
Development of Pressure Injuries in Individuals admitted to the ICU: Integrative Review

Desenvolvimento de Lesão por Pressão em Indivíduos Internados em UTI: Revisão Integrativa

Received: 12-07-2024 | Accepted: 15-08-2024 | Published: 18-08-2024

Lidiana Batista Teixeira Dutra Silveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6373-9353>

Doutoranda- PPGENF-Universidade Federal de Santa Maria (UFSM)
Santa Maria – Rio Grande do Sul, Brasil
lidiana.silveira@ufsm.br

Aline Costa Lopes

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0595-5225>

Doutoranda- PPGENF -Universidade Federal de Santa Maria (UFSM)
Santa Maria – Rio Grande do Sul, Brasil
enfermeiraalinecosta@hotmail.com

Thaís Dresch Eberhardt

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0138-2066>

Instituto de Ensino Superior, UPF
Universidade Passo Fundo, Brasil
E-mail: thaisde@upf.br

Bruna Rossarola Pozzebon

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-5734-5355>

Enfermeira-Universidade Federal de Santa Maria (UFSM)
Santa Maria – Rio Grande do Sul, Brasil
brunarpozzebon@gmail.com

Simone Kroll Rabelo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1170-7506>

Universidade Federal de Santa Maria (UFSM)
Santa Maria – Rio Grande do Sul, Brasil
simonekrabelo@gmail.com

Paulo Jorge Pereira Alves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-3316>

Universidade Católica Portuguesa
pjalves@ucp.pt

Rhea Silvia de Avila Soares

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8726-2377>

Universidade Federal de Santa Maria (UFSM)
Santa Maria – Rio Grande do Sul, Brasil
rheasilviasoares@yahoo.com.br

Suzinara Beatriz Soares de Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2162-8601>

Docente -PPGENF- Universidade Federal de Santa Maria (UFSM)
E-mail: suzinara.lima@ufsm.br

ABSTRACT

The study aimed to identify risk factors for the development of pressure injuries (PI) in adult patients admitted to intensive care units (ICU), including those with Covid-19. Using an integrative literature review, 11 quantitative articles were analyzed that addressed advanced age, comorbidities, length of stay in the ICU, immobility, use of medical devices, nutritional and hydration status, and hemodynamic variables as significant risk factors. The results highlight the need for effective preventive strategies to reduce the incidence of PIs and improve ICU care. Risk scales and integrated care protocols are essential for clinical practice.

Keywords: Pressure injury; Intensive care unit; Risk factors; adult.

RESUMO

O estudo teve como objetivo identificar os fatores de risco para o desenvolvimento de lesões por pressão (LP) em pacientes adultos internados em unidades de terapia intensiva (UTI), incluindo aqueles com Covid-19. Utilizando uma revisão integrativa da literatura, foram analisados 11 artigos quantitativos que abordaram idade avançada, comorbidades, tempo de permanência na UTI, imobilidade, uso de dispositivos médicos, estado nutricional e hidratativo, e variáveis hemodinâmicas como fatores de risco significativos. Os resultados destacam a necessidade de estratégias preventivas eficazes para reduzir a incidência de LPs e melhorar os cuidados em UTIs. Escalas de risco e protocolos de cuidados integrados são essenciais para a prática clínica.

Palavras-chave: Lesão por pressão; Unidade de terapia intensiva; Fatores de risco; adulto.

INTRODUÇÃO

Diante das mudanças sociais, epidemiológicas e organizacionais, a assistência de enfermagem também passa por alterações em seu percurso. A pandemia de Covid-19 impulsionou importantes transformações na saúde, sobretudo relacionadas aos pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTI). Visto que, com a gravidade da doença, muitos destes indivíduos necessitam de uma assistência especializada e cuidados intensivos (Ramalho, 2020).

A pandemia da Covid-19 exigiu uma resposta rápida e eficiente dos profissionais de enfermagem, impondo a necessidade de adaptar cenários de atendimento, elaborar estratégias eficazes de abordagem e reestruturar serviços de saúde, tanto em hospitais como na comunidade em um curto período (Barros *et al.*, 2020).

Nesse cenário, uma das implicações que ocorre, é o surgimento das lesões por pressão (LP), implicação essa que já ocorria antes da pandemia, mas que associada à gravidade da doença e à exposição aos fatores de risco, tornou-se mais propícia. Um exemplo disso é a posição prona, pois, sabe-se de sua efetividade na melhora no quadro de insuficiência respiratória, entretanto essa posição pode estar relacionada a maior possibilidade de ocasionar LP, visto a reduzida amplitude de alternância de decúbito durante a posição prona. (Oliveira, 2017).

A posição prona tem sido uma estratégia de destaque no enfrentamento à covid, tendo em vista que tem demonstrado resultados positivos, inclusive com redução de mortalidade. Entretanto a LPP aparece como uma das complicações de maior incidência do posicionamento prona, ficando atrás apenas da extubação acidental. As proeminências ósseas afetadas incluem regiões frontal e orbicular, mento, úmero, tórax, pelve e joelhos (Araujo *et al.*, 2021).

Diante desse contexto, foi realizada uma revisão integrativa da literatura com o objetivo de identificar as evidências científicas acerca dos fatores de risco para o desenvolvimento de lesões por pressão em pacientes adultos com Covid-19 e sem Covid-19 internados em UTI.

1. METODOLOGIA

Esse estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura que tem por finalidade reunir e sintetizar resultados de pesquisas sobre um determinado tema ou questão,

contribuindo assim para o aprofundamento do conhecimento sobre o tema a ser investigado (Whitemore, 2005).

Para isso, esse estudo foi definido em cinco etapas que serão elencadas a seguir: Identificação do problema, busca da literatura, avaliação dos dados, análise dos dados, Quantidade de estudos selecionados.

A primeira etapa do estudo consistiu na elaboração da pergunta de revisão foi realizada com base na estratégia PICO (*Population, Intervention, Comparison, Outcome*). Dessa forma foi elaborado a seguinte questão de pesquisa: Em pacientes adultos internados em UTI (P) quais os fatores de risco (I) para o desenvolvimento de lesões por pressão (O)?”.

A Segunda etapa que compõe os termos utilizados para busca dos estudos que foram extraídos dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Headings* (MeSH), a partir da pergunta de revisão. A busca dos estudos foi realizada através das bases de dados como Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), *Public Medicine* (PubMed), *Scopus*, *Web of Science*, *Cochrane Library*. A busca de guidelines/diretrizes (literatura cinzenta) foi realizada por meio do Google acadêmico. Tanto a busca quanto a seleção das produções foram feitas por dois revisores de forma independente.

Na Terceira etapa realizou-se a avaliação dos dados que incluiu ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e guidelines/diretrizes com o intuito de responder à pergunta de pesquisa, publicados em português, inglês ou espanhol. Para acessar o texto completo, foram utilizados os recursos da própria base de dados e pesquisa no Google. As produções encontradas em mais de uma base de dados ou estratégia de busca, foram analisadas somente uma vez.

Seguindo a ordem, a quarta etapa da análise dos dados foi adotado uma abordagem seletiva para extração de dados. Os dados foram organizados de forma esquemática para a organização das informações: incluindo o ano da publicação, autor, objetivo do estudo e tipo de estudo, foi avaliado de acordo com Melnyk e Fineout-Overholt (Melnyk, 2011; Polit, 2019).

Os critérios de inclusão adotados foram: pesquisas realizadas em unidade de terapia intensiva adulto; artigos que abordam os fatores de risco para LP; artigos que respondam a pergunta de revisão; disponíveis na íntegra; em língua portuguesa, espanhola ou inglesa publicados a partir do ano de 2000. Foram excluídos: trabalhos de monografia, artigos de revisão de literatura narrativa, integrativa e bibliométrica ou revisão teórica.

Os descritores utilizados envolve termos na língua inglesa cadastrados no MeSH (*Medical Subject Headings*): *Pressure Ulcer, Intensive Care Units; Risk Factors, Adult*. E descritores da língua portuguesa cadastrados no Decs (Descritores em Ciências da Saúde): lesão por pressão, unidade de terapia intensiva, fatores de risco, adulto.

Na quinta e última etapa, foi realizada a seleção e a quantificação dos estudos que atendiam aos critérios de inclusão. Os estudos foram revisados minuciosamente para garantir que todos os critérios fossem atendidos e que os dados extraídos fossem relevantes para a pergunta de pesquisa. Essa etapa incluiu a leitura completa dos artigos selecionados e a exclusão daqueles que não se adequavam plenamente aos objetivos da revisão.

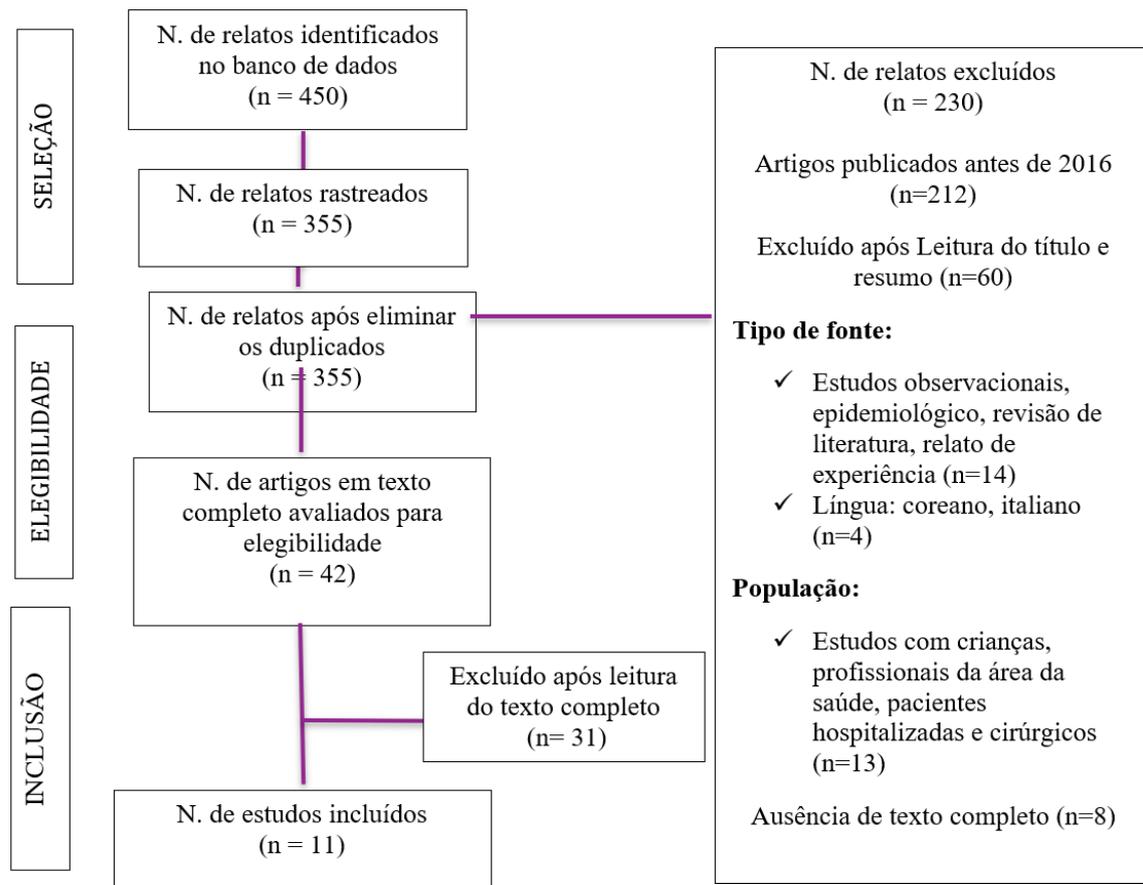
A análise dos dados extraídos dos estudos selecionados permitiu a identificação dos principais fatores de risco associados ao desenvolvimento de lesões por pressão, bem como a avaliação das intervenções mais eficazes para prevenir essas lesões em ambientes de UTI. Essa revisão integrativa oferece uma base sólida para a prática clínica e a formulação de diretrizes para o manejo de lesões por pressão, contribuindo para a melhoria da qualidade do cuidado prestado aos pacientes em unidades de terapia intensiva.

2. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O processo da seleção dos estudos seguiu o método PRISMA. Inicialmente foram identificados 154 estudos na BVS, PubMed: 85, Scopus: 176, Web of Science: 20 e Cochrane library: 15 totalizando 450 artigos. No entanto, após a aplicação dos critérios de exclusão, apenas 11 artigos foram incluídos para análise desta revisão. As publicações iniciaram a partir do ano de 2016. Todos os estudos (100%) eram de abordagem quantitativa.

A seguir serão apresentados um fluxograma do método PRISMA que conterá a identificação, seleção e inclusão dos estudos. Logo em seguida, será apresentado uma tabela com os estudos selecionados.

FIGURA 1: Fluxograma elaborado com base nas recomendações PRISMA:



Fonte: Autores, 2024.

Os estudos selecionados para compor essa revisão serão elencados na tabela 1 a seguir: incluindo autor/ano, tipo de estudo, objetivo do estudo.

| AUTOR/ ANO | TIPO DE ESTUDO | OBJETIVO DO ESTUDO |
|--------------------------------------|---|--|
| Cox <i>et al.</i> , 2017 | Estudo com desenho descritivo retrospectivo | Identificar fatores que predizem o desenvolvimento de lesão por pressão em pacientes de cuidados intensivos |
| Wang, 2020 | Estudo de coorte retrospectivo longitudinal | Determinar a incidência e os fatores de risco associados ao desenvolvimento de LPs relacionadas com o uso de colar cervical |
| Cox, Jill, 2015 | Estudo descritivo retrospectivo | Descrever os fatores de risco associados com IP desenvolvimento em uma amostra de unidade de terapia intensiva médico cirúrgica pacientes e determinar se esses fatores de risco foram congruentes com os fatores de risco propostos no trabalho do Painel Consultivo Nacional de Úlcera por Pressão sobre IPs inevitáveis |
| El-Marsi <i>et al.</i> , 2018 | Revisão retrospectiva de registros médicos | Identificar os fatores associados à lesão por pressão em unidade de cuidados intensivos médico cirúrgico. |
| Mendonça <i>et al.</i> , 2018 | Estudo quantitativo transversal | Descrever a frequência e os fatores de risco para o desenvolvimento de lesões por pressão em clientes de Centros de Terapia Intensiva. |
| González-Méndez <i>et al.</i> , 2018 | Estudo de coorte prospectivo | Determinar a taxa de incidência e fatores de risco de úlceras de pressão (UPs) em pacientes em terapia intensiva. |
| Lima Serrano <i>et al.</i> , 2017 | Revisão sistemática | Identificar os fatores de risco relacionados ao aparecimento de úlceras por pressão em pacientes críticos |
| Borghardt, Andressa, 2016 | Coorte prospectiva | Identificar a incidência e descrever os fatores associados à úlcera por pressão em pacientes críticos |
| Tayyib <i>et al.</i> , 2016 | Estudo de coorte prospectivo | Identificar a incidência e o risco de úlcera por pressão (UP) fatores que estão associados ao desenvolvimento de UP em pacientes em duas unidades de cuidados intensivos de adultos (UTI) |
| Smit <i>et al.</i> , 2016 | Revisão retrospectiva do gráfico | Identificar os fatores associados ao desenvolvimento de úlcera por pressão em uma unidade de terapia intensiva médica |

| | | |
|----------------|---|--|
| Becker D, 2017 | Estudo prospectivo multicêntrico de coorte epidemiológica | Avaliar a incidência e os fatores de risco de úlcera por pressão (UP) em pacientes adultos internados em unidades de Terapia intensiva (UTI), bem como o desfecho (incluindo mortalidade na UTI e hospitalar) desses pacientes |
|----------------|---|--|

FONTE: Autores, 2024.

Os estudos analisados durante a pesquisa evidenciaram que o desenvolvimento LPs em indivíduos internados em UTI é uma preocupação significativa devido à combinação de fatores de risco inerentes à condição crítica dos pacientes e ao ambiente de cuidados intensivos.

A idade avançada é um fator de risco crítico para o desenvolvimento de LPs. Pacientes com 60 anos ou mais são particularmente vulneráveis devido à pele mais fina e menor capacidade de regeneração celular. O estudo de de Cox, Jill (2017) e Wang (2020) destacam que a idade avançada, especialmente acima de 65 anos, aumenta significativamente o risco de LPs.

Além da idade, condições clínicas e comorbidades também desempenham um papel importante. Pacientes com doenças hepáticas crônicas, como mencionado por Mendonça *et al.*, (2019), ou com histórico de doenças cardiovasculares e renais, como destacado por Tayyib *et al.*, (2016), estão em maior risco de desenvolver LPs. A presença de diabetes e um baixo índice de massa corporal também são fatores que contribuem para esse risco aumentado.

O tempo de permanência na UTI é outro fator determinante. Quanto maior o período de internação, maior a probabilidade de desenvolvimento de LPs. Estudos de Lima Serrano *et al.*, (2017) e González- Méndez *et al.*, (2018) demonstram que a permanência prolongada na UTI está diretamente associada a um risco aumentado de LPs, ressaltando a necessidade de estratégias de prevenção eficazes desde o início da internação.

A imobilidade e a sedação prolongada são fatores críticos na etiologia das LPs. Pacientes que permanecem imobilizados por longos períodos ou que são submetidos a sedação intensa têm sua capacidade de reposicionamento limitada, o que aumenta o risco de desenvolvimento de LPs. Cox, Jill (2015) e El-Marsi *et al.*, (2018) sublinham a importância de mobilizações frequentes e adequadas para esses pacientes.

O uso de dispositivos médicos, como ventilação mecânica e sistemas de manejo fecal, também contribui para o risco de LPs. Tendo em vista que pacientes que utilizam cateteres e sistemas de manejo fecal têm maior probabilidade de desenvolver LPs, devido ao aumento do atrito e da pressão nas áreas onde esses dispositivos são aplicados (Smit *et al.*, 2016).

O estado nutricional e hidratativo dos pacientes é um fator crucial. A desnutrição e a desidratação aumentam significativamente o risco de LPs. O estudo de Smit *et al.*, (2016) destacou que baixos níveis de albumina sérica e edema cutâneo são indicadores importantes de risco para o desenvolvimento dessas lesões.

As variáveis hemodinâmicas, como episódios hipotensivos e o uso de vasopressores, também são fatores importantes. A administração de vasopressores, como norepinefrina, e a presença de episódios hipotensivos foram associados a um aumento significativo no risco de LPs, conforme observado por El-Marsi *et al.*, (2018) e Smit, Inge (2016). A manutenção de uma pressão arterial média adequada é essencial para a prevenção dessas lesões.

As escalas de risco, como as escalas de Braden e Norton, são ferramentas fundamentais para a avaliação do risco de LPs. Pontuações mais baixas nessas escalas indicam um risco maior de desenvolvimento de LPs. Becker D (2017) evidenciou a importância dessas escalas na identificação precoce dos pacientes de alto risco e na implementação de intervenções preventivas adequadas.

Por fim, a prevenção de LPs em UTIs requer uma abordagem multifacetada, incluindo a avaliação regular do risco, o monitoramento contínuo da nutrição e hidratação, o gerenciamento cuidadoso da imobilidade e sedação, e a implementação de protocolos de cuidados integrados. A adoção de estratégias preventivas eficazes pode reduzir a incidência de LPs e melhorar os resultados para os pacientes críticos, conforme evidenciado pelos múltiplos estudos analisados nesta revisão integrativa.

CONCLUSÃO

O presente estudo abordou os fatores de risco para o desenvolvimento de lesões por pressão (LP) em pacientes adultos internados em UTI, com foco específico em pacientes com e sem Covid-19. A revisão incluiu estudos que evidenciaram a combinação

de fatores de risco inerentes à condição crítica dos pacientes e ao ambiente de cuidados intensivos.

Os resultados revelaram que a idade avançada é um fator de risco crítico, especialmente em pacientes com 60 anos ou mais, devido à pele mais fina e menor capacidade de regeneração celular. Condições clínicas e comorbidades, como doenças hepáticas crônicas, cardiovasculares, renais, diabetes e baixo índice de massa corporal, também desempenham um papel importante no aumento do risco de LPs.

O tempo de permanência na UTI mostrou-se diretamente associado a um risco aumentado de desenvolvimento de LPs, destacando a necessidade de estratégias de prevenção eficazes desde o início da internação. A imobilidade e a sedação prolongada foram identificadas como fatores críticos, uma vez que limitam a capacidade de reposicionamento dos pacientes, aumentando a probabilidade de LPs.

O uso de dispositivos médicos, como ventilação mecânica e sistemas de manejo fecal, contribui para o risco de LPs devido ao aumento do atrito e da pressão nas áreas onde esses dispositivos são aplicados. O estado nutricional e hidratativo dos pacientes também foi um fator significativo, com a desnutrição e a desidratação aumentando consideravelmente o risco de LPs. Variáveis hemodinâmicas, como episódios hipotensivos e o uso de vasopressores, foram associados a um aumento significativo no risco de LPs, reforçando a importância da manutenção de uma pressão arterial média adequada para a prevenção dessas lesões.

Escalas de risco, como as escalas de Braden e Norton, são ferramentas fundamentais para a avaliação do risco de LPs, com pontuações mais baixas indicando um risco maior. A prevenção de LPs em UTIs requer uma abordagem multifacetada, incluindo a avaliação regular do risco, o monitoramento contínuo da nutrição e hidratação, o gerenciamento cuidadoso da imobilidade e sedação, e a implementação de protocolos de cuidados integrados.

Portanto, é notório que a adoção de estratégias preventivas eficazes pode reduzir a incidência de LPs e melhorar os resultados para os pacientes críticos, conforme evidenciado pelos múltiplos estudos analisados nesta revisão integrativa. Esta revisão oferece uma base sólida para a prática clínica e a formulação de diretrizes para o manejo de lesões por pressão, contribuindo para a melhoria da qualidade do cuidado prestado aos pacientes em unidades de terapia intensiva.

REFERENCIAS

ARAÚJO, Marília Souto de *et al.* Posição prona como ferramenta emergente na assistência ao paciente acometido por COVID-19: scoping review. **Rev. Latino-Am. Enfermagem.** 2021. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rlae/article/view/185088>. Acesso em: 12 jan. 2022.

BARAKAT-JOHNSON, Michelle *et al.* Medical device-related pressure injuries: An exploratory descriptive study in an acute tertiary hospital in Australia. *J Tissue Viability.* v. 26, n. 4, p. 246-253, nov. 2017. doi: 10.1016/j.jtv.2017.09.008.

BARROS, Alba Lúcia Bottura Leite de *et al.* Brazilian Nursing Process Research Network contributions for assistance in the COVID-19. *Rev. Bras. Enferm.* v. 73 (suppl 2), 2020. doi: 10.1590/0034-7167-2020-0798.

BECKER, Dalmiro *et al.* Pressure ulcers in ICU patients: Incidence and clinical and epidemiological features: A multicenter study in southern Brazil. **Intensive Crit Care Nurs.** v. 42, p. 55-61, Oct. 2017.

COX, Jill. Pressure Injury Risk Factors in Adult Critical Care Patients: A Review of the Literature. *Ostomy Wound Manage.* v.63, n.11, p.30-43, 2017.

COX, Jill; ROCHE, Sharon. Vasopressors and development of pressure ulcers in adult critical care patients. **Am J Crit Care.** v. 24, n. 6, p. 501-10, Nov. 2015. doi: 10.4037/ajcc2015123.

EL-MARSI, Jihad *et al.* Predictors of Pressure Injuries in a Critical Care Unit in Lebanon: Prevalence, Characteristics, and Associated Factors. **J Wound Ostomy Continence Nurs.** v.45, n. 2, p. 131-136, Mar-Apr 2018. doi: 10.1097/WON.0000000000000415.

GONZÁLEZ-MÉNDEZ, María Isabel *et al.* Incidence and risk factors associated with the development of pressure ulcers in an intensive care unit. **J Clin Nurs.** v. 27, n. 5-6, p. 1028-37, 2018. doi:10.1111/jocn.14091.

LIMA SERRANO, M, *et al.* Factores de riesgo asociados al desarrollo de úlceras por presión en unidades de cuidados intensivos de adultos: revisión sistemática. **Medicina Intensiva,** 41(6), 339-346. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0210569116301887>. Acesso em: 12 jan. 2022.

MELNYK, B.M, *et al.* Making the case for evidence-based practice and cultivating a spirit of inquiry. In: Melnyk BM, Fineout-Overholt. **Evidence-based practice in nursing & healthcare.** A guide to best practice. Philadelphia: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins; 2011.p.3-24.

MENDONÇA, Paula Knoch *et al.* Ocorrência e fatores de risco para lesões por pressão em centros de terapia intensiva. **Rev enferm UFPE on line,** Recife. v. 12, n. 2, p. 303-11, fev. 2018. Disponível em: file:///tmp/mozilla_simus0/23251-104835-1-PB.pdf. Acesso em: março de 2021.

OLIVEIRA, Vanessa Martins. *et al.* Checklist da prona segura: construção e implementação de uma ferramenta para realização da manobra de prona. **Revista**

Brasileira de Terapia Intensiva, 2017, 29(2):131-141. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/170821>. Acesso em: 12 jan. 2022.

POLIT, Denise F; BECK, Cheryl Tatano. Revisão técnica: Karin Viegas, Priscila Schmidt Lora, Sandra Maria Cezar Leal; Tradução: Maria da Graça Figueiró da Silva Toledo. Fundamentos de pesquisa em enfermagem: avaliação de evidências para a prática da enfermagem [**recurso eletrônico**]. – 9. ed. – Porto Alegre: Artmed, 2019.

RAMALHO, A.O, *et al.* Reflexões sobre as recomendações para prevenção de lesões por pressão durante a pandemia de covid-19. **ESTIMA, Braz. J. Enterostomal Ther.**, 2020, 18: e2520.

SMIT, Inge, *et al.* What Factors Are Associated With the Development of Pressure Ulcers in a Medical Intensive Care Unit? *Dimensions of critical care nursing*. v. 35, n. 1, p. 37-41, 2016. Disponível em: https://journals.lww.com/dccjournal/Abstract/2016/01000/What_Factors_Are_Associated_With_the_Development.9.aspx. Acesso em: 12 jan. 2022.

TAYYIB, Nahla, *et al.* Saudi Arabian adult intensive care unit pressure ulcer incidence and risk factors: a prospective cohort study. *Int Wound J*. 2016 Oct;13(5):912-9. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/iwj.12406>. Acesso em: 15 jan. 2021.

WANG, Dawei, *et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Jama*. 2020;323(11):1061-9. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2761044>. Acesso em: 12 jan. 2022.

WHITEMORE, Robin; KNALF, Kathleen. The integrative review: updated methodology. *J Adv Nurs*, 2005 Dec;52(5):546-53. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16268861/>. Acesso em: janeiro de 2021.