

Prescrições *off-label* em pé diabético

Off-label prescriptions in diabetic foot

Luís Jesuíno de Oliveira Andrade^{1,2}, Larissa Santos França³, Paulo Roberto Santana de Melo^{1,4}, Marcelo Araújo^{1,2}

Resumo

A prescrição de um medicamento sem as indicações para as quais a droga foi originalmente aprovada por órgãos reguladores é internacionalmente conhecida como prescrição *off-label*. Descrevemos a terapia *off-label* em pé diabético, relatada na literatura científica internacional, por meio de uma revisão bibliográfica qualitativa, descritiva, através de pesquisa na base de dados internacional Medline, para seleção dos artigos. Os critérios para revisão foram publicações entre janeiro de 1985 e novembro de 2013, sendo as palavras-chave MeSH “off-label use” OR “off-label” OR “off-label prescribing” plus “diabetic foot” – colocadas no formulário de busca. Foram selecionados nove artigos com informações sobre a terapia *off-label* em pé diabético. Conclui-se que a prática de prescrição *off-label* possui benefícios potenciais em muitas situações. Em algumas circunstâncias, uma prescrição *off-label* é o único tratamento disponível, seja por não existir uma droga específica, seja porque outros métodos de tratamento são ineficazes ou não disponíveis por intolerância.

Palavras-chave: uso *off-label*; pé diabético; diabetes mellitus.

Abstract

Prescription of a drug outside of the indications for which it was originally approved by regulators is internationally known as “off-label” prescription. We describe off-label treatments for the diabetic foot reported in international scientific literature. This is a qualitative and descriptive bibliographical review based on the results of a search of the Medline international database. The criteria for review were publication between January 1985 and November 2013, and the MeSH (Medical Subject Heading) keywords “off-label use” OR “off-label” OR “off-label prescribing” plus “diabetic foot” were input on the search form. Nine studies were selected that contained information about off-label treatments for the diabetic foot. We conclude that the practice of off-label prescribing has potential benefits. In some situations an off-label prescription is the only treatment available for patients, either because a more targeted drug does not exist, or because other methods of treatment are ineffective or unavailable due to patient intolerance.

Keywords: off-label use; diabetic foot; diabetes mellitus.

¹Universidade Estadual de Santa Cruz – UESC, Faculdade de Medicina, Ilhéus, BA, Brasil.

²Santa Casa de Misericórdia de Itabuna – SCMI, Itabuna, BA, Brasil.

³Faculdade de Tecnologia e Ciências – FTC, Faculdade de Medicina, Salvador, BA, Brasil.

⁴Universidade Estadual de Santa Cruz – UESC, Departamento de Ciências Biológicas, Ilhéus, BA, Brasil.

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesse: Os autores declararam não haver conflitos de interesse que precisam ser informados.

Submetido em: 22.11.13. Aceito em: 30.04.14.

O estudo foi realizado no Hospital Calixto Midlej Filho, Santa Casa de Itabuna, Bahia, Brasil.

■ INTRODUÇÃO

Vários medicamentos são prescritos fora dos termos da autorização de comercialização (*off-label*) para os quais foram aprovados pelo órgão de regulação de saúde do país, no caso do Brasil, esse órgão é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). O uso *off-label* de medicamentos é muito comum na prática médica, mesmo sem uma forte evidência científica. Prescrição *off-label* é definida como a utilização de uma medicação para as indicações que não são mencionadas em bula, ou seja, prescrição para uma doença ou um doente, ou efetuada por via de administração e dose não aprovadas pela agência de saúde do país. Este tipo de prescrição é legal, porém existem implicações para o prescritor delineadas pelos órgãos reguladores de saúde. Vários estudos têm demonstrado que é uma prática comum em medicina, sendo que cerca de 20% das prescrições anuais são *off-label*^{1,2}. A compreensão deste assunto é de valor inestimável, a fim de fornecer conteúdo para apoiar e melhorar as condições de seu uso.

O espectro do uso *off-label* inclui a prática da orientação recomendada, o último recurso de tratamento e a terapia de primeira linha. Esse tipo de prescrição oferece uma alternativa na prática clínica, particularmente quando os tratamentos aprovados falharem, e permite ainda adotar novas práticas baseadas em evidências emergentes. A indústria farmacêutica tem facilitado o uso *off-label*, explorando áreas de ambiguidade em que a política é permissiva, indefinida ou não aplicada. Três grandes categorias de prescrições *off-label* são identificadas: uso *off-label* justificado pela evidência de alta qualidade, uso dentro do contexto de uma proposta formal de pesquisa e uso excepcional, justificado por circunstâncias clínicas individuais³.

Estas prescrições ocorrem em todas as especialidades médicas, porém pode ser mais comum em áreas da Medicina em que a população de pacientes é menos provável de ser incluída em ensaios clínicos, como a exemplo de crianças, gestantes e pacientes psiquiátricos⁴. Em Endocrinologia, o uso *off-label* de medicamentos deve ser considerado apropriado com base no conhecimento da Farmacologia Clínica, nas evidências de estudos clínicos e, às vezes, a partir da experiência pessoal do prescritor. Entretanto, antes de se recomendar ou prescrever qualquer agente terapêutico *off-label*, as informações completas – incluindo indicações, contraindicações, advertências,

precauções e eventos adversos – devem ser bem conhecidas pelo médico.

Algumas diretrizes relativas à prevenção e ao tratamento clínico do pé diabético foram formuladas em alguns países. Contudo, diferenças entre as especialidades envolvidas e entre os objetivos ou características dos pacientes resultaram em diferentes condutas. Está claro que há a necessidade de consenso internacional, o qual pode tornar-se o ponto de partida para a formulação de diretrizes em diferentes países. Neste trabalho, apresentamos uma revisão qualitativa e descritiva dos estudos disponíveis na literatura médica, documentando a extensão atual do uso *off-label* em indivíduos com pé diabético.

■ METODOLOGIA

Delimitação da amostra

Uma revisão integrativa foi realizada através de pesquisa na base de dados internacional Medline para a revisão de manuscritos. O MeSH (Medical Subject Heading) é um dos descritores para Medline e seu uso a partir das palavras-chave produz resultados específicos para os artigos que utilizam os termos que são descritos abaixo.

Os seguintes critérios de inclusão foram considerados durante a revisão: artigos publicados entre janeiro de 1985 e julho de 2013; uso das palavras-chave – “uso *off-label*” ou “*off-label*” ou “*off-label* prescrição”; “MeSH”; “pé diabético” – e artigos que foram inseridos no formulário de pesquisa e que tinham disponibilidade de um resumo no idioma inglês. Os artigos foram avaliados e classificados de acordo com categorias pré-definidas, como fator de impacto e tema abordado. Com esses manuscritos selecionados, uma leitura analítica foi realizada e os artigos foram organizados por temas.

■ RESULTADOS

Um total de 852 artigos foi identificado e, destes, nove estudos foram selecionados por preencherem os critérios sobre o tratamento *off-label* para o pé diabético.

Os cinco principais tipos de prescrições *off-label* utilizadas no tratamento do pé diabético são os antibióticos, os curativos biológicos, a oxigenioterapia hiperbárica, os vasodilatadores e os hemorreológicos, que serão descritos neste manuscrito (Tabela 1).

Tabela 1. Tratamento *off-label* em pé diabético (referências).

	Uso tópico	Uso sistêmico
Antibióticos	Griffis et al. ⁵ Nelson et al. ⁶ Lipsky et al. ⁷	Cavanagh et al. ⁸
Oxigênio hiperbárico	Lo Pardo et al. ⁹	
Curativos biológicos	Holmes et al. ¹⁰	
Vasodilatadores		Papanas e Maltezos ¹¹
Hemorreológicos		Solerte et al. ¹² Cicco et al. ¹³

DISCUSSÃO

Os benefícios mencionados na literatura do uso *off-label* foram fundamentados nos padrões de uma melhor prática médica, tendo em vista que os órgãos regulatórios demoram na aprovação de um medicamento^{14,15}, além de uma doença órfã, como o pé diabético, em que a indústria farmacêutica investe pouco em ensaios clínicos para sua aprovação^{2,16,17}.

As associações médicas tendem a aceitar o uso *off-label* de certas drogas no tratamento do pé diabético, tendendo a incorporá-las em protocolos e diretrizes, sendo consenso de especialistas, uma vez esgotadas as possibilidades de tratamento com aquelas *on-label*.

A Resolução da ANVISA RDC n° 47, de 08 de Setembro de 2009, determina que “a bula é o documento legal sanitário que contém informações técnico-científicas orientadoras sobre medicamentos para o seu uso racional”¹⁸. Assim, é de responsabilidade do médico prescritor o uso *off-label* do medicamento utilizado no agravo em questão, devendo o paciente estar ciente sobre a divergência de indicação constante na bula registrada na ANVISA.

O tratamento das úlceras do pé diabético depende, em grande parte, da causa subjacente, como isquemia, neuropatia ou uma combinação de ambas. Devido à complexidade do quadro clínico, é recomendado o tratamento desses pacientes por uma equipe especializada e multidisciplinar. Várias instituições não recomendam o uso de qualquer teste farmacológico, diagnóstico ou o uso de medicações *off-label* para o tratamento do pé diabético. No entanto, vários medicamentos são utilizados *off-label* no tratamento do pé diabético, os quais serão descritos a seguir.

Antibióticos

Não existem dados que suportam o tratamento com antibióticos em úlceras crônicas, mesmo com uma cultura positiva. A isquemia e as alterações leucocitárias levam a uma pobre resposta no tratamento da infecção em diabéticos e podem até piorar tal quadro rapidamente. Entretanto, os defeitos

funcionais dos neutrófilos em pacientes diabéticos tornam aconselhável a utilização de antibióticos bactericidas por um período prolongado e a isquemia determina o uso de doses elevadas¹⁹. A infecção da ferida deve ser tratada, as alterações circulatórias devem ser melhoradas e o processo de cicatrização deve ser promovido por medidas locais, como o desbridamento das feridas e os curativos.

Os dois tipos mais comuns de pé diabético são as feridas crônicas e o chamado “pé de Charcot”. O pé diabético é uma complicação devastadora, mas potencialmente evitável, tendo como resultado a nefasta estatística de que, a cada 30 segundos, um membro inferior é perdido devido à amputação relacionada ao diabetes em algum lugar do mundo²⁰.

Úlceras do pé diabético são frequentemente complicadas por infecção em virtude do aumento da carga bacteriana. A terapia antimicrobiana é um componente importante na gestão destas feridas; no entanto, para ser eficaz, a terapia deve fornecer concentração adequada do agente antimicrobiano. Assim, as concentrações de fármacos no espaço intersticial é um determinante importante da terapia bem sucedida. O sulfato de gentamicina tem provado ser ativo *in vitro* contra muitas cepas de patógenos gram-negativas e gram-positivas; porém, muitas vezes, é negligenciado como uma opção de tratamento em função dos riscos de toxicidade associados com o uso parenteral. A incorporação dos agentes antimicrobianos a um implante de colágeno permite limitar o risco, fornecendo uma dose controlada do fármaco no local de destino. Esta diminuição do risco, combinada com o fato de que o implante seja biocompatível e não requeira remoção, faz com que o implante de colágeno com antibiótico seja superior no tratamento *off-label* do pé diabético⁵.

Embora os antibióticos, tais como neomicina, polimixina, gentamicina e mupirocina, tenham sido utilizados topicamente *off-label*, não existem estudos de qualidade que favoreçam o uso destes antibióticos por via tópica em termos de cura das feridas ou da redução do número de amputações⁶.

Os antibióticos são frequentemente usados *off-label* e podem modificar as informações

microbiológicas de base obtidas posteriormente. Entretanto, o tratamento *off-label*, por um lado, é baseado no grau da lesão infectada e, por outro lado, baseia-se em dados epidemiológicos. Os antibióticos sistêmicos mais frequentemente utilizados *off-label* no tratamento do pé diabético são os aminoglicosídeos, a vancomicina, as quinolonas e a anfotericina B⁸.

Estudo recente para avaliar a segurança e o benefício do uso de uma esponja de colágeno com gentamicina tópica, no tratamento das infecções do pé diabético de gravidade moderada, demonstrou tal procedimento ser seguro e poder melhorar os resultados clínicos e microbiológicos quando combinado com o tratamento padrão⁷.

Curativos com tecidos biológicos

O pé diabético infectado pode complicar com a infecção do compartimento fascial, uma condição que requer drenagem cirúrgica. A amputação eletiva pode ser considerada para os doentes que têm úlceras recorrentes, perda irreversível da função ou lesões que requerem um tratamento hospitalar de longo prazo. Se o pé diabético infectado apresenta isquemia, requer-se revascularização. O resultado da revascularização está relacionado com a extensão da artéria comprometida. O desbridamento remove as colônias bacterianas, promove granulação tecidual e sua reepitelização, além de facilitar a coleta de amostras para análises microbiológicas. O uso da oxigenioterapia hiperbárica no tratamento de pé diabético infectado é controverso, porque os estudos nessa área são escassos e metodologicamente questionáveis. A mesma conclusão foi similar para a utilização de fatores de crescimento e de curativos biológicos⁹.

Vários estudos têm descrito o uso de tecidos biológicos, obtidos por bioengenharia, com queratinócitos cultivados e colocados sobre a superfície de uma estrutura povoada de fibroblastos sintetizados a partir de colágeno bovino, bem como a superposição de um polímero tridimensional da matriz de proteínas com células de fibroblastos diplóides humanos, cultivados a partir do prepúcio neonatal.

Também tem sido utilizado tecido dérmico acelular obtido a partir do tecido humano, em que o tecido vivo é removido e a matriz é deixada intacta para servir como meio para revascularização e transplante para o hospedeiro. Da mesma forma, curativos com xeno-enxertos de colágeno, em que uma matriz de colágeno extracelular derivada da submucosa de intestino delgado de porco é utilizada,

têm sido usados *off-label* no tratamento do pé diabético. Outros tipos de curativos com matriz de colágeno incluem curativos de colágeno com prata, colágeno com alginato, colágeno com inibidores de proteases, gel de colágeno, medula óssea impregnada com matriz de colágeno e curativo com membrana amniótica, sendo todos usados como tratamento *off-label*¹⁰.

Vasodilatadores e agentes hemorreológicos

A disfunção da microcirculação em pacientes diabéticos pode contribuir para as complicações secundárias em extremidade do membro inferior, tal como o pé diabético. A associação da disfunção das células endoteliais vasculares e das células do músculo liso vascular reduz a vasodilatação observada em pacientes diabéticos, sendo esta a principal causa para a dificuldade de cicatrização do pé diabético.

Os agentes vasodilatadores podem melhorar substancialmente o fluxo sanguíneo neuronal, com a correspondente melhora na velocidade da condução nervosa. Assim, a disfunção da microvascularização que ocorre em diabéticos, paralelamente com a disfunção neural, pode ser suficiente para justificar a gravidade das alterações estruturais, funcionais e clínicas observadas no pé diabético. Assim, o cilostazol, um inibidor da fosfodiesterase III, tem sido o fármaco de eleição para o tratamento *off-label* do pé diabético¹¹.

As propriedades reológicas sanguíneas desempenham um importante papel na regulação da resistência do fluxo sanguíneo e os dados evidenciam que, no diabetes, essas características estão prejudicadas. A redução da capacidade de deformação das hemácias, o aumento da agregabilidade, a vasoconstrição, o aumento da viscosidade sanguínea e a redução do fornecimento de oxigênio têm um efeito significativo na cicatrização dos ferimentos, como ocorre no pé diabético.

Alterações da reologia do sangue têm sido frequentemente relatadas em pacientes diabéticos e podem estar associadas com um risco aumentado do pé diabético. Neste contexto, tem-se sugerido uma abordagem hemorreológica com pentoxifilina em pacientes com pé diabético, a fim de melhorar a abordagem hemorreológica e para avaliar os efeitos, em longo prazo, deste tratamento sobre as outras variáveis clínicas e metabólicas. Estudos têm demonstrado que a pentoxifilina reduziu significativamente a viscosidade do sangue e do plasma, o fibrinogênio e a agregação de eritrócitos,

e facilitou a filtração dos eritrócitos. A melhoria do padrão hemorreológico foi obtida independentemente da variação no controle glicometabólico e das alterações de peso corporal. A pentoxifilina tem sido empregada com sucesso, em longo prazo, no tratamento de distúrbios hemorreológicos em pacientes diabéticos, sem efeitos sobre o padrão metabólico¹².

A pentoxifilina é definida como um agente hemorreológico que melhora a deformidade das hemácias e tem sido usada no tratamento da doença vascular periférica, por melhorar o fluxo distal. Tem sido relatado que a pentoxifilina é útil quando usada *off-label* em altas doses, durante longo período, em pé diabético¹³.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo apresentou uma revisão qualitativa e descritiva sobre o tratamento *off-label* do pé diabético.

O sistema atual permite que as drogas que são seguras e eficazes para uma indicação sejam usadas para quaisquer outras indicações sem salvaguardas adequadas. No entanto, a prescrição *off-label* não deve se converter em estudos experimentais ou de investigação, mas, em várias ocasiões, essas alternativas têm provado ser essenciais para o sucesso do tratamento de algumas doenças muito graves. Assim, o uso de drogas *off-label* é apenas um aspecto da questão mais ampla sobre como equilibrar os benefícios, os malefícios e os custos das intervenções médicas, quando os avanços tecnológicos são rápidos, a evidência é imperfeita e os recursos são finitos.

Portanto, o uso de medicamentos *off-label* em pacientes com pé diabético é uma alternativa para o tratamento dessa complicação diabética e seu uso tem demonstrado uma melhora nos sinais e sintomas, enquanto medicamentos específicos ainda não foram liberados para uso *on-label*.

REFERÊNCIAS

- Emmerich J, Dumarcet N, Lorence A. France's new framework for regulating off-label drug use. *N Engl J Med*. 2012;367(14):1279-81. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMp1208347>. PMID:23034018
- Stafford RS. Regulating off-label drug use—rethinking the role of the FDA. *N Engl J Med*. 2008;358(14):1427-9. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMp0802107>. PMID:18385495
- Gazarian M, Kelly M, McPhee JR, Graudins LV, Ward RL, Campbell TJ. Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness. *Med J Aust*. 2006;185(10):544-8. PMID:17115966
- Wittich CM, Burkle CM, Lanier WL. Ten common questions (and their answers) about off-label drug use. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(10):982-90. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.04.017>. PMID:22877654
- Griffis CD, Metcalfe S, Bowling FL, Boulton AJ, Armstrong DG. The use of gentamycin-impregnated foam in the management of diabetic foot infections: a promising delivery system? *Expert Opin Drug Deliv*. 2009;6(6):639-42. <http://dx.doi.org/10.1517/17425240902997919>. PMID:19519289
- Nelson EA, O'Meara S, Golder S, Dalton J, Craig D, Iglesias C, and the DASIDU Steering Group. Systematic review of antimicrobial treatments for diabetic foot ulcers. *Diabet Med*. 2006;23(4):348-59. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01785.x>. PMID:16620262
- Lipsky BA, Kuss M, Edmonds M, Reyzelman A, Sigal F. Topical application of a gentamicin-collagen sponge combined with systemic antibiotic therapy for the treatment of diabetic foot infections of moderate severity: a randomized, controlled, multicenter clinical trial. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2012;102(3):223-32. <http://dx.doi.org/10.7547/1020223>. PMID:22659765
- Cavanagh PR, Lipsky BA, Bradbury AW, Botek G. Treatment for diabetic foot ulcers. *Lancet*. 2005;366(9498):1725-35. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67699-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67699-4). PMID:16291067
- Lo Pardo D, Pezzuti G, Selleri C, Pepe S, Esposito S. [Adjuvant treatment of diabetic foot]. *Infez Med*. 2012;20(Suppl 1):35-41. PMID:22982696.
- Holmes C, Wrobel JS, Maceachern MP, Boles BR. Collagen-based wound dressings for the treatment of diabetes-related foot ulcers: a systematic review. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2013;6:17-29. <http://dx.doi.org/10.2147/DMSO.S36024>. PMID:23357897
- Papanas N, Maltezos E. Cilostazol in diabetic neuropathy: premature farewell or new beginning? *Angiology*. 2011;62(8):605-8. <http://dx.doi.org/10.1177/0003319711402664>. PMID:21511679
- Solerte SB, Fioravanti M, Cerutti N, et al. Retrospective analysis of long-term hemorheologic effects of pentoxifylline in diabetic patients with angiopathic complications. *Acta Diabetol*. 1997;34(2):67-74. <http://dx.doi.org/10.1007/s005920050069>. PMID:9325467
- Cicco G, Giorgino F, Cicco S. Wound healing in diabetes: hemorheological and microcirculatory aspects. *Adv Exp Med Biol*. 2011;701:263-9. http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4419-7756-4_35. PMID:21445796
- Baldwin DS, Kosky N. Off-label prescribing in psychiatric practice. *Adv Psychiatr Treat*. 2007;13(6):414-22. <http://dx.doi.org/10.1192/apt.bp.107.004184>.
- Lowe-Ponsford FL, Baldwin DS. Off-label prescribing by psychiatrists. *Psychiatr Bull*. 2000;24(11):415-7. <http://dx.doi.org/10.1192/pb.24.11.415>.
- Gazarian M, Kelly M, McPhee JR, Graudins LV, Ward RL, Campbell TJ. Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness. *Med J Aust*. 2006;185(10):544-8. PMID:17115966.
- Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. *Arch Intern Med*. 2006;166(9):1021-6. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.166.9.1021>. PMID:16682577
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução RDC nº 47, de 08 de setembro de 2009. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, 09 set. 2009. Seção 1. p. 31. [citado 2014 fev. 2014]. http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/bulas/rdc_47.pdf

19. Blanes JI, Representatives of Spanish Society of Surgeons (ACS), Representatives of Spanish Society of Angiology and Vascular Surgery (SEACV), Representatives of Spanish Society of Emergency Medicine (SEMES), Spanish Internal Medicine Society (SEMI), Representatives of Spanish Society of Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC), Representatives of Spanish Society of Chemotherapy (SEQ). Consensus document on treatment of infections in diabetic foot. *Rev Esp Quimioter*. 2011;24(4):233-62. PMID:22173195.
20. Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet*. 2005;366(9498):1719-24. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67698-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67698-2). PMID:16291066

Correspondência

Luís Jesuíno de Oliveira Andrade
Rua Nações Unidas, 511 – Centro
CEP 45600-670 – Itabuna (BA), Brasil
Fone: +55 (73) 3212-1511
E-mail: luis_jesuino@yahoo.com.br

Informações sobre os autores

LJOA é Mestre e Doutor em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia; Professor Adjunto da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual de Santa Cruz. Médico Endocrinologista da Santa Casa de Itabuna.

LSF é Médica pela Faculdade de Tecnologia e Ciências. PRSM é Mestre e Doutor em Patologia Humana pela UFBA-FIOCRUZ; Doutorado Sanduíche pela Case Western Reserve University, Ohio, EUA. Professor Adjunto da Universidade Estadual de Santa Cruz.

MA é Mestre em Técnicas Operatórias e Cirurgia Experimental pela Universidade Federal de São Paulo; Doutor em Medicina (Cirurgia Cardiovascular) pela Universidade Federal de São Paulo; Professor Assistente da Universidade Estadual de Santa Cruz. Médico Angiologista da Santa Casa de Itabuna.

Contribuições dos autores

Concepção e desenho do estudo: LJOA
Análise e interpretação dos dados: LJOA
Coleta de dados: LJOA, LSF, PRSM
Redação do artigo: LJOA, LSF, PRSM, MA
Revisão crítica do texto: LJOA, LSF, PRSM, MA
Aprovação final do artigo*: LJOA, LSF, PRSM, MA
Análise estatística: LJOA, PRSM
Responsabilidade geral do estudo: LJOA
Informações sobre financiamento: Não houve.

*Todos os autores leram e aprovaram a versão final submetida ao J Vasc Bras.