139–140, (March), 1988. **Journal of Pediatric Surgery**, v. 23, n. 11, p. 1078, 1988.

RAHMANI, Nasrin et al. Prospective evaluation of oral gastrografin® in the management of postoperative adhesive small bowel obstruction. **Indian Journal of Surgery**, v. 75, n. 3, p. 195-199, 2013.

RIBEIRO, Renato Mendonça et al. Caracterização do perfil das emergências clínicas no pronto-atendimento de um hospital de ensino. **Revista Mineira de Enfermagem**, v. 18, n. 3, p. 533-544, 2014.

RHODE L, OSVALDT AB. **Rotinas em cirurgia digestiva**. 2ª ed. Porto Alegre: Artemed;2011.

SHAHEEN, Nicholas J. Can gastrografin heal the obstructed bowel? **Gastroenterology**, v. 124, n. 3, p. 852-853, 2003.

SILVA, V. P. M. et al. Caracterização do perfil da demanda da emergência de clínica médica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina. **Arq Catarin Med**, v. 36, n. 4, p. 18-27, 2007.

TELEBRIX®CORONAR. Ioxitalamato de meglumina e de sódio. Rio de Janeiro, 2018. Guerbet Produtos Radiológicos Ltda. Bula do medicamento.

THAKORE, Nainoor; ABBAS, Saleh; HILL, Andrew G. Impact of Gastrografin in clinical practice in the management of adhesive small bowel obstruction. **Canadian Journal of Surgery**, v. 54, n. 2, p. 123, 2011.

THIESE MS. Observational and interventional study design types; an overview. **Biochem Med**, v. 24, n. 2, p. 199 - 210, 2014.

TOGASHI, Kazutomo et al. Gastrografin as an alternative booster to sodium phosphate in colon capsule endoscopy: safety and efficacy pilot study. **Endoscopy international open**, v. 3, n. 06, p. E659-E661, 2015.

VIDAL, Mario. Obstrução intestinal: causas e condutas. **Revista Brasileira de Coloproctologia**, v. 25, p. 332-338, 2005.

6. ARTIGO

EFETIVIDADE E SEGURANÇA DO CONTRASTE IÔNICO INJETÁVEL POR VIA ENTERAL NA OBSTRUÇÃO DE INTESTINO DELGADO

INTRODUÇÃO

Síndrome do abdômen agudo é um termo amplo que compreende inúmeras situações clínicas, de origem não traumática, de aparecimento súbito e de intensidade variável associada ou não a outros sintomas¹. As queixas por dor abdominal são uma causa comum de consultas de urgência em Serviços de Emergência, das quais 25% correspondem à obstrução intestinal².

O tratamento conservador para obstrução intestinal ou aderências é definido por jejum, inserção de sonda nasogástrica, hidratação³ e ainda monitoramento da diurese e balanço hidroeletrólítico⁴. Segundo Brunetti e Sacarpelini¹ (2007) aproximadamente, 15% dos pacientes submetidos laparotomias serão admitidos em Serviços de Urgência com quadros obstrutivos, e 3% necessitarão de reintervenção para resolução da obstrução intestinal, estima-se que, em 10 anos pós laparotomia, o risco de ser acometido por obstrução intestinal seja de 40%. Em geral, 10% a 25% dos pacientes com dor abdominal apresentam um quadro que requer tratamento cirúrgico⁵.

Há relatos na literatura de uso de contraste oral no tratamento de obstrução intestinal, que evita a necessidade de intervenções cirúrgicas e, conseqüentemente, o tempo de internação hospitalar^{6,7}. O contraste dos estudos é à base de Ditrizoato de Meglumina, cuja fabricação e distribuição está indisponível no Brasil.

Desde 2016, o tratamento da obstrução intestinal na Emergência e nas unidades de internação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre é realizado com as apresentações injetáveis do contraste iônico por via enteral. Inicialmente, foi utilizado o contraste à base de Ditrizoato de Meglumina e Sódio, sendo este posteriormente substituído pelo Ioxitalamato de Meglumina e Sódio, em virtude das vantagens econômicas associadas e

baseado no fato de serem equivalentes terapêuticos⁸, ocorreu essa substituição. O uso "*off-label*" dessas apresentações injetáveis, uso diferente do aprovado em bula do produto⁹, é respaldado pelo fato de as mesmas possuírem características físico-químicas e farmacocinéticas semelhantes ao produto indicado para uso por via oral, indisponível no Brasil. Embora haja relatos na literatura da utilização do contraste iônico oral para o tratamento de oclusão intestinal com redução da necessidade de intervenção cirúrgica e do tempo de internação hospitalar^{6,7}, não há informações sobre a eficácia, dose recomendada e nem sobre a segurança deste uso "*off-label*".

Diante do exposto, este estudo propôs-se avaliar a efetividade e a segurança da utilização da apresentação injetável do contraste iônico por via enteral em pacientes com obstrução intestinal por bridas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo do tipo quase-experimento retrospectivo. A população em estudo foram os pacientes internados no HCPA com diagnóstico de obstrução intestinal, entre março de 2015 e março de 2018. Foram incluídos no estudo pacientes atendidos ou avaliados através de consultoria pelo Serviço de Cirurgia Geral e excluídos os que apresentavam menos de 18 anos de idade no período estudado.

Os pacientes foram distribuídos em dois grupos, e os critérios de alocação são apresentados a seguir:

- *Grupo intervenção*: composto por pacientes que possuíam prescrição médica da apresentação injetável do contraste iônico para uso por via oral ou por sonda, com dispensação registrada pela farmácia interna do hospital, atendidos segundo Fluxograma para Uso de Contraste Iônico por via enteral (VO ou VS) do Serviço de Cirurgia Hospital de Clínicas de Porto Alegre, implementado a partir de novembro de 2016. Estes pacientes foram tratados inicialmente com o contraste à base de Ditrizoato de Meglumina e Sódio (Medicamento A), sendo este posteriormente substituído pelo Ioxitalamato de Meglumina e Sódio (Medicamento B).

- *Grupo Controle*: pacientes que tiveram registrados no campo Código Internacional de Doenças (CID) do sistema informatizado as categorias "K56 - Íleo paralítico e obstrução intestinal sem hérnia" e "R10 - Dor abdominal e pélvica" no momento da alta hospitalar, com registro de diagnóstico de obstrução intestinal realizado por um médico do Serviço de Cirurgia Geral evoluído em prontuário e que foi atendido antes da implantação do Fluxograma para Uso de Contraste Iônico por via enteral (VO ou VS). Os pacientes alocados no grupo controle foram tratados com o método conservador convencional.

Para o cálculo do tamanho de amostra foi utilizado o programa *WinPepi* - versão 11.65. Considerando poder de 80%, nível de significância de 5% e diferença entre as proporções de 24% como é referida em Haule⁵, chegou-se ao tamanho de amostra total de 114 sujeitos, sendo 57 em cada grupo.

O desfecho principal que foi avaliar a efetividade foi verificado através da variável resolução do quadro de obstrução intestinal. Considerou-se como resolução do quadro os pacientes que não necessitaram de intervenção cirúrgica. Os desfechos secundários foram o tempo de internação e ocorrência de suspeita de reação adversa, sendo que as suspeitas de RAM foram avaliadas apenas entre os pacientes que receberam o contraste.

As variáveis categóricas (resolução do quadro de oclusão intestinal e suspeita de reação adversa), foram expressas em termos de frequência absoluta e relativa, enquanto a variável contínua (tempo de internação) foi em termos de mediana e intervalo interquartil. Para analisar a relação entre a intervenção e as variáveis categóricas foi utilizado o teste do Qui-quadrado. Para avaliar a relação com a variável contínua foi utilizado o teste U de Mann-Whitney. Os dados clínicos foram coletados dos prontuários eletrônicos, disponíveis no *software* institucional "Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários – AGHUse" e analisados pelo programa *Statistical Package for the Social Sciences* – SPSS - versão 18.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre através do parecer número 3.109.323 (CAAE no 01559218.0.0000.5327 em 09 de janeiro de 2019) e registrado no aplicativo institucional "AGHUse Pesquisa" através do número 2019-0274.

RESULTADOS

Foram revisados um total de 114 prontuários cujos dados demográficos e clínicos são apresentados na tabela 1. A amostra era composta em sua maioria por pacientes com 50 anos ou mais de idade (79,82%, n=91), com cirurgia prévia (72,8%, n=83) de sítio abdominal (69,3%, n=79). A comorbidade mais prevalente foi neoplasia (41,23%, n=47) seguida de hipertensão arterial (38,6%, n=44).

Dos 114 pacientes, 57 foram avaliados no grupo controle e 57 no grupo intervenção. A resolução do quadro de obstrução intestinal foi observada em 64,9% (n=37; $p<0,01$) dos pacientes que usaram o contraste iônico por via enteral (VO ou VS) (grupo intervenção), enquanto no grupo controle foi de 33,3% (n=19). Em relação ao tempo de internação, o grupo controle apresentou mediana maior do que o grupo intervenção (11,3 e 7,1 - respectivamente, $p<0,05$) (tabela 2). No grupo que utilizou o medicamento, 12,3% (n=7) dos pacientes apresentaram suspeita de eventos adversos registrados em prontuário e relacionado pela equipe assistente ao contraste. Houve registro de vômito (n=3), de náusea e de vômito (n=1), de reação alérgica (n=1), de não tolerar a SNG fechada com contraste (n=1) e de rebaixamento do sensório (n=1).

DISCUSSÃO

A caracterização da amostra do presente estudo assemelha-se à verificada por Rahamani (2013) em que não há diferença significativa nos grupos intervenção e controle em relação ao sexo, idade e ter realizado cirurgia prévia¹⁰.

Os resultados referentes a necessidade de cirurgia encontrados neste trabalho demonstram que o uso do contraste iônico injetável por via oral ou via sonda é similar aos dados dos estudos sobre o uso do contraste oral na revisão sistemática feita por Ishizuka e colaboradores (2019) com 580 pacientes que receberam a apresentação oral. Destes, 100 (17,2%) foram submetidos à cirurgia, enquanto entre 573 pacientes que não receberam, 143 (25,0%) foram submetidos à cirurgia. Indicando que o uso reduziu significativamente a

necessidade de cirurgia (RR 0,66; IC95% 0,46-0,95; $P=0,03$; $I^2=52\%$) em comparação com pacientes que não receberam, assim como nos dados encontrados neste trabalho¹¹.

Em outro estudo, assim como encontramos na amostra estudada, o tratamento com o contraste de apresentação oral reduziu a duração da hospitalização em comparação com o tratamento conservador padrão, 5,62 dias versus 10,88 dias, respectivamente. Houve menos operações realizadas no grupo que fez uso da apresentação oral fundamentados por seu mecanismo de ação. Por ser hiperosmótico, promove assim, a transferência de fluido para o lúmen do intestino, aumentando o gradiente de pressão através do local de obstrução. Este deslocamento de fluido também dilui o conteúdo intestinal e permite uma passagem mais fácil do conteúdo intestinal através de um lúmen estreitado. Houve diminuição do edema da parede intestinal e melhora a motilidade intestinal acarretando melhora gradual dos sintomas clínicos^{7,12}. Este estudo de Haule⁷ (2013) confirma que administração do contraste de apresentação oral é seguro e tem um papel terapêutico, reduzindo significativamente a necessidade de cirurgia, a permanência (tanto em pacientes não operados quanto no geral) e o tempo de resolução, como foi demonstrado no presente estudo, utilizando o contraste de uso injetável por administração via oral ou por sonda. A administração do contraste de apresentação oral também tem papel diagnóstico na previsão da necessidade cirúrgica, e a precisão diagnóstica é melhor se for feita em até oito horas do uso do mesmo³.

As suspeitas de eventos adversos identificados com maior frequência (náusea e vômito) nesse estudo estão previstos na bula do medicamento “A”, como reações do tipo muito comum, ou seja, com ocorrência maior que 10%, sendo que na bula do medicamento “B” há descrição, mas não informa qual previsão de ocorrência corroborando com os achados deste estudo.

O estudo ser retrospectivo e a forma da seleção a amostra pode se caracterizar como um viés de seleção, e ainda pode ser descrito como um ponto fraco o uso do registro do CID, pois o mesmo nem sempre é atualizado quando o diagnóstico é definido, dessa maneira, algumas vezes essa informação não corresponde ao diagnóstico correto. Os registros realizados em prontuário pela equipe assistente são extremamente sucintos, o que pode ter prejudicado a coleta de informações e a identificação das suspeitas de eventos adversos relacionados ao uso do medicamento.

As fortalezas do estudo foi proporcionar a avaliação do uso da via *off-label* que já vem sendo aplicada aos pacientes, mas que não havia informações de eficácia e segurança. Reforçar que a liberação pela Comissão de Medicamentos em estender o uso para via enteral parece ter sido acertada, uma vez que os resultados demonstraram ser favoráveis e, a partir dos dados avaliados pode ser proposto a formatação de um protocolo institucional de uso do contraste iônico injetável por via enteral para obstrução intestinal.

CONCLUSÃO

Os resultados indicam que o uso do contraste injetável por via enteral (VO e VS), apesar de ser um uso *off-label*, é uma estratégia para o manejo da obstrução intestinal com segurança.

CONFLITOS DE INTERESSE

A autora declara não haver conflitos de interesse.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Janaína Rodrigues Chagas Gonzatti: concepção e delineamento do estudo, coleta, análise e interpretação dos dados, redação e revisão crítica do conteúdo intelectual.

Luciane Kopittke: delineamento do estudo, análise e interpretação dos dados, redação e revisão crítica do conteúdo intelectual.

Sabrina da Cunha Godoy: revisão crítica do conteúdo intelectual.

Vanessa Oliveira: revisão crítica do conteúdo intelectual.

Ana Carolina Groehs: coleta dos dados

Camila Silva Muneretto: coleta dos dados

REFERÊNCIAS

1. Brunetti A, Scarpelini S. Abdômen Agudo. *Medicina (Ribeirao Preto. Online)*. Set 2007, 40(3), 358-367. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v40i3p358-367>

2. Vidal, Mario Augusto M. Obstrução Intestinal: Causas e Condutas. *Rev bras Coloproct*, 2005; 25(0):332-338 Disponível em: http://www.sbcpr.org.br/revista/nbr254/P332_338.htm
3. Ceresoli M, Coccolini F, Catena F, Montori G, Di Saverio S, Sartelli M, et al. Water-soluble contrast agent in adhesive small bowel obstruction: a systematic review and meta-analysis of diagnostic and therapeutic value. *Am J Surg*. junho de 2016;211(6):1114–25.
4. Jr HM, Moreira H, Isaac RR, Campos ACA, Mascarenhas JCS, Moreira JPT. Obstrução Intestinal – Análise Retrospectiva da Etiologia e Morbi-mortalidade no Hospital de Urgências de Goiânia (HUGO). 2005;25:9.
5. Bejarano M, Gallego CX, Gómez JR. Frecuencia de abdomen agudo quirúrgico en pacientes que consultan al servicio de urgencias. *Revista Colombiana de Cirugía*. março de 2011;26(1):33–41.
6. Branco BC, Barmparas G, Schnüriger B, Inaba K, Chan LS, Demetriades D. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic and therapeutic role of water-soluble contrast agent in adhesive small bowel obstruction. *Br J Surg*. abril de 2010;97(4):470–8.
7. Haule C, Ongom PA, Kimuli T. Efficacy of Gastrografin® Compared with Standard Conservative Treatment in Management of Adhesive Small Bowel Obstruction at Mulago National Referral Hospital. *J Clin Trials [Internet]*. 1º de dezembro de 2013 [citado 25 de agosto de 2019];3(4). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3982137/>
8. Ministério da Saúde. Resolução RDC ANVISA 16 - Aprova Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos. [Internet]. mar 16, 2007. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2007/rdc0016_02_03_2007.html
9. Uso off label: erro ou necessidade? *Revista de Saúde Pública*. abril de 2012;46(2):395–7.
10. Rahmani N, Mohammadpour RA, Khoshnood P, Ahmadi A, Assadpour S. Prospective Evaluation of Oral Gastrografin® in the Management of Postoperative Adhesive Small Bowel Obstruction. *Indian J Surg*. junho de 2013;75(3):195–9.
11. Ishizuka M, Shibuya N, Takagi K, Iwasaki Y, Hachiya H, Aoki T, et al. Gastrografin reduces the need for additional surgery in postoperative small bowel obstruction patients without long tube insertion: A meta-analysis. *Ann Gastroenterol Surg*. março de 2019;3(2):187–94.

12. Choi H-K, Chu K-W, Law W-L. Therapeutic Value of Gastrografin in Adhesive Small Bowel Obstruction After Unsuccessful Conservative Treatment. *Ann Surg.* julho de 2002;236(1):1–6.

Tabela 1: Características clínicas, demográficas e perfil de solicitações de exames da amostra.

Variável	Total		Grupo Intervenção		Grupo Controle	
	n	%	n	%	n	%
Total	114	100	57	100	57	100
Sexo						
Feminino	56	49,12	29	50,9	27	47,4
Masculino	58	50,88	28	49,1	30	52,6
Idade						
18 a 49 anos	23	20,18	11	19,3	12	21,1
50 anos ou mais	91	79,82	46	80,7	45	78,9
Cirurgia Prévia						
Sim	83	72,81	44	77,2	39	68,4
Tipo de cirurgia						
Cesárea	2	1,75	2	9,1	0	0
Sítio abdominal	79	69,30	40	90,9	39	100
Comorbidades						
Hipertensão Arterial Sistêmica	44	38,60	17	29,8	27	47,4
Diabetes Mellitus	18	15,79	9	15,8	9	15,8
Neoplasia	47	41,23	22	38,6	25	49,8
Solicitação de exames						
Raio-X	88	77,19	45	78,95	43	75,44
Hemograma	79	69,29	35	61,4	44	77,19
Tomografia	80	70,17	39	68,42	41	71,93
Ecografia	31	27,19	11	19,3	20	35,09
Ressonância Magnética	2	0,02	2	3,51	0	0

Tabela 2: Distribuição dos desfechos, indicação de cirurgia e tempo de internação entre os grupos controle e intervenção.

Variável	Grupo Intervenção		Grupo Controle		p valor
	n ou med*	% ou q25-q75**	n ou med*	% ou q25-q75**	
Total	57	100	57	100	
Resolução da obstrução intestinal					
Não	20	35,1	38	66,7	
Sim	37	64,9	19	33,3	<0,01
Tempo de internação	7,1	3,35 - 16,1	11,3	7,5 - 25	<0,05
Registro de suspeita de reação adversa					
Sim	7	12,3	0	0	
Não	50	87,7	0	0	

*n=frequência absoluta, med=mediana; %=frequência relativa, q25-q75=intervalo interquartilico

7. ANEXOS

7.1 Aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa

UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DO USO DE CONTRASTE IÔNICO POR VIA ORAL OU POR VIA SONDA COMO TERAPIA CONSERVADORA EM PACIENTES COM OBSTRUÇÃO INTESTINAL NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

Pesquisador: vanessa martins de oliveira

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 01559218.0.0000.5327

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.109.323

Apresentação do Projeto:

As autoras do projeto apresentam um estudo observacional retrospectivo proposto para ser a dissertação de mestrado profissional do programa de Gerência de Ensino e Pesquisa do Programa de Pós-Graduação em Avaliação de Tecnologias para o SUS. Trata-se de uma revisão de prontuários do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O estudo baseia-se na avaliação do uso de contraste iônico injetável por via oral ou por via sonda para diagnóstico e tratamento de oclusão intestinal na emergência e nas unidades de internação hospitalar.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar os desfechos pelo uso oral do contraste iônico injetável no tratamento na obstrução intestinal.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: os riscos da pesquisa são considerados mínimos e estão associados à possibilidade de quebra de sigilo, uma vez que a mesma será realizada com dados de prontuário online. Como forma de garantir o uso correto e seguro das informações os pesquisadores, assinaram o Termo de Compromisso de Uso de Dados de Prontuário e Institucionais do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. **Benefícios:** identificar a segurança do uso de contraste iônico registrado como de uso injetável para o uso por via oral ou via sonda para o tratamento de obstrução intestinal como forma de tratamento conservador, reduzindo a necessidade de procedimento cirúrgico e

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229

Bairro: Santa Cecília

CEP: 90.035-903

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3359-7640

Fax: (51)3359-7640

E-mail: cep@hcpa.edu.br

UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL



Continuação do Parecer: 3.109.323

prolongamento da internação hospitalar e de seus riscos associados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Ver conclusões deste parecer.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

As autoras propõem dispensa de TCLE por ser um estudo de revisão de prontuários. Apresentam um Termo de Compromisso para Uso de Dados (TCUD) devidamente assinado.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências emitidas para o projeto no parecer 3.019.750 foram respondidas pelos pesquisadores, conforme carta de respostas adicionada em 24/12/2018. Não apresenta novas pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Lembramos que a presente aprovação (versão projeto de 24/12/2018 e demais documentos que atendem às solicitações do CEP) refere-se apenas aos aspectos éticos e metodológicos do projeto.

Os pesquisadores devem atentar ao cumprimento dos seguintes itens:

- a) Este projeto está aprovado para revisão de prontuários de 120 pacientes no Centro HCPA, de acordo com as informações do projeto. Qualquer alteração deste número deverá ser comunicada ao CEP e ao Serviço de Gestão em Pesquisa para autorizações e atualizações cabíveis.
- b) O projeto deverá ser cadastrado no sistema AGHUse Pesquisa para fins de avaliação logística e financeira e somente poderá ser iniciado após aprovação final do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação.
- c) Qualquer alteração nestes documentos deverá ser encaminhada para avaliação do CEP.
- d) Deverão ser encaminhados ao CEP relatórios semestrais e um relatório final do projeto.
- e) A comunicação de eventos adversos classificados como sérios e inesperados, ocorridos com pacientes incluídos no centro HCPA, assim como os desvios de protocolo quando envolver diretamente estes pacientes, deverá ser realizada através do Sistema GEO (Gestão Estratégica Operacional) disponível na intranet do HCPA.

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229

Bairro: Santa Cecília

CEP: 90.035-903

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3359-7640

Fax: (51)3359-7640

E-mail: cep@hcpa.edu.br

**UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL**



Continuação do Parecer: 3.109.323

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1067814.pdf	24/12/2018 12:00:46		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.pdf	24/12/2018 11:58:41	JANAINA RODRIGUES CHAGAS GONZATTI	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	24/12/2018 11:58:00	JANAINA RODRIGUES CHAGAS GONZATTI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	COMITE.pdf	24/12/2018 11:53:14	JANAINA RODRIGUES CHAGAS GONZATTI	Aceito
Outros	resposta_pendencia.pdf	24/12/2018 11:37:32	JANAINA RODRIGUES CHAGAS GONZATTI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termodados.pdf	18/10/2018 14:29:46	JANAINA RODRIGUES CHAGAS GONZATTI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termoinstitucional.docx	17/10/2018 22:18:08	JANAINA RODRIGUES CHAGAS GONZATTI	Aceito
Orçamento	orcamento.docx	17/10/2018 22:14:39	JANAINA RODRIGUES CHAGAS GONZATTI	Aceito
Folha de Rosto	FOLHO_DE_ROSTO.docx	17/10/2018 21:09:37	JANAINA RODRIGUES CHAGAS GONZATTI	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 09 de Janeiro de 2019

Assinado por:
Marcia Mocellin Raymundo
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229

Bairro: Santa Cecília

CEP: 90.035-903

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3359-7640

Fax: (51)3359-7640

E-mail: cep@hcpa.edu.br



HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação
Comissão Científica e Comitê de Ética em Pesquisa
Parecer de Projeto de Pesquisa

Projeto

2019-0274 - AVALIAÇÃO DO USO DE CONTRASTE IÔNICO INJETÁVEL POR VIA ORAL OU POR VIA SONDA COMO TERAPIA CONSERVADORA EM PACIENTES COM OBSTRUÇÃO INTESTINAL NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

Pesquisador Responsável: VANESSA MARTINS DE OLIVEIRA

Origem: Outros >> Escola GHC - Mestrado Profissional Avaliação Tecnologia SUS

Realização: HCPA >> Seção Farmácia Clínica

Resumo Estruturado - Introdução:

Uma das causas de consultas de urgência são as queixas de dor abdominal aguda das quais vinte por cento corresponde à obstrução intestinal (VIDAL, 2005). O tratamento, na maioria das vezes, ocorre de forma cirúrgica (BRUNETTI E SACARPELINI, 2007 e BEJARANO et al, 2011). Na literatura médica há relatos de uso de contraste hidrossolúvel por via oral como forma de diagnóstico e tratamento, reduzindo dessa forma as intervenções cirúrgicas e consequentemente o tempo de internação hospitalar (BRANCO, 2010 e HAULE et al, 2013). A apresentação oral do contraste iônico à base de Ditrizoato de Meglumina e Sódio utilizado nesses estudos não estão disponíveis no Brasil. Sendo assim, iniciou-se o uso, no tratamento da obstrução intestinal na Emergência e demais áreas da internação de um hospital universitário, com a apresentação injetável do contraste iônico à base de Ditrizoato de Meglumina e Sódio (medicamento A) inicialmente, e depois a apresentação injetável à base de Ioxitalamato de Meglumina e Sódio (medicamento B), em virtude da aquisição ser realizada por licitação e os medicamentos A e B serem considerados alternativas terapêuticas, ou seja, medicamentos com princípio ativo diferentes, mas que possuem a mesma indicação de uso e dos quais se espera o mesmo resultado. As apresentações desses medicamentos A e B são para uso endovenoso, mas para o tratamento da referida patologia é feito o uso por via oral (VO) ou via sonda (VS) com indicação off label, termo sem tradução oficial para o português que se refere ao uso diferente da aprovação de bula do produto, ou seja, cuja indicação não está registrada no órgão regulatório de vigilância sanitária no Brasil, a chamada Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (BRASIL, 2012). Esse uso é respaldado no fato desses medicamentos terem características físico-químicas e farmacocinéticas semelhantes. Não há informações sobre qual seria a dose eficaz e nem informações sobre a segurança desse uso, quando comparados à apresentação oral do contraste iônico à base de Ditrizoato de Meglumina e Sódio e a intervenção cirúrgica.

Resumo Estruturado - Metodologia:

- 6.1. Local da pesquisa: Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). 6.2. Tipo de estudo: Estudo tipo quase-experimental. Quase-experimentos são delineamentos de pesquisa que não têm distribuição aleatória dos sujeitos pelos tratamentos. Neste caso a amostra dos grupos, controle e tratamento são realizados por conveniência pelo pesquisador. 6.3. População do estudo: Pacientes com suspeita de obstrução intestinal em atendimento pelo Serviço de Cirurgia Geral ou com consultoria por esse serviço. Para avaliação dos desfechos serão comparados os pacientes que receberam o medicamento A ou B com os pacientes com os CIDs de



das categorias K56 - íleo paralítico e obstrução intestinal sem hérnia e R10 - Dor abdominal e pélvica, admitidos pelo Serviço de Cirurgia durante o período anterior a setembro de 2016 (quando o protocolo não era utilizado). 6.4.

Critérios de Inclusão: Pacientes, maiores de 18 anos que tiveram prescrição de contraste iônico injetável por VO ou VS, com dispensação registrada pela farmácia interna do HCPA no período a partir de novembro de 2016 e pacientes antes de novembro de 2016 com os CIDs de alta hospitalar das categorias K56 - íleo paralítico e obstrução intestinal sem hérnia e R10 - Dor abdominal e pélvica, atendidos ou com consultoria pelo Serviço de Cirurgia Geral. 6.5.

Critérios de exclusão: Pacientes atendidos ou com consultoria pelo Serviço de Cirurgia Geral antes de novembro de 2016 com CID de alta informado que não sejam das categorias K56 - íleo paralítico e obstrução intestinal sem hérnia e R10 - Dor abdominal e pélvica. 6.6.

Cálculo Amostral: Para o cálculo do tamanho de amostra foi utilizado o programa WinPepi, versão 11.65. Considerando poder de 80%, nível de significância de 5% e diferença entre as proporções de 24% como é referida em Haule, 2013, chegou-se ao tamanho de amostra total de 114 sujeitos sendo 57 em cada grupo. 6.7.

Instrumento: Ficha de coleta de dados elaborada pelos pesquisadores contendo: dados sociodemográficos e dados clínicos. (Apêndice 1). 6.8.

Fonte de Dados: Dados de prontuário disponíveis no software: Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários e AGHUse 6.9.

Desfecho: Resolução da obstrução intestinal. 6.10.

Processamento e Análise de Dados: Serão estimadas as proporções de não haver necessidade de cirurgia em pacientes que utilizaram os Medicamento A e B em relação às indicações de cirurgia pelo protocolo anterior. Para a comparação das prevalências entre os medicamentos será utilizado o teste Qui-Quadrado de Pearson ou Exato de Fisher, demais

Resumo Estruturado - Objetivos:

Objetivo geral: Avaliar os desfechos pelo uso oral do contraste iônico injetável no tratamento na obstrução intestinal. **Objetivos específicos:** 1. Avaliar a indicação de intervenção cirúrgica nos pacientes que utilizaram o contraste iônico por VO ou VS. 2. Avaliar o tempo de internação dos pacientes com obstrução intestinal. 3.2.3 Avaliar a ocorrência de eventos adversos quando utilizado os medicamentos A ou B.

Parecer

Comentários gerais sobre o projeto:

Custos do projeto sob responsabilidade do PESQUISADOR.

Data de Entrega do Parecer: 02/05/2019 16:51:09

Decisão: Aprovado

7.2 Normas para publicação na revista

REVISTA ARQUIVOS DE GASTROENTEROLOGIA

Escopo e política

Publica contribuições originais e inéditas (de pesquisadores nacionais e estrangeiros), que sejam compatíveis com os objetivos da Revista e estejam adequadas aos padrões científicos e editoriais.

A submissão do manuscrito implica que o trabalho na íntegra ou parte(s) dele não tenha sido publicado em outra fonte ou veículo de comunicação e que não esteja sob análise em outro periódico para publicação.

São aceitos estudos de natureza original, clínicos ou cirúrgicos, técnicas e estudos de epidemiologia. Artigos de Revisão são aceitos apenas a convite do Conselho Editorial. Relatos de casos não são aceitos. As seções de Artigo Original são: Endoscopia, Cirurgia, Hepatologia, Motilidade Digestiva, Gastroenterologia Clínica, Cirurgia Experimental, Gastroenterologia Pediátrica, Patologia Clínica de Gastroenterologia e Nutrição.

Além disso, publica Editoriais, Carta ao Editor, Consenso, Comunicação Breve e Suplementos.

A avaliação do trabalho é feita de forma imparcial, incógnita e geralmente paritária (peer review), omitindo-se aos examinadores, qualquer identificação da origem do artigo. O tempo estimado para o processo é de 90 dias a partir da submissão. O anonimato é garantido durante todo o processo de julgamento. A decisão sobre a aceitação para publicação é tomada pelo Conselho Editorial.

Nenhuma taxa é exigida aos autores para submissão, avaliação e publicação de artigos. A **Arquivos de Gastroenterologia** está disponível online com um acesso aberto e livre. Não é necessário solicitar ao periódico a permissão para cópia eletrônica, desde que o crédito apropriado seja dado à fonte original.

Forma e preparação de manuscritos

Regras gerais

O texto deve estar no idioma inglês. O número de autores é limitado a seis para os Artigos Originais, e três para Comunicação Breve. Exceções podem ser feitas no caso de estudos multicêntricos.

Para Comunicação Breve, recomenda-se que não ultrapasse mais de 2500 palavras. Pode conter uma figura e uma tabela. As referências não devem exceder a 15.

Artigos de pesquisa envolvendo seres humanos devem indicar, na seção Métodos, sua expressa concordância com os padrões éticos e com o devido consentimento livre e esclarecido dos participantes. As pesquisas com humanos devem trazer o número do parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa. Os estudos brasileiros devem estar de acordo com a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde (Brasil), que trata do Código de Ética para Pesquisa em Seres Humanos e, para estudos fora do Brasil, devem estar de acordo com a Declaração de Helsinque.

Estudos envolvendo animais devem explicitar o acordo com os princípios éticos internacionais (por exemplo, *Committee for Research and Ethical Issues of the International Association for the Study of Pain*, publicada em PAIN, 16:109-110, 1983) e instruções nacionais (Leis 6638/79, 9605/98, Decreto 24665/34) que regulamentam pesquisas com animais e trazer o número do parecer de aprovação da Comissão de Ética em Pesquisa Animal.

Para os ensaios clínicos, é obrigatória a apresentação do número do registro do ensaio clínico. A lista completa de todos os registros de ensaios clínicos pode ser encontrada no seguinte endereço: <http://www.who.int/ictrp/network/primary/en/index.html>.

Recomenda-se uma carta de apresentação destacando a intenção de publicar no periódico **Arquivos de Gastroenterologia** e a importância desta pesquisa e publicação. Esta carta deve ser escrita no campo "Author's Cover Letter" no cadastro on-line.

Por determinação do SciELO, a adoção do ORCID como identificador dos autores passará a ser obrigatória a partir de janeiro de 2019. Portanto, a revista Arquivos de Gastroenterologia estimula os autores a criarem seus ORCID. A partir de 1 de julho de 2018 será obrigatório o cadastro do ORCID de todos os autores durante a submissão de artigo.

Formato

O manuscrito submetido deve ser enviado em formato Microsoft Word e organizado da seguinte forma:

- 1) Título em inglês e português. Para autores estrangeiros a tradução será feita.
- 2) Nomes dos autores e suas afiliações. Não insira cargos, funções ou adjetivos.
- 3) Para cada autor deve ser descrita **em inglês** a sua participação no estudo. As contribuições são, por exemplo: coleta de dados, execução de pesquisa, redação de texto, análise estatística, etc.
- 4) Departamento e Instituição onde o trabalho foi realizado.
- 5) Orcid de todos os autores.
- 6) Declarar se há ou não conflito de interesse, subsídio ou outro apoio financeiro; os patrocinadores devem ser declarados.
- 7) Resumo estruturado (Contexto, Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusão). O Resumo deve ser enviado tanto em inglês como em português (de 200 a 600 palavras). Abreviações, notas e referências devem ser evitados. Para autores estrangeiros a tradução será feita.
- 8) Descritores (de 3 a 10). Utilize sempre termos da lista Medical Subject Headings (MeSH) do MEDLINE. Informação disponível em: <http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>. A pesquisa também pode ser feita no portal Descritores em Ciências da Saúde, em "Consulta ao DeCS", disponível em: <http://decs.bvs.br/>
- 9) Recomendamos a seguinte divisão dentro do artigo: Introdução; Métodos; Resultados; Discussão; Conclusão; Agradecimentos.
- 10) Todos os colaboradores que não sejam autores podem ser mencionados na seção de Agradecimentos.
- 11) Referências - A **Arquivos de Gastroenterologia** adota as normas Vancouver. Texto completo em: https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html
Cite as referências no texto usando algarismos arábicos na ordem de citação, entre parênteses. Não organize a lista em ordem alfabética. Para até seis autores, todos devem ser citados. Para mais de seis autores, inclua "et al."

12) Tabelas e Figuras devem ser citadas no texto em algarismos arábicos. De preferência, anexadas ao artigo em JPG ou PNG. Se estiverem dentro do artigo, devem vir ao fim, após as referências. Nunca devem ser colocadas no meio do texto.

13) Tabelas (em formato Microsoft Word ou Excel) - Intitula-se Tabela apenas quando há resultados numéricos. Explicações e abreviaturas devem ser colocadas em notas de rodapé da tabela.

14) Figuras – Nomeie como “Figura” sempre que for: questionário escrito, fotografias, gráficos e desenhos. Eles devem ser enviados em formato digital de alta resolução (2 mb). As figuras devem conter um pequeno texto sobre o assunto.

Envio de manuscritos:

As submissões devem ser realizadas somente através da interface ScholarOne, no portal SciELO: <http://mc04.manuscriptcentral.com/ag-scielo>

Reiteramos que nenhuma taxa é exigida aos autores para submissão, avaliação e publicação de artigos. A **Arquivos de Gastroenterologia** está disponível online com acesso aberto e livre.