

ERICA ARANHA SUZUMURA

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO EM SAÚDE

**Suplementação com ácidos graxos ômega-3
enteral em pacientes com síndrome da angústia
respiratória aguda**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Especialização em Avaliação de Tecnologia em Saúde do Instituto de Avaliação de Tecnologia em Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito para obtenção do título de Especialista em Avaliação de Tecnologias em Saúde.

Orientadora: Prof^a Dr^a Flávia Tavares Silva Elias, pesquisadora em saúde pública da Fundação Oswaldo Cruz.

RESUMO

Tecnologia: Ácidos graxos ômega-3 enteral [ácido eicosapentaenoico (EPA) e ácido gama-linoleico (GLA)].

Indicação: Auxiliar na modulação do processo inflamatório.

Caracterização da tecnologia: Fórmula líquida para administração enteral, hipercalórica e hiperproteica, contendo EPA, GLA e antioxidantes.

Pergunta: A suplementação enteral com ácidos graxos ômega-3 em pacientes com síndrome da angústia respiratória aguda é eficaz e segura?

Busca e análise das evidências científicas: A busca por evidências foi realizada nas bases de dados eletrônicas Cochrane Library/Wiley, CENTRAL, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), MEDLINE via PubMed, EMBASE e LILACS. A estratégia de busca foi construída utilizando vocabulário controlado representativo dos componentes “população” e “intervenção” da pergunta estruturada, além de palavras de texto a fim de sensibilizar a estratégia. Para a escolha da melhor evidência disponível priorizou-se a seleção de revisões sistemáticas com metanálises de ensaios clínicos randomizados. A soma dos resultados das buscas nas bases de dados eletrônicas resultou em 209 referências e três estudos foram selecionados, sendo uma revisão sistemática complementada por dois ensaios clínicos randomizados primários.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: O resultado da metanálise de sete estudos, envolvendo 955 pacientes randomizados, não demonstrou benefício na sobrevivência em 28 dias com o uso da intervenção experimental. O ensaio clínico randomizado adicional (não incluído na metanálise) que reportou este desfecho também não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Os três estudos incluídos neste PTC (tanto a revisão sistemática quanto os dois estudos primários adicionais) não demonstraram diferenças entre os grupos experimental e controle no desfecho dias sobrevividos fora da UTI nos primeiros 28 dias após randomização. A metanálise avaliando a segurança da intervenção demonstrou que apesar da tendência de aumento no risco de diarreia, este achado não é estatisticamente significativo.

Recomendação: Forte contra a tecnologia.

ABSTRACT

Technology: Enteral omega-3 fatty acid [eicosapentaenoic acid (EPA) and gamma-linolenic acid (GLA)].

Indication: To modulate inflammatory process.

Characteristics of the technology: High calorie and high-protein liquid formula for enteral feeding, containing EPA, GLA and antioxidants.

Research question (objective): To assess the efficacy and safety of enteral omega-3 fatty acid supplementation in patients with acute respiratory distress syndrome.

Search strategy and assessment of the evidence: We searched the following electronic databases: Cochrane Library/Wiley, CENTRAL, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), MEDLINE via PubMed, EMBASE and LILACS. Search strategy was built using controlled vocabulary representing the "population" and "intervention" of the research question and text words to sensitize the strategy. The inclusion criteria prioritized systematic reviews with meta-analysis of randomized controlled trials. The search in electronic databases resulted in 209 references and three studies were selected: a systematic review with meta-analysis complemented by two individual randomized controlled trials.

Summary of the results: The meta-analysis of seven randomized trials involving 955 patients showed no benefit in survival at 28 days with the experimental intervention. The additional randomized trial (not included in the meta-analysis) that reported this outcome did not demonstrate statistically difference between groups. Three studies included in this report (a systematic review and two additional randomized trials) showed no differences between groups in the ICU-free days at 28 days after randomization. The meta-analysis assessing safety outcome did not show increase of risk of diarrhea risk.

Recommendation: Strong recommendation against the technology.

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| 1. CONTEXTO | 5 |
| 2. PERGUNTA | 6 |
| 3. INTRODUÇÃO..... | 7 |
| 3.1 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, DEMOGRÁFICOS E SOCIAIS | 7 |
| 3.2 DESCRIÇÃO DA DOENÇA..... | 9 |
| 3.3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA AVALIADA | 11 |
| 4. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA | 13 |
| 5. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DE ARTIGOS | 16 |
| 6. AVALIAÇÃO CRÍTICA DA EVIDÊNCIA | 19 |
| 7. RESULTADOS | 20 |
| 7.1 APRESENTAÇÃO DOS ESTUDOS..... | 20 |
| 7.2 SÍNTESE DOS RESULTADOS..... | 21 |
| 7.3 INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS..... | 23 |
| 8. RECOMENDAÇÕES..... | 25 |
| 9. REFERÊNCIAS | 26 |
| ANEXOS..... | 32 |

1. CONTEXTO

Este Parecer Técnico-Científico (PTC) foi elaborado como Trabalho de Conclusão de Curso de Especialização em Avaliação de Tecnologias em Saúde pelo Instituto de Avaliação de Tecnologia em Saúde (IATS) em parceria com o Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e com o Centro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (CATS) do Instituto de Pesquisa do Hospital do Coração – HCor. O objetivo do PTC foi avaliar as evidências científicas disponíveis atualmente acerca da eficácia e segurança da suplementação enteral com ácidos graxos ômega-3 em pacientes com síndrome da angústia respiratória aguda, visando ao bem comum e à eficiência do Sistema Único de Saúde (SUS). Este parecer tem a finalidade de subsidiar a tomada de decisão de médicos, gerentes hospitalares e de gestores do SUS, e não expressa a decisão formal do Ministério da Saúde para fins de incorporação. No processo de elaboração, buscou-se atender às Diretrizes Metodológicas para elaboração de Pareceres Técnico-Científicos, 3ª Edição de 2011, propostas pelo Ministério da Saúde.

2. PERGUNTA

O objetivo deste PTC foi analisar se a suplementação enteral com ácidos graxos ômega-3 é eficaz e segura em pacientes com síndrome da angústia respiratória aguda. Para a sua elaboração, foi utilizada a estrutura apresentada no Quadro 1.

| Quadro 1: Estrutura para elaboração da pergunta do PTC | |
|--|--|
| População de interesse: | Pacientes com síndrome da angústia respiratória aguda |
| Intervenção (tecnologia): | Suplementação com ácidos graxos ômega-3 |
| Comparação: | Placebo ou não suplementação |
| Desfechos: | Eficácia: mortalidade, tempo de ventilação mecânica, tempo de internação na UTI ou hospitalar Segurança: diarreia |

3. INTRODUÇÃO

3.1 Aspectos epidemiológicos, demográficos e sociais

A síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) ou síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) é o estágio mais grave da insuficiência respiratória aguda.¹ A síndrome pode acometer adultos e crianças, com ou sem comorbidades respiratórias prévias.

A SARA pode ter várias etiologias. São condições predisponentes conhecidas: sepse, pneumonia, choque, aspiração, pancreatite, traumatismo crânio-encefálico, inalação de fumaça, quase afogamento, contusão pulmonar, fraturas múltiplas e cirurgias de alto risco (torácica, ortopédica de coluna, abdome agudo, cardíaca, cirurgia de aorta). Pneumonia e sepse são os fatores desencadeantes mais comuns e a maior incidência de SARA ocorre após inalação de fumaça (26%). Após exposição a alguma dessas condições, o tempo mediano de ocorrência da síndrome é de 2 dias.²

A incidência anual de SARA é de 58,7 casos por 100.000 pessoas-ano.³ Entre os pacientes internados em UTI, 10 a 15% apresentam critérios para SARA.⁴ A incidência de SARA entre pacientes sob ventilação mecânica é de até 20%.⁵

Na fase em que a doença se inicia os pacientes apresentam insuficiência respiratória, com dificuldade nas trocas gasosas necessárias para manter níveis adequados de oxigênio e gás carbônico sanguíneo, necessitando de suporte ventilatório mecânico e cuidados intensivos. A ventilação mecânica é parte essencial no tratamento da SARA. Entretanto, a própria ventilação mecânica pode produzir lesão alveolar e causar ou agravar a síndrome.⁶ O paciente com SARA apresenta alguns alvéolos colapsados, localizados geralmente nas áreas mais próximas ao dorso, devido ao efeito da gravidade. Os alvéolos nas regiões anteriores ficam propensos a hiperdistensão, pois acabam recebendo todo o volume de ar administrado durante a ventilação mecânica.^{7,8} A hipersinsuflação causa micro lesões no tecido alveolar e contribui para aumentar o processo inflamatório pulmonar. Diretrizes atuais recomendam que seja utilizada uma estratégia de ventilação “protetora”, a fim de evitar a hipersinsuflação dos alvéolos menos doentes.⁹

Mesmo em uso de estratégia ventilatória protetora, cujo efeito benéfico na sobrevida é comprovado,⁸ a mortalidade hospitalar de pacientes com SARA ainda é alta, entre.¹⁰ No Brasil, um recente estudo observacional apontou que a mortalidade dos pacientes com SARA é de 53%.¹¹ Nesse sentido, outras intervenções com propriedades

de modular a resposta inflamatória poderiam contribuir para redução da mortalidade na síndrome.

Os ácidos graxos ômega-3, tais como o ácido eicosapentaenoico (EPA) e ácido gama-linoleico (GLA), são ácidos graxos essenciais encontrados em abundância nos peixes e, segundo estudos experimentais, possuem propriedades moduladoras de fatores inflamatórios. Esses lipídios se integram na composição das membranas das células inflamatórias, tornando-as menos agressivas, podendo então atenuar os processos inflamatórios pulmonares e sistêmicos.^{12, 13}

O primeiro estudo clínico avaliando o efeito da suplementação com EPA+GLA em 146 pacientes com SARA resultou em melhora da oxigenação, menor tempo de ventilação mecânica (11 *versus* 16,3 dias; $p=0,011$) e menor tempo de internação na UTI (12,8 *versus* 17,5 dias; $p=0,016$).¹⁴ Resultados similares foram publicados posteriormente e o interesse pelo assunto estimulou a condução de uma revisão sistemática com metanálise incluindo os três estudos clínicos randomizados avaliando o efeito de dieta enriquecida com ácidos graxos ômega-3 e antioxidantes em um total de 411 pacientes com SARA.^{14, 15, 16} Nesta revisão, os autores encontraram redução de mortalidade com a intervenção [*Odds Ratio* 0,40; Intervalo de Confiança (IC) 95% 0,24-0,68; $p=0,001$], do tempo de ventilação mecânica [Diferença de médias padronizada (DMP) 0,56; IC 95% 0,32-0,79; $p< 0,0001$], e do tempo de internação na UTI (DMP 0,51; IC 95% 0,27-0,74; $p<0,0001$).¹⁷ Esses achados serviram como justificativa para a recomendação de suplementação com ômega-3 via enteral em pacientes com SARA pela *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) e pela *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* (ASPEN), com nível “A” de evidência.¹⁸ Posteriormente, em 2011, a Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral e a Associação Brasileira de Nutrologia recomendaram o uso de dietas enriquecidas com ácidos graxos ômega-3 para pacientes com SARA em ventilação mecânica, também com nível “A” de evidência.¹⁹

Outra revisão sistemática incluindo sete ensaios clínicos randomizados demonstrou ausência de benefício na sobrevida em 28 dias após a randomização (Risco Relativo 0,90; IC 95 % 0,68–1,18; $p=0,44$), nos dias livres de ventilação mecânica [Diferença de médias (DM) 2,47 dias; IC 95% CI -2,85 a 7,79; $p=0,36$] ou dias fora da UTI nos primeiros 28 dias após a randomização (DM 2,31 dias; IC 95% -2,34 a 6,97; $p=0,33$) entre os grupos. Havendo dessa forma controvérsia na literatura científica.²⁰

Considerando que as duas revisões sistemáticas com desfechos semelhantes apresentaram resultados contraditórios, optou-se por nova análise crítica da evidência

disponível, podendo sinalizar práticas ineficazes, que podem provocar mais danos que benefícios, além de gerar gastos desnecessários.

3.2 Descrição da doença

O diagnóstico da síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) é baseado nos critérios apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 – Critérios diagnósticos para SARA ¹

| | |
|-------------------------|---|
| Temporalidade | Início da insuficiência respiratória em até uma semana após lesão clínica conhecida (exposição a algum fator de risco para SARA) ou sintomas respiratórios novos/piorando). |
| Imagem do tórax* | Opacidades bilaterais, compatível com edema pulmonar, que não podem ser completamente explicadas por derrame pleural, atelectasia lobar/pulmonar ou nódulos. |
| Origem do edema | Insuficiência respiratória não completamente explicada por insuficiência cardíaca ou sobrecarga hídrica. |
| Baixa oxigenação | Ralação da $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg com gasometria arterial coletada sob ventilação com pressão positiva ≥ 5 cmH ₂ O |

*Radiografia ou tomografia computadorizada de tórax

PaO_2 : pressão parcial de oxigênio no sangue arterial; FiO_2 : fração inspirada de oxigênio

Adicionalmente, esses pacientes podem ser subclassificados em três categorias, de acordo com o grau de oxigenação apresentado (Tabela 2):

Tabela 2 – Classificação da SARA com base na oxigenação¹

| | |
|----------------------|--|
| SARA leve | $200\text{mmHg} < PaO_2/FiO_2 \leq 300\text{mmHg}$ |
| SARA moderada | $100\text{mmHg} < PaO_2/FiO_2 \leq 200\text{mmHg}$ |
| SARA grave | $PaO_2/FiO_2 \leq 100\text{mmHg}$ |

PaO_2 : pressão parcial de oxigênio no sangue arterial; FiO_2 : fração inspirada de oxigênio

A SARA é consequência de agressão alveolar que produz lesão alveolar difusa. A agressão causa a liberação de citocinas pro-inflamatórias como o fator de necrose tumoral, interleucina-1 (IL-1), IL-6 e IL-8.²¹⁻²⁴ Estas citocinas recrutam neutrófilos para os pulmões, onde são ativados e liberam mediadores tóxicos (por exemplo, proteases e espécies reativas de oxigênio) que lesam o endotélio capilar e epitélio alveolar.²⁵⁻²⁹

Lesão do endotélio capilar e do epitélio alveolar permite que proteínas passem do espaço vascular para o interstício e alvéolos. O gradiente oncótico que favorece a reabsorção de fluidos é perdido e o interstício é inundado por líquido, excedendo a capacidade de drenagem dos linfáticos.³⁰ A habilidade de aumentar a drenagem de fluido alveolar também pode ser perdida.³¹ O resultado é o preenchimento do espaço alveolar com fluido rico em proteínas, sangue e restos celulares. Adicionalmente, o surfactante alveolar é perdido, resultando em colapso alveolar. As principais consequências da SARA são a piora nas trocas gasosas, queda na complacência, hipertensão arterial pulmonar e disfunção de múltiplos órgãos causada pela liberação de mediadores inflamatórios.

3.3 Descrição da tecnologia avaliada

Ácidos graxos ômega-3: ácido eicosapentaenoico (EPA) e ácido gama-linoleico (GLA)

Nome comercial: Oxepa RTH 500ml SF

Fabricante: Abbott

Registro MS: 4.7432.0303

Oxepa é uma fórmula líquida para administração enteral, hipercalórica e hiperproteica, contendo EPA, GLA e antioxidantes que auxiliam na modulação do processo inflamatório. Isento de lactose e glúten. A tabela 3 apresenta as informações dos componentes.

| Tabela Nutricional | |
|--------------------------------------|----------|
| Valor Energético | 750 kcal |
| Carboidratos | 53 g |
| Proteínas | 31 g |
| Gorduras Totais | 47 g |
| EPA (ácido eicosapentaenoico) | 2,5 g |
| GLA (ácido gama linolênico) | 2 g |
| Fibra Alimentar | 0 g |
| Sódio | 655 mg |
| Carnitina | 60 mg |
| Taurina | 160 mg |
| Cálcio | 530 mg |
| Fósforo 500 mg | 500 mg |
| Magnésio | 160 mg |
| Ferro | 10 mg |
| Zinco | 9 mg |
| Manganês | 2,7 mg |
| Cobre | 1100 mcg |
| Iodo | 80 mcg |
| Selênio | 39 mcg |
| Cromo | 65 mcg |

| | |
|--------------------------|--------------------|
| Molibdênio | 80 mcg |
| Potássio | 980 mg |
| Cloreto | 845 mg |
| Vitamina A | 1126 mcg RE |
| Beta-Caroteno | 336 mcg RE |
| Vitamina D | 5,4 mcg |
| Vitamina E | 107 mg α TE |
| Vitamina K | 50 mcg |
| Vitamina C | 420 mg |
| Vitamina B1 | 1,6 mg |
| Vitamina B2 | 1,8 mg |
| Vitamina B6 | 2,2 mg |
| Vitamina B12 | 3 mcg |
| Ácido fólico | 210 mcg |
| Niacina | 15 mg NE |
| Ácido pantotênico | 6,5 mg |
| Biotina | 30 mcg |
| Colina | 320 mg |

4. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA

A busca por evidências científicas foi realizada nas seguintes bases de dados eletrônicas: Cochrane Library/Wiley, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), MEDLINE via PubMed, EMBASE e LILACS.

Os termos utilizados para construção da estratégia de busca foram representativos dos componentes “população” e “intervenção” da pergunta estruturada no formato PICO (conforme Quadro 1). Foram utilizados os seguintes termos de “vocabulário controlado” para construção da estratégia de busca, ou seja, termos “MeSH” na base MEDLINE, termos “EMTREE” nas bases EMBASE e Cochrane Library, e termos “DeCS” na base LILACS:

População: "Respiratory Distress Syndrome, Adult"[Mesh]

Intervenção: "Fatty Acids, Omega-3"[Mesh]

Além do vocabulário controlado, foram utilizadas palavras de texto e sinônimos a fim de sensibilizar a busca. Os termos que representam um mesmo componente da pergunta (por exemplo, termos para identificação da população de interesse) foram combinados entre si por meio do operador booleano “OR”. Os termos representantes de diferentes componentes da pergunta (por exemplo, população e intervenção) foram combinados entre si por meio do operador booleano “AND”.

Na estratégia de busca não foram adicionados termos para caracterizar o comparador de interesse, pois o objetivo deste parecer foi comparar a suplementação na dieta padrão com a não suplementação. Ao mesmo tempo, antecipamos que esses comparadores nem sempre estariam especificados nos artigos. Também não utilizamos termos para caracterizar os desfechos de interesse, visto que objetivamos avaliar a eficácia, a segurança e, quando disponível, os custos da tecnologia. A estratégia de busca completa encontra-se descrita na tabela 4.

Tabela 4 – Estratégia de busca nas bases de dados eletrônicas

| Base | Termos | Resultado |
|--------------------------------|---|-----------|
| Cochrane Library/Willey | (Respiratory Distress Syndrome, Adult OR Respiratory Distress Syndrome, Acute OR Acute Respiratory Distress Syndrome OR Adult Respiratory Distress Syndrome) AND (Fatty Acids, Omega-3 OR Acids, Omega-3 Fatty OR Fatty Acids, Omega 3 OR Omega-3 Fatty Acids OR Omega 3 Fatty Acids OR n-3 Fatty Acids OR Fatty Acids, n-3 OR n 3 Fatty Acids OR n-3 Polyunsaturated Fatty Acid OR n 3 Polyunsaturated Fatty Acid) | 36 |
| CRD | (Respiratory Distress Syndrome Adult) AND (Fatty Acids Omega-3) | 1 |
| MEDLINE/Pub Med | ("Respiratory Distress Syndrome, Adult"[Mesh] OR Shock Lung OR Lung, Shock OR ARDS, Human ARDSs, Human OR Human ARDS OR Respiratory Distress Syndrome, Acute OR Acute Respiratory Distress Syndrome OR Adult Respiratory Distress Syndrome) AND ("Fatty Acids, Omega-3"[Mesh]OR Acids, Omega-3 Fatty OR Fatty Acids, Omega 3 OR Omega-3 Fatty Acids OR Omega 3 Fatty Acids OR n-3 PUFA n-3 Fatty Acids OR Fatty Acids, n-3 OR n 3 Fatty Acids OR n-3 Polyunsaturated Fatty Acid OR n 3 Polyunsaturated Fatty Acid) | 59 |
| EMBASE | ('adult respiratory distress syndrome'/exp OR (acute AND respiratory AND 'distress'/de AND 'syndrome'/de) OR ('adult'/de AND respiratory AND 'distress'/de) OR 'ards'/de OR ('lung'/de AND 'shock'/de) OR (posttraumatic AND 'lung'/de AND failure) OR (posttraumatic AND pulmonary AND insufficiency) OR (respiratory AND 'distress'/de AND syndrome, AND acute) OR (respiratory AND 'distress'/de AND syndrome, AND 'adult'/de) OR (respiratory AND distress, AND 'adult'/de) OR ('shock'/de AND 'lung'/de)) AND ('omega 3 fatty acid'/exp OR (bilantin AND ômega) OR (conchol AND 36) OR (eicosa AND e) OR 'eicosapen'/de OR 'epaisdin'/de OR 'epanova'/de OR (fatty AND acids, AND 'omega 3'/de) OR (fatty AND acids, AND 'omega'/de AND 3) OR (n AND 3 AND fatty AND 'acid'/de) OR (n AND 3 AND polyunsaturated AND fatty AND 'acid'/de) OR ('omega'/de AND 3) OR ('omega'/de AND 3 AND carboxylic AND 'acid'/de) OR ('omega'/de | 100 |

| | | |
|---------------|--|------------|
| | AND 3 AND carboxylic AND 'acids'/de) OR ('omega'/de AND 3 AND feingold) OR ('omega'/de AND 3 AND plus) OR ('omega'/de AND 3 AND polyunsaturated AND fatty AND 'acid'/de) OR ('omega'/de AND forte) OR (omega 3 AND polyunsaturated AND fatty AND 'acid'/de) OR 'sakana'/de OR ('sanhelios'/de AND 'omega'/de AND 3)) | |
| LILACS | (síndrome do desconforto respiratório do adulto OR síndrome de dificultad respiratória del adulto OR respiratory distress syndrome adult) AND (ácidos graxos ômega-3 OR ácidos grasos omega-3 OR fatty acids ômega-3) | 13 |
| Total | | 209 |

Data de acesso: 09/09/2014

5. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DE ARTIGOS

Foram recuperadas 209 referências pela estratégia de busca descrita na Tabela 4, das quais 40 estavam duplicadas. Foram triadas 169 referências pela leitura do título e resumo a fim de identificar estudos que avaliaram o efeito da suplementação com ácidos graxos ômega-3 em pacientes adultos com síndrome da angústia respiratória aguda. Nesta fase, foram excluídos estudos que avaliaram outras populações, que avaliaram outras tecnologias, estudos que envolveram modelos experimentais da doença, relatos de casos, revisões narrativas e editoriais. Foram mantidas as referências que envolvessem a população e intervenção de interesse, independente do desenho do estudo, do comparador utilizado ou dos desfechos avaliados.

Em seguida, foi realizada a leitura do texto completo das 24 referências remanescentes.^{14-17, 20, 32-50} Nesta fase, o objetivo foi selecionar a melhor evidência disponível para realização deste parecer. Para a escolha da melhor evidência disponível priorizou-se a seleção de revisões sistemáticas com metanálises de ensaios clínicos randomizados. Caso não localizássemos este tipo de estudo, os critérios de seleção da melhor evidência seguiria a seguinte hierarquia: ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais comparativos (coorte, caso-controle e transversais).

A estratégia de busca recuperou quatro revisões sistemáticas. A primeira, publicada por Pontes-Arruda e cols. em 2008,¹⁷ incluiu três ensaios clínicos randomizados avaliando o efeito de dieta enteral enriquecida com EPA e GLA na sobrevivência de pacientes com SARA. Os três estudos totalizaram 411 pacientes dos quais apenas 296 foram incluídos nas metanálises. Os autores não deixaram claro na publicação o motivo de exclusão dos pacientes. Realizaram uma análise por intenção de tratar considerando todos os 411 pacientes, no entanto, não apresentam quantos desses pacientes apresentaram eventos de interesse (óbito em 28 dias), limitando a interpretação dos resultados. Os autores apenas mencionaram que o sigilo da alocação foi adequado nos três estudos incluídos, sem apresentar a avaliação formal do risco de viés em outros domínios importantes dos estudos primários. Apesar de terem apresentado um gráfico de funil, o mesmo não foi considerado informativo pelo baixo número de estudos incluídos.

A segunda revisão, publicada por Marik e cols. em 2008,³⁶ avaliou o efeito de dietas imunomoduladoras que poderiam conter ômega-3, arginina e glutamina, isolados ou em combinações. A população de interesse foi composta por pacientes críticos, incluindo aqueles com trauma, queimaduras extensas e sepse. Os autores não

descreveram se o processo de seleção dos estudos foi realizado por revisores independentes. Três dos estudos incluídos avaliaram dieta enriquecida com ômega-3 em pacientes com SARA. As metanálises realizadas consideraram apenas *Odds Ratio* como medida de efeito, não sendo a mais recomendada quando a incidência de eventos é acima de 20% pelo potencial de superestimar a medida de associação (a mortalidade por SARA em torno de 50%).¹¹

A terceira, publicada por Van Der Meij em 2011,⁴⁷ avaliou a suplementação com ômega-3 em diferentes populações, incluindo pacientes com câncer, pacientes cirúrgicos e em terapia intensiva. A estratégia de busca foi limitada aos estudos publicados em inglês. Os autores incluíram 28 estudos, três deles avaliando a população de interesse deste parecer.^{14, 15, 38} Um dos estudos apenas apresentou desfechos substitutos.⁴¹ Os autores não realizaram metanálise.

A quarta revisão, mais completa e recente, publicada em 2014 por Zhu e cols.²⁰, envolveu sete ensaios clínicos randomizados, totalizando 955 pacientes com SARA. Os autores avaliaram o risco de viés nos estudos incluídos seguindo os critérios da Cochrane. Além disso, os autores realizaram uma análise sequencial de ensaios clínicos (*trial sequential analysis*) estabelecendo limiares de significância estatística ajustadas para análises múltiplas com o intuito de diminuir a probabilidade de erro tipo I (resultado estatisticamente significativo que ocorreu ao acaso). Além disso, calcularam o tamanho ótimo da informação, que consiste em determinar a quantidade de informação necessária (tamanho da amostra) para a estimativa de efeito ser precisa (detectar ou rejeitar a hipótese nula considerando uma redução de risco relativo de óbito de 20%, poder de 80% e erro tipo I global de 5%).

Nossa estratégia de busca localizou mais dois ensaios clínicos randomizados avaliando o efeito de suplementação com ômega-3 em desfechos clinicamente relevantes para pacientes com SARA, não incluídos em nenhuma das revisões sistemáticas citadas previamente.^{40, 44}

Após avaliação crítica da validade interna das revisões sistemáticas pré-selecionadas (considerando a abrangência da estratégia de busca, os critérios de elegibilidade, a avaliação do risco de viés dos estudos primários incluídos, os conflitos de interesse, dentre outros critérios), consideramos como melhor evidência disponível para a elaboração deste parecer a revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados mais recente,²⁰ publicada em 2014, complementada pelos dois ensaios clínicos randomizados não incluídos na revisão.^{44, 44}

O fluxo de seleção dos estudos apresentado na Figura 1 resume as etapas de avaliação da elegibilidade. As razões para exclusão dos estudos estão apresentadas no Anexo 1.

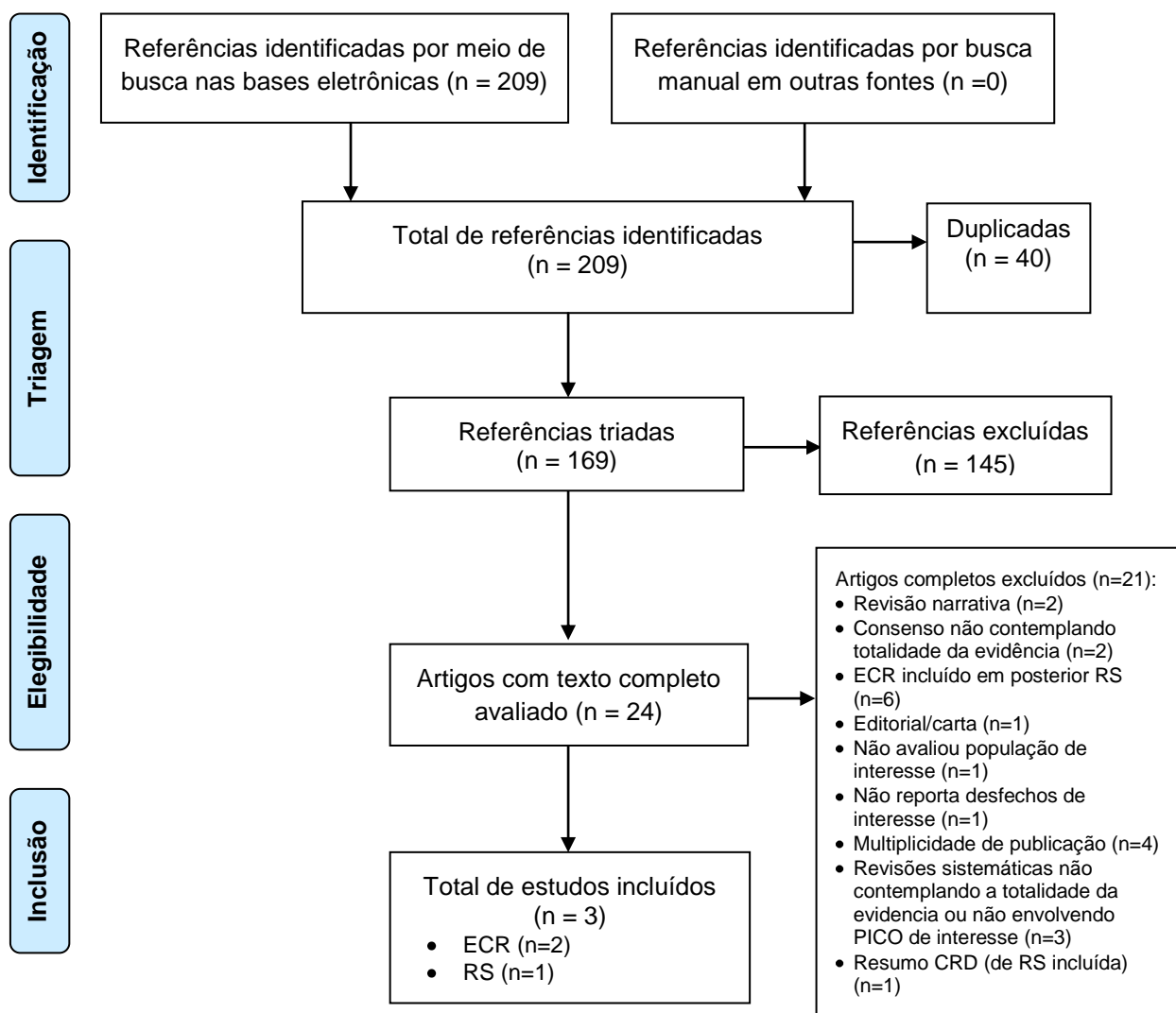


Figura 1 - Fluxo de seleção dos artigos

ECR: Ensaio Clínico Randomizado; RS: Revisão Sistemática

6. AVALIAÇÃO CRÍTICA DA EVIDÊNCIA

Utilizamos os critérios propostos no *checklist* AMSTAR (do inglês *Assessing Methodological quality of Systematic Reviews*) para análise crítica da revisão sistemática incluída neste parecer.²⁰ A revisão sistemática obteve respostas positivas em nove dos onze critérios, considerada como de moderada qualidade segundo parâmetros definidos ao se utilizar o checklist. A avaliação está apresentada no Anexo 2.

Na avaliação crítica a respeito do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados,^{40, 44} utilizamos critérios sugeridos pelas Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos, adaptado de Guyatt e cols. 2006.⁵¹ De modo geral, os dois ensaios clínicos apresentaram alto risco de viés. O resultado encontra-se no Anexo 3.

7. RESULTADOS

7.1 Apresentação dos Estudos

A revisão sistemática e metanálise publicada por Zhu e cols.²⁰, em 2014, teve o objetivo de avaliar a os benefícios e danos da suplementação enteral com ácidos graxos ômega-3 em pacientes com SARA. Os autores realizaram busca por estudos randomizados envolvendo a intervenção de interesse comparada com dieta controle ou placebo nas seguintes bases eletrônicas: MEDLINE via PubMed, EMBASE, CENTRAL e Google Scholar. Os processos de seleção e extração de dados foram realizados por revisores independentes. Os autores incluíram sete ensaios clínicos randomizados totalizando 955 pacientes. Todos os estudos apresentaram alto risco de viés em algum domínio relevante como, por exemplo, randomização ou alocação sigilosa inadequada. Os desfechos de interesse foram: mortalidade total em 28 dias, dias sem assistência do ventilador mecânico considerando os primeiros 28 dias após randomização, dias vividos fora da UTI considerando os primeiros 28 dias após a randomização, níveis de oxigenação e eventos adversos. Os autores realizaram metanálise considerando modelos de efeitos aleatórios para os desfechos onde houve heterogeneidade nos resultados dos estudos primários, caso contrário utilizaram modelos de efeito fixo. Os eventos adversos foram apresentados de forma descritiva, para os estudos incluídos na revisão sistemática. Três destes estudos reportaram o número de pacientes que apresentou diarreia, o desfecho de segurança de interesse deste PTC, de forma que pudemos realizar metanálise dos resultados dos estudos e obter uma medida do efeito sumária mais precisa.

Apesar de terem realizado uma busca de literatura abrangente, recuperando quatro estudos adicionais em relação à revisão sistemática publicada anteriormente,¹⁷ os autores não incluíram dois estudos que preenchiam os critérios de elegibilidade, que optamos por incluir nesse parecer.^{40, 44}

O primeiro deles, publicado apenas na forma de resumo em 2010, conduzido por Das e cols.⁴⁰ envolveu 70 pacientes com sepse e SARA randomizados para receber dieta enteral padrão ou dieta enteral suplementada com ômega-3. O objetivo dos autores foi avaliar o efeito da intervenção na oxigenação dos pacientes, mas também avaliaram desfechos clínicos como tempo de ventilação mecânica e tempo de permanência na UTI.

O segundo estudo, publicado por Gupta e cols. em 2011,⁴⁴ foi um ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, com cegamento de investigadores, envolvendo 61

pacientes com diagnóstico de SARA moderada ou grave, 30 randomizados para receber dieta padrão administrada via enteral e 31 randomizados para receber dieta padrão enteral suplementada com ômega-3. O objetivo primário dos autores foi avaliar o efeito da dieta nos níveis de oxigenação, mas dentre os desfechos secundários, avaliaram sobrevida em 28 dias, tempo de ventilação mecânica, tempo de permanência na UTI e tempo de hospitalização.

7.2 Síntese dos Resultados

A síntese dos resultados da revisão sistemática com metanálise e dos ensaios clínicos randomizados encontra-se na tabela 5 para o desfecho mortalidade em 28 dias, tabela 6 para o desfecho dias livres de ventilação mecânica nos primeiros 28 dias após randomização e tabela 7 para dias sobrevividos fora da UTI nos primeiros 28 dias após randomização. A figura 2 apresenta o resultado da metanálise dos três estudos incluídos na revisão sistemática que reportaram o número de pacientes que apresentou diarreia, o desfecho de segurança considerado neste PTC.

Tabela 5 – Resultados dos estudos incluídos para o desfecho mortalidade em 28 dias

| Estudo | Número de eventos/Total analisado | | RR (IC 95%) | I ² | p |
|---|-----------------------------------|----------|---------------------|----------------|------|
| | Intervenção | Controle | | | |
| Zhu 2014 ²⁰ RS com metanálise de 7 ECRs, N=955 | ND | ND | 0,90 (0,68 a 1,18) | 31% | 0,44 |
| Gupta 2011 ⁴⁴ ECR, N=61 | 7/31 | 13/30 | 0,52 (0,24 a 1,13)* | NA | 0,10 |

IC: Intervalo de 95% de confiança, I²: teste de heterogeneidade, RS: revisão sistemática, ECR: ensaio clínico randomizado, N: total de pacientes incluídos na análise, ND: Não disponível na publicação, RR: risco relativo, NA: não se aplica

*Calculado pelos autores do PTC

Tabela 6 – Resultados dos estudos incluídos para o desfecho dias livres de ventilação mecânica nos primeiros 28 dias após randomização

| Estudo | Tempo médio em dias ± DP | | DM (IC 95%) | I ² | p |
|--|--------------------------|--------------|----------------------|----------------|------|
| | Intervenção | Controle | | | |
| Zhu 2014 ²⁰ RS com metanálise 4 ECRs, N=561 | ND | ND | 2,47 (-2,85 a 7,79) | 91% | 0,36 |
| Gupta 2011 ^{#44} ECR, N=61 | 13,86 ± 7,57 | 11,75 ± 6,47 | 2,11 [-2,21 a 6,43]* | NA | 0,34 |
| Das 2010 ^{#40} ECR, N=70 | 10 ± ND | 14,8 ± ND | ND | NA | 0,01 |

DP: desvio padrão, IC: Intervalo de 95% de confiança, I²: teste de heterogeneidade, RS: revisão sistemática, ECR: ensaio clínico randomizado, N: total de pacientes incluídos na análise, ND: Não disponível na publicação, DM: diferença de médias, NA: não se aplica

#Tempo de ventilação mecânica entre sobreviventes

*Calculado pelos autores do PTC

Tabela 7 – Resultados dos estudos incluídos para o desfecho dias sobrevividos fora da UTI nos primeiros 28 dias após randomização

| Estudo | Tempo médio em dias ± DP | | DM (IC 95%) | I ² | p |
|--|--------------------------|--------------|-----------------------|----------------|------|
| | Intervenção | Controle | | | |
| Zhu 2014 ²⁰ RS com metanálise 4 ECRs, N=561 | ND | ND | 2,31 (-2,34 a 6,97) | 89% | 0,33 |
| Gupta 2011 ^{#44} ECR, N=61 | 15,96 ± 8,55 | 15,88 ± 8,61 | 0,08 [-5,25 a 5,41] * | NA | 0,98 |
| Das 2010 ^{#40} ECR, N=70 | 12,5 ± ND | 17 ± ND | ND | NA | 0,16 |

DP: desvio padrão, IC: Intervalo de 95% de confiança, I²: teste de heterogeneidade, RS: revisão sistemática, ECR: ensaio clínico randomizado, N: total de pacientes incluídos na análise, ND: Não disponível na publicação, DM: diferença de médias, NA: não se aplica

#Tempo de internação na UTI entre sobreviventes

*Calculado pelos autores do PTC

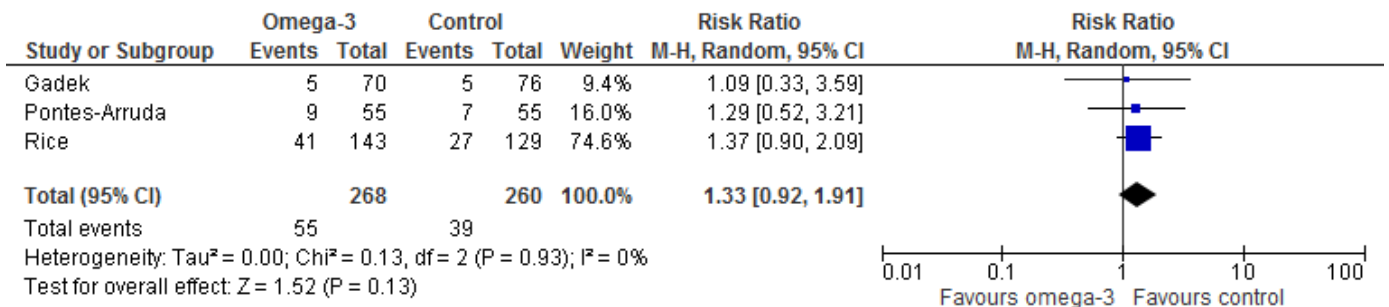


Figura 2 – Metanálise do efeito da suplementação enteral com ômega-3 no desfecho diarreia

*Calculado pelos autores do PTC

7.3 Interpretação dos Resultados

O resultado da metanálise envolvendo 955 pacientes randomizados nos sete estudos incluídos não demonstrou benefício na sobrevivência em 28 dias com o uso da intervenção experimental. Gupta e cols.,⁴⁴ apesar de terem demonstrado menor número absoluto de óbitos no grupo de pacientes tratados com ômega-3, este achado é impreciso e não estatisticamente significativo.

A metanálise publicada por Zhu²⁰ e o estudo de Gupta⁴⁴ também não demonstraram benefício no tempo de ventilação mecânica. Das e cols.⁴⁰ apresentaram resultado favorável no tempo de assistência ventilatória nos pacientes recebendo a intervenção experimental (10 *versus* 14,8 dias), no entanto, os autores não publicaram as medidas de dispersão que acompanham essas médias (desvio padrão) de forma que não foi possível a inclusão dessa variável em uma avaliação metanalítica.

Para o desfecho tempo de internação na UTI (ou dias sobrevividos fora da UTI em 28 dias) os estudos de Zhu,²⁰ Gupta⁴⁴ e Das⁴⁰ não demonstraram benefício com o uso de suplementação enteral com ômega-3.

Considerando os três estudos incluídos na revisão sistemática que reportaram o desfecho de segurança de interesse deste PTC, a metanálise avaliando o efeito da suplementação enteral com ômega-3 sugere que a intervenção pode aumentar o risco de diarreia, no entanto, o resultado não é estatisticamente significativo. Do ponto de vista clínico, esse desfecho se torna relevante, pois, são pacientes debilitados, cuja

suplementação pode causar maior dano em termos de eventos adversos com uma dieta que deveria resultar em benefícios.

Vale ressaltar o maior ensaio clínico randomizado incluído na revisão sistemática, publicado por Rice e cols. em 2011, foi um estudo multicêntrico, adequadamente delineado, interrompido precocemente por futilidade por recomendação de um comitê de monitorização de eventos independente dos investigadores, após a randomização de 272 pacientes.⁴⁵

8. RECOMENDAÇÕES

A suplementação enteral com ácidos graxos ômega-3 em pacientes com síndrome da angústia respiratória aguda não demonstrou benefícios em desfechos clínicos como sobrevida em 28 dias, tempo de ventilação mecânica ou tempo de internação. Quando se investigou o desfecho de segurança, a diarreia foi apontada como evento adverso, no entanto, o aumento do risco não foi estatisticamente significativo. Considerando que é comum a prescrição de alimentação enteral com formulações industrializadas enriquecidas com ômega-3 para pacientes críticos em ventilação mecânica, em particular, pacientes com síndrome da angústia respiratória aguda, e considerando ainda que o custo dessas formulações é elevado, a recomendação sobre o uso da tecnologia é forte contra a mesma.

- Recomendação forte a favor da tecnologia
- Recomendação fraca a favor da tecnologia
- Recomendação fraca contra a tecnologia
- Recomendação forte contra a tecnologia

Devido à ausência de benefício e ao alto custo das dietas com suplementação com ácidos graxos ômega-3 recomenda-se discutir a exclusão dessa tecnologia em processos de compra hospitalares para pacientes com síndrome da angústia respiratória aguda e a atualização e revisão das recomendações das diretrizes clínicas.

9. REFERÊNCIAS

1. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012 Jun 20;307(23):2526-33
2. Gajic O, Dabbagh O, Park PK et al. Early identification of patients at risk of acute lung injury: evaluation of lung injury prediction score in a multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183(4):462-470
3. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med* 2005;353(16):1685-1693.
4. Esteban A, Anzueto A, Frutos F et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* 2002;287(3):345-355.
5. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G et al. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. *Intensive Care Med* 2004;30(1):51-61.
6. International consensus conferences in intensive care medicine: Ventilator-associated Lung Injury in ARDS. This official conference report was cosponsored by the American Thoracic Society, The European Society of Intensive Care Medicine, and The Societe de Reanimation de Langue Francaise, and was approved by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(6):2118-2124.
7. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998;338(6):347-354.
8. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000;342(18):1301-1308.
9. Barbas CSV, Ísola AM, Farias AMC, organizadores. Diretrizes Brasileiras de Ventilação Mecânica. *Rev Bras Terap Intensiva*. 2013; 113-6.
10. Phua J, Badia JR, Adhikari NK et al. Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time?: A systematic review. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179(3):220-227.

11. Azevedo et al. Clinical outcomes of patients requiring ventilator support in Brazilian intensive care units: a multicenter, prospective, cohort study. *Critical Care* 2013, 17:R63
12. Palombo JD, DeMichele SJ, Boyce PJ, Lydon EE, Liu JW, Huang YS, Forse RA, Mizgerd JP, Bistran BR. Effect of short-term enteral feeding with eicosapentaenoic and gamma-linolenic acids on alveolar macrophage eicosanoid synthesis and bactericidal function in rats. *Crit Care Med*. 1999 Sep;27(9):1908-15.
13. Mayer K, Kiessling A, Ott J, Schaefer MB, Hecker M, Henneke I, Schulz R, Günther A, Wang J, Wu L, Roth J, Seeger W, Kang JX. Acute lung injury is reduced in fat-1 mice endogenously synthesizing n-3 fatty acids. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Mar 15;179(6):474-83.
14. Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD et al. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. Enteral Nutrition in ARDS Study Group. *Crit Care Med*. 1999;27(8):1409-1420.
15. Singer P, Theilla M, Fisher H, Gibstein L, Grozovski E, Cohen J. Benefit of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid and gamma-linolenic acid in ventilated patients with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2006;34:1033-1038
16. Pontes-Arruda A, Aragão AM, Albuquerque JD. Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid (EPA), gamma-linolenic acid and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2006;34:2325-2333.
17. Pontes-Arruda A, Demichele S, Seth A, Singer P. The use of an inflammation-modulating diet in patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of outcome data. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2008;32(6):596-605.
18. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B, Ochoa JB, Napolitano L, Cresci G; A.S.P.E.N. Board of Directors; American College of Critical Care Medicine; Society of Critical Care Medicine. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2009 May-Jun;33(3):277-316.
19. Nunes ALB, Koterba E, Alves VGF, Abrahão V, Correia MITD. Terapia Nutricional no Paciente Grave. In: Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira e

Conselho Federal de Medicina. 2011. Acessado em http://www.projetodiretrizes.org.br/9_volume/terapia_nutricional_no_paciente_grav_e.pdf

20. Zhu D, Zhang Y, Li S, Gan L, Feng H, Nie W. Enteral omega-3 fatty acid supplementation in adult patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review of randomized controlled trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med*. 2014 Apr;40(4):504-12.
21. Chollet-Martin S, Gatecel C, Kermarrec N, Gougerot-Pocidallo MA, Payen DM. Alveolar neutrophil functions and cytokine levels in patients with the adult respiratory distress syndrome during nitric oxide inhalation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(3):985-990.
22. Donnelly SC, Strieter RM, Reid PT et al. The association between mortality rates and decreased concentrations of interleukin-10 and interleukin-1 receptor antagonist in the lung fluids of patients with the adult respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med* 1996;125(3):191-196.
23. Miller EJ, Cohen AB, Matthay MA. Increased interleukin-8 concentrations in the pulmonary edema fluid of patients with acute respiratory distress syndrome from sepsis. *Crit Care Med* 1996;24(9):1448-1454.
24. Parsons PE, Eisner MD, Thompson BT et al. Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2005;33(1):1-6.
25. Donnelly SC, MacGregor I, Zamani A et al. Plasma elastase levels and the development of the adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(5):1428-1433.
26. Gadek JE, Pacht ER. The interdependence of lung antioxidants and antiprotease defense in ARDS. *Chest* 1996;110(6 Suppl):273S-277S.
27. Hogg JC. Felix Fleischner Lecture. The traffic of polymorphonuclear leukocytes through pulmonary microvessels in health and disease. *AJR Am J Roentgenol* 1994;163(4):769-775.
28. Piantadosi CA, Schwartz DA. The acute respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med* 2004;141(6):460-470.
29. Windsor AC, Mullen PG, Fowler AA, Sugerman HJ. Role of the neutrophil in adult respiratory distress syndrome. *Br J Surg* 1993;80(1):10-17.

30. Calandrino FS, Jr., Anderson DJ, Mintun MA, Schuster DP. Pulmonary vascular permeability during the adult respiratory distress syndrome: a positron emission tomographic study. *Am Rev Respir Dis* 1988;138(2):421-428.
31. Ware LB, Matthay MA. Alveolar fluid clearance is impaired in the majority of patients with acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(6):1376-1383.
32. Montejo JC, Zarazaga A, López-Martínez J, Urrútia G, Roqué M, Blesa AL, Celaya S, Conejero R, Galbán C, García de Lorenzo A, Grau T, Mesejo A, Ortiz-Leyba C, Planas M, Ordóñez J, Jiménez FJ; Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units. Immunonutrition in the intensive care unit. A systematic review and consensus statement. *Clin Nutr.* 2003 Jun;22(3):221-33.
33. Nelson JL, DeMichele SJ, Pacht ER, Wennberg AK; Enteral Nutrition in ARDS Study Group. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants on antioxidant status in patients with acute respiratory distress syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2003 Mar-Apr;27(2):98-104.
34. Pacht ER, DeMichele SJ, Nelson JL, Hart J, Wennberg AK, Gadek JE. Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants reduces alveolar inflammatory mediators and protein influx in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2003 Feb;31(2):491-500.
35. Planas M. Effects of an [Omega]3 fatty acid-enriched lipid emulsion in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Clinical Nutrition Supplements* (2):7-8, 2007.
36. Marik PE, Zaloga GP. Immunonutrition in critically ill patients: a systematic review and analysis of the literature. *Intensive Care Med.* 2008 Nov;34(11):1980-90.
37. Sabater J, Masclans JR, Sacanell J, Chacon P, Sabin P, Planas M. Effects on hemodynamics and gas exchange of omega-3 fatty acid-enriched lipid emulsion in acute respiratory distress syndrome (ARDS): a prospective, randomized, double-blind, parallel group study. *Lipids in health and disease* 2008/10/25:39, 2008.
38. Sabater J, Masclans JR, Sacanell J, Chacon P, Sabin P, Planas M. Effects on hemodynamics and gas exchange of omega-3 fatty acid-enriched lipid emulsion in acute respiratory distress syndrome (ARDS): a prospective, randomized, double-blind, parallel group study. *Lipids Health Dis.* 2008 Oct 23;7:39. doi: 10.1186/1476-511X-7-39.

39. Martindale RG, McClave SA, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B, Ochoa JB, Napolitano L, Cresci G; American College of Critical Care Medicine; A.S.P.E.N. Board of Directors. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: Executive Summary. *Crit Care Med.* 2009 May;37(5):1757-61.
40. Das RK, Sameer D. Role of omega-3 fatty acid in severe sepsis cases. 36 SUPPL. 2:S309, 2010. 23rd Annual Congress of the European Society of Intensive Care Medicine, ESICM Barcelona, Spain 2010-10-09 to 2010-10-13
41. Ferrie S. Re: The use of an inflammation-modulating diet in patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of outcome data. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2010 Jul-Aug;34(4):452
42. Grau-Carmona T, Morán-García V, García-de-Lorenzo A, Heras-de-la-Calle G, Quesada-Bellver B, López-Martínez J, González-Fernández C, Montejo-González JC, Blesa-Malpica A, Albert-Bonamusa I, Bonet-Saris A, Herrero-Meseguer JI, Mesejo A, Acosta J. Effect of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid and anti-oxidants on the outcome of mechanically ventilated, critically ill, septic patients. *Clin Nutr.* 2011 Oct;30(5):578-84.
43. Grau Carmona T, López Martínez J, Vila García B; Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units-Spanish Society of Parenteral and Enteral Nutrition (SEMICYUC-SENPE). Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient. Update. Consensus of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units-Spanish Society of Parenteral and Enteral Nutrition (SEMICYUC-SENPE): respiratory failure. *Med Intensiva.* 2011 Nov;35 Suppl 1:38-41.
44. Gupta, D. Govil, S. Bhatnagar, S. Gupta, J. Goyal, S. Patel, and H. Baweja. Efficacy and safety of parenteral omega 3 fatty acids in ventilated patients with acute lung injury. *Indian journal of critical care medicine* 2011: 108-113.
45. Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, deBoisblanc BP, Steingrub J, Rock P; NIH NHLBI Acute Respiratory Distress Syndrome Network of Investigators. Enteral omega-3 fatty acid, gamma-linolenic acid, and antioxidant supplementation in acute lung injury. *JAMA.* 2011 Oct 12;306(14):1574-81.
46. Stapleton RD, Martin TR, Weiss NS, Crowley JJ, Gundel SJ, Nathens AB, Akhtar SR, Ruzinski JT, Caldwell E, Curtis JR, Heyland DK, Watkins TR, Parsons PE, Martin JM, Wurfel MM, Hallstrand TS, Sims KA, Neff MJ. A phase II randomized

- placebo-controlled trial of omega-3 fatty acids for the treatment of acute lung injury. *Crit Care Med.* 2011 Jul;39(7):1655-62.
47. Van der Meij BS, van Bokhorst-de van der Schueren MA, Langius JA, Brouwer IA, van Leeuwen PA. n-3 PUFAs in cancer, surgery, and critical care: a systematic review on clinical effects, incorporation, and washout of oral or enteral compared with parenteral supplementation. *Am J Clin Nutr.* 2011 Nov;94(5):1248-65.
 48. Firmansah, A. Enteral nutrition therapy with omega 3, omega 6, and antioxidant in ARDS and sepsis. *Critical Care & Shock*; Aug 2012; 15 (3):74
 49. Lev S, Singer P. n-3 fatty acids and γ -linolenic acid supplementation in the nutritional support of ventilated patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome. *World Rev Nutr Diet.* 2013;105:136-43.
 50. Centre for Reviews and Dissemination. Enteral omega-3 fatty acid supplementation in adult patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review of randomized controlled trials with meta-analysis and trial sequential analysis
 51. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 3. ed., revisada e atualizada – Brasília : Ministério da Saúde, 2011.

ANEXOS

Anexo 1 – Razões para exclusão dos estudos após leitura do artigo completo

| Autor | Status | Motivo |
|--|---------------|---|
| Gadek 1999 ¹⁴ | Excluído | Incluído na RS publicada por Zhu e cols. em 2014 |
| Montejo 2003 ³² | Excluído | Diretriz -- não contempla totalidade da evidencia |
| Nelson 2003 ³³ | Excluído | Sub-estudo do Gadek 1999 (para avaliar nível de estresse oxidativo) |
| Pacht 2003 ³⁴ | Excluído | Sub-estudo do Gadek 1999 (para avaliar nível de estresse oxidativo) |
| Pontes-Arruda 2006 ¹⁶ | Excluído | Incluído na RS publicada por Zhu e cols. em 2014 |
| Singer 2006 ¹⁵ | Excluído | Incluído na RS publicada por Zhu e cols. em 2014 |
| Planas 2007 ³⁵ | Excluído | Abstract de congresso. Posteriormente publicado por Sabater e cols Nutrition & metabolismo: em 2011 e Lipids in health and disease 2008 |
| Marik 2008 ³⁹ | Excluído | RS avaliando várias dietas imunomoduladoras; 3 dos estudos avaliaram dieta com ômega-3 |
| Pontes-Arruda 2008 ¹⁷ | Excluído | RS - Todos os 3 estudos primários foram incluídos na RS publicada por Zhu e cols. em 2014 |
| Sabater 2008 ³⁷ | Excluído | Multiplicidade de publicação com o Sabater 2011 |
| Sabater 2008 ³⁸ | Excluído | Avaliou apenas desfechos substitutos |
| Martindale 2009 ³⁹ | Excluído | Diretriz -- não contempla totalidade da evidencia |
| Das 2010 ⁴⁰ | Incluído | Abstract de congresso. Não publicado como artigo completo – obter dados adicionais com autor |
| Ferrie 2010 ⁴¹ | Excluído | Comentário |
| Grau-Carmona 2011 ⁴² | Excluído | Incluído na RS publicada por Zhu e cols. em 2014 |
| Grau-Carmona 2011 ⁴³ | Excluído | Consenso espanhol de terapia nutricional – não contempla totalidade da evidencia |
| Gupta 2011 ⁴⁴ | Incluído | |
| Rice 2011 ⁴⁵ | Excluído | Incluído na RS publicada por Zhu e cols. em 2014 |
| Stapleton 2011 ⁴⁶ | Excluído | Incluído na RS publicada por Zhu e cols. em 2014 |
| Van der Meij 2011 ⁴⁷ | Excluído | Avaliou várias populações. Três dos estudos avaliou a população de interesse |
| Firmansah 2012 ⁴⁸ | Excluído | Revisão narrativa. Abstract de congresso, não publicado como artigo completo |
| Lev 2013 ⁴⁹ | Excluído | Revisão narrativa |
| Zhu 2014 ²⁰ | Incluído | |
| Zhu 2014 (resumo CRD) ⁵⁰ | Excluído | Resumo CRD (de RS incluída) |

Anexo 2 – Avaliação crítica da revisão sistemática conforme critérios do *checklist* AMSTAR

| Referência: Zhu e cols. 2014 ²⁰ | |
|---|---|
| <p>1. Foi fornecido um projeto a priori?</p> <p>Os critérios de inclusão e exclusão devem ser estabelecidos antes da realização da pesquisa.</p> <p>[Nota: É necessário haver referência a um protocolo, aprovação ética ou objetivos da pesquisa pré-determinados / publicados a priori para marcar um "sim".]</p> | <p><input type="checkbox"/> Sim</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Não</p> <p><input type="checkbox"/> Não é possível responder</p> <p><input type="checkbox"/> Não se aplica</p> |
| <p>Comentário: Os autores claramente descreveram que não houve um protocolo formal definido a priori, o que é uma limitação do estudo.</p> | |
| <p>2. A seleção dos estudos e a extração de dados foram realizadas de modo independente por dois revisores?</p> <p>A extração de dados deve ser realizada por pelo menos 2 pessoas de forma independente e deve ser definido um procedimento para resolver discordâncias.</p> <p>[Nota: É necessário que pelo menos 2 pessoas tenham feito seleção de estudos, 2 pessoas tenham feito extração de dados, e divergências resolvidas por consenso ou uma pessoa verificou o trabalho da outra.]</p> | <p><input checked="" type="checkbox"/> Sim</p> <p><input type="checkbox"/> Não</p> <p><input type="checkbox"/> Não é possível responder</p> <p><input type="checkbox"/> Não se aplica</p> |
| <p>Comentário: Os processos de seleção, avaliação do risco de viés e extração de dados foram conduzidos por dois revisores independentes. Discrepâncias foram resolvidas por consenso e um terceiro revisor verificou todos os dados coletados.</p> | |
| <p>3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente?</p> <p>Pelo menos duas fontes eletrônicas devem ser pesquisadas. O relatório deve incluir os anos e as bases de dados usadas (por exemplo, Central, EMBASE e MEDLINE). As palavras-chave e/ou os termos MeSH devem ser informados e, quando possível, a estratégia de busca deve ser fornecida. Todas as buscas devem ser complementadas por meio de consulta a conteúdos, revisões, livros-texto, cadastros especializados atualizados ou especialistas no campo de estudo específico e por meio de revisão das referências dos estudos encontrados.</p> <p>[Nota: Se foram utilizadas pelo menos 2 fontes + 1 estratégia suplementar, responda "sim" (Cochrane register / Central conta como 2 fontes; pesquisa em literatura cinzenta conta como literatura suplementar).]</p> | <p><input checked="" type="checkbox"/> Sim</p> <p><input type="checkbox"/> Não</p> <p><input type="checkbox"/> Não é possível responder</p> <p><input type="checkbox"/> Não se aplica</p> |
| <p>Comentário: Os autores realizaram busca no MEDLINE/Pubmed, EMBASE e CENTRAL, sem limite de idioma e data (até 15 dias antes da submissão do manuscrito). Utilizaram termos MeSH e vocabulário não controlado. Também realizaram busca manual nas listas de</p> | |

| | |
|---|--|
| referências de ECRs e outras revisões. Complementaram a busca no Google Acadêmico. | |
| <p>4. A situação (<i>status</i>) da publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi utilizada como um critério de inclusão?</p> <p>Os autores devem declarar que procuraram por estudos independentemente de sua situação de publicação. Os autores devem declarar se excluíram ou não quaisquer estudos (da revisão sistemática), com base em sua situação de publicação, idioma etc.</p> <p>[Nota: Se a revisão indica que houve uma busca por literatura cinzenta ou literatura não publicada, responder "sim". Banco de dados único, teses, anais de congressos e registros de estudos são considerados literatura cinzenta. Se a busca foi de uma fonte que contém literatura cinzenta e não cinzenta, deve-se especificar que estavam procurando literatura inédita]</p> | <input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não é possível responder <input type="checkbox"/> Não se aplica |
| Comentário: Os autores não limitaram a inclusão de estudos por status de publicação, idioma ou data de publicação. | |
| <p>5. Foi fornecida uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?</p> <p>Deve ser fornecida uma lista de estudos incluídos e excluídos.</p> <p>[Nota: É aceitável que a lista dos estudos excluídos esteja apenas referenciada. Se houver um link eletrônico para acesso à lista, mas o link não está ativo, responda "não".]</p> | <input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não é possível responder <input type="checkbox"/> Não se aplica |
| Comentário: Os autores não apresentaram quais estudos foram excluídos, apenas a quantidade de estudos excluídos. | |
| <p>6. Foram fornecidas as características dos estudos incluídos?</p> <p>Devem ser fornecidos de forma agregada (como uma tabela), dados sobre os participantes, as intervenções e os resultados dos estudos originais. Devem ser relatadas as diversas características em todos os estudos analisados, por exemplo idade, raça, sexo, dados socioeconômicos relevantes, estadio da doença, duração, gravidade ou comorbidades.</p> <p>[Nota: É aceitável se não foi apresentado no formato de tabela, desde que contemple as informações relevantes]</p> | <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não é possível responder <input type="checkbox"/> Não se aplica |
| Comentário: Os autores apresentaram uma tabela contendo informações sobre os pacientes incluídos, as intervenções e, no gráfico de floresta, os resultados dos estudos primários. | |

| | |
|---|---|
| <p>7. A qualidade científica dos estudos incluídos foi avaliada e documentada?</p> <p>Devem ser fornecidos a priori os métodos de avaliação (por exemplo, para estudos de eficácia, caso os autores optem por incluir apenas ensaios clínicos randomizados, duplo-cego, controlados por placebo, ou alocação sigilosa como critérios de inclusão). Para outros tipos de estudos, é importante que existam itens alternativos.</p> <p>[Nota: Pode incluir o uso de uma ferramenta de avaliação de qualidade ou checklist (por exemplo, escala de Jadad, risco de viés, análise de sensibilidade, etc.), ou uma descrição de itens de qualidade, com algum tipo de resultado para cada estudo (é adequado informar escore "baixo" ou "alto", desde que claramente descritos os estudos que receberam esses escores. Não é aceitável um escore / intervalo resumo para todos os estudos em conjunto)]</p> | <p><input checked="" type="checkbox"/> Sim</p> <p><input type="checkbox"/> Não</p> <p><input type="checkbox"/> Não é possível responder</p> <p><input type="checkbox"/> Não se aplica</p> |
| <p>Comentário: Os autores seguiram os critérios da Cochrane para avaliar o risco de viés nos domínios críticos dos estudos. Apresentaram no texto uma descrição geral, mas no suplemento eletrônico consta a avaliação completa do risco de viés.</p> | |
| <p>8. A qualidade científica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões?</p> <p>O rigor metodológico e a qualidade científica dos estudos deverão ser considerados na análise e conclusões da revisão e explicitamente informados na formulação de Recomendações.</p> <p>[Nota: Se foi dito algo como "os resultados devem ser interpretados com cautela, devido à má qualidade dos estudos incluídos", não é possível responder "sim" para esta pergunta, se respondeu "não" para a pergunta 7]</p> | <p><input checked="" type="checkbox"/> Sim</p> <p><input type="checkbox"/> Não</p> <p><input type="checkbox"/> Não é possível responder</p> <p><input type="checkbox"/> Não se aplica</p> |
| <p>Comentário: Os autores sugerem que a qualidade e a quantidade de evidência disponível é baixa. A qualidade científica dos estudos incluídos foi avaliada e os autores realizaram uma análise sequencial de estudos clínicos (<i>trial sequential analysis</i>) formal para avaliar a quantidade de evidência.</p> | |
| <p>9. Os métodos foram usados para combinar os resultados de estudos adequados?</p> <p>Para os resultados agrupados deve ser feito um teste para garantir que os estudos podiam ser agrupados e para avaliar a sua homogeneidade (teste de qui-quadrado para homogeneidade, I²). Se houver heterogeneidade, deverá ser usado um modelo de efeitos aleatórios e/ou a adequação clínica da combinação deverá também ser levada em consideração (isto é, combinar os resultados era apropriado?).</p> <p>[Nota: Responda "sim" se houve menção ou descreveu a heterogeneidade,</p> | <p><input checked="" type="checkbox"/> Sim</p> <p><input type="checkbox"/> Não</p> <p><input type="checkbox"/> Não é possível responder</p> <p><input type="checkbox"/> Não se aplica</p> |

| | |
|---|---|
| <p>ou seja, se os autores explicaram que os resultados não puderam ser agrupados por causa de heterogeneidade / variabilidade entre as intervenções.]</p> | |
| <p>Comentário: Os autores apresentaram o resultado do teste de inconsistência de <i>Higgins</i> (I^2) e realizaram as metanálises utilizando ambos os modelos (de efeito fixo e efeitos aleatórios).</p> | |
| <p>10. Foi questionada a possibilidade de vieses de disseminação? Uma avaliação de viés de publicação deve incluir uma combinação de ferramentas gráficas (por exemplo, um gráfico de funil e outras representações gráficas disponíveis) e/ou testes estatísticos (por exemplo, teste de regressão Egger, entre outros*).</p> <p>[Nota: Se nenhum valor de teste ou gráfico de funil ou outros foi incluído, responda "não". Se houve menção que viés de publicação não pôde ser avaliado porque havia menos de 10 estudos, responda "sim".]</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Testes estatísticos para assimetria do gráfico: Egger, Begg-Mazumdar, Begg, Peters, Harbord, Rücker, Schwarzer, Macaskill, Trim-fill</i> • <i>Modelo de seleção: Copas.</i> | <p>X Sim</p> <p><input type="checkbox"/> Não</p> <p><input type="checkbox"/> Não é possível responder</p> <p><input type="checkbox"/> Não se aplica</p> |
| <p>Comentário: Os autores apresentaram um gráfico de funil simétrico, sugerindo que “efeito de pequenos estudos” esteja influenciando a estimativa de efeito para o desfecho primário (ausência de viés de publicação) e realizaram teste de <i>Egger</i>.</p> | |
| <p>11. O conflito de interesses foi informado? Possíveis fontes de apoio devem ser claramente informadas, tanto na revisão sistemática quanto nos estudos incluídos.</p> <p>[Nota: Para obter um "sim", deve indicar fonte de financiamento ou apoio à revisão sistemática e para cada um dos estudos incluídos.]</p> | <p>X Sim</p> <p><input type="checkbox"/> Não</p> <p><input type="checkbox"/> Não é possível responder</p> <p><input type="checkbox"/> Não se aplica</p> |
| <p>Comentário: Os autores declararam não haver conflito de interesse.</p> | |

Anexo 3 – Avaliação crítica dos ensaios clínicos randomizados

| Parâmetros | Das 2010 ⁴⁰ | Gupta 2011 ⁴⁴ |
|--|--|---|
| O estudo foi randomizado? | Não está claro. Autores não descreveram detalhes sobre a randomização | Sim. A randomização foi em blocos e a lista gerada em computador |
| A alocação dos pacientes nos grupos foi sigilosa? | Não está claro. Autores não descreveram detalhes sobre a randomização | Sim. Autores descreveram que a lista de randomização permaneceu inacessível aos investigadores |
| Os pacientes foram analisados nos grupos aos quais foram randomizados (a análise foi por intenção de tratar?) | Não está claro. Autores não mencionam se a análise foi por intenção de tratar ou por protocolo | Não está claro. Autores não mencionam se a análise foi por intenção de tratar ou por protocolo |
| Os pacientes dos dois grupos eram semelhantes com relação a fatores de prognóstico previamente conhecidos? | Não está claro. Não foram apresentadas as características de base | Não. A média de PaO ₂ /FiO ₂ , um importante marcador de gravidade nesses pacientes, foi menor no grupo experimental |
| O estudo foi cego? | Não está claro. Os autores não descreveram se houve cegamento | Sim. Os autores descreveram que houve cegamento de pacientes e investigadores |
| Fora a intervenção experimental, os grupos foram tratados igualmente? | Não está claro. Não há informações para responder esta questão | Sim. A intervenção que exerce maior impacto na sobrevida desses pacientes – estratégia de ventilação mecânica protetora – foi semelhante em ambos os grupos |
| As perdas foram significativas? | Não. Os autores não mencionam, no entanto, dada a natureza do estudo que | Não. Os autores não mencionam, no entanto, dada a natureza do estudo |

| | | |
|--|--|--|
| | considera pacientes críticos, internados em UTI e com a maior parte do período de seguimento intra-hospitalar, é pouco provável que tenham ocorrido perdas | que considera pacientes críticos, internados em UTI e com a maior parte do período de seguimento intra-hospitalar, é pouco provável que tenham ocorrido perdas |
| O estudo apresentou estimativa de precisão para os efeitos dos tratamentos? | Não. O estudo apresentou apenas os resultados dos testes de hipóteses (valor de p) e proporções. | Não. O estudo apresentou apenas os resultados dos testes de hipóteses (valor de p) médias e proporções. |
| Os pacientes do estudo são semelhantes aos de interesse? | Sim. Os pacientes incluídos no estudo são pacientes com SDRA e sepse. | Sim. Os pacientes incluídos no estudo são pacientes adultos com SARA moderada-grave |
| Os desfechos apresentados pelo estudo são relevantes clinicamente? | Sim. Foram avaliados tempo de ventilação mecânica, tempo de internação na UTI e disfunção de órgãos. | Sim. Foram avaliados tempo de ventilação mecânica, tempo de internação na UTI e no hospital e mortalidade hospitalar |
| Os potenciais conflitos de interesse foram declarados? | Não foram declarados. | Sim. Autores declararam não haver conflitos de interesse. |

Formulário adaptado de GUYATT G, RENNIE D. Diretrizes para Utilização de Literatura Médica – Fundamentos para a Prática Clínica da Medicina Baseada em Evidências. Ed. Artmed, 1ª edição, Porto Alegre, 2006 (conforme sugestão das Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos – Anexo H - Ministério da Saúde – 2011)⁵¹

Anexo 4 - Potenciais conflitos de interesse

Os autores e revisores do presente Parecer Técnico Científico respondem “não” a todas as perguntas seguintes:

- 1- Nos últimos cinco anos você ou pessoa diretamente relacionada* aceitou o que se segue de alguma instituição ou organização que possa de alguma forma se beneficiar ou ser financeiramente prejudicada pelos resultados de sua atividade?
 - a) Reembolso por comparecimento a simpósio? sim () não (X)
 - b) Honorários por apresentação, conferência ou palestra? sim () não (X)
 - c) Honorários para organizar atividades de ensino? sim () não (X)
 - d) Financiamento para realização de pesquisa? sim () não (X)
 - e) Recursos ou apoio financeiro para membro da equipe? sim () não (X)
 - f) Honorários para consultoria? sim () não (X)
- 2- Durante os últimos cinco anos, você ou pessoa diretamente relacionada* prestou serviços a uma instituição ou organização que possa de alguma forma se beneficiar ou ser financeiramente prejudicada pelos resultados de sua atividade? sim () não (X)
- 3- Você ou pessoa diretamente relacionada* possui apólices ou ações de uma instituição que possa de alguma forma se beneficiar ou ser financeiramente prejudicada pelos resultados de sua atividade? sim () não (X)
- 4- Você ou pessoa diretamente relacionada* atuou como perito judicial sobre algum assunto de sua atividade? sim () não (X)
- 5- Você ou pessoa diretamente relacionada* tem algum outro interesse financeiro conflitante com a sua atividade? sim () não (X)
- 6- Você ou pessoa diretamente relacionada* poderia ser beneficiado pelos resultados de sua atividade? sim () não (X)
- 7- Você ou pessoa diretamente relacionada* possui um relacionamento íntimo ou uma forte antipatia por uma pessoa cujos interesses possam ser afetados pelos resultados de sua atividade? sim () não (X)
- 8- Você ou pessoa diretamente relacionada* possui uma ligação ou rivalidade acadêmica com alguém cujos interesses possam ser afetados pelos resultados de sua atividade? sim () não (X)
- 9- Você ou pessoa diretamente relacionada* possui profunda convicção pessoal ou religiosa que pode comprometer o que você irá escrever e que deveria ser do

conhecimento dos tomadores de decisão na aplicabilidade dos resultados de sua atividade? sim () não (X)

10- Você ou pessoa diretamente relacionada* participa do partido político, organização não-governamental ou outro grupo de interesse que possa influenciar os resultados de sua atividade? sim () não (X)

*Pessoa com a qual tenha laços familiares ou outra relação próxima

Sendo assim, os autores e revisores abaixo descritos declaram não haver quaisquer conflitos de interesse na elaboração do atual parecer.

Erica Aranha Suzumura, pesquisadora do Centro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (CATS) do Instituto de Pesquisa do Hospital do Coração – HCor.

Dra. Flávia Tavares Silva Elias, pesquisadora em saúde pública da Fundação Oswaldo Cruz.