

ANÁLISE DAS COMORBIDADES ASSOCIADAS À FIBROMIALGIA: UMA REVISÃO BIBLIOMÉTRICA

Géssika Melo[□], Marcela Madruga², & Nelson Torro¹

¹Departamento de Psicologia – Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa – Brasil, gessika.fisio@gmail.com, nelsontorro@yahoo.com.br

²Departamento de Fisioterapia – Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa – Brasil, holmesmarcela@hotmail.com

RESUMO: A fibromialgia é uma condição em que há dor crônica generalizada, na qual é comum a presença de comorbidades, aumentando o sofrimento e a piora da qualidade de vida. Assim, necessita-se compreender suas comorbidades para facilitar seu diagnóstico e tratamento adequados. Objetivou-se realizar uma análise bibliométrica das produções científicas sobre comorbidades associadas à fibromialgia. Realizou-se busca nas bases de dados da PUBMED, LILACS e SciELO, com as palavras-chave “Fibromyalgia” AND “Comorbidity”. Incluíram-se estudos relevantes e relacionados ao tema, publicados em inglês, espanhol e português, estudos de caso e série de casos, caso-controle, coorte, estudos pilotos e ensaios clínicos disponibilizados na íntegra, entre 2008 e 2018. Excluíram-se os artigos duplicados nas bases de dados, os que se referiam a outras patologias como doença de base e os relacionados a modelos animais. Observou-se que as comorbidades da fibromialgia mais estudadas nos últimos 10 anos foram as doenças psiquiátricas, como ansiedade, depressão e transtorno bipolar, seguidas pelo distúrbio do sono. Os Estados Unidos lideraram em número de pesquisas sobre comorbidades da fibromialgia. A maioria dos estudos recebeu financiamento e o auge das publicações ocorreu em 2013 e 2016. A maioria das pesquisas correspondeu aos estudos de caso-controle e o periódico que mais publicou sobre essa temática foi a *Clinical and Experimental Rheumatology*. O Brasil ainda possui poucas publicações nessa área, o que impossibilitou uma análise comparativa em relação ao panorama internacional. Desperta-se, assim, a necessidade de maiores incentivos a estudos nacionais sobre as comorbidades presentes na população brasileira com fibromialgia.

Palavras-Chave: Fibromialgia, comorbidade, bibliometria

ANALYSIS OF COMORBIDITIES ASSOCIATED WITH FIBROMYALGIA: A BIBLIOMETRIC REVIEW

ABSTRACT: Fibromyalgia is a condition in which there is widespread chronic pain, in which the presence of comorbidities is common, increasing suffering and worsening quality of life. Thus, it is necessary to understand its comorbidities to facilitate its proper diagnosis and treatment. The objective was to carry out a bibliometric analysis of

□ Universidade Federal da Paraíba - Campus I - Cidade Universitária, João Pessoa - PB, 58033-455. email: gessika.fisio@gmail.com

scientific productions on comorbidities associated with fibromyalgia. A search was conducted in the databases of PUBMED, LILACS and SciELO, with the keywords “Fibromyalgia” AND “Comorbidity”. Relevant and related studies published in English, Spanish and Portuguese, case studies and case series, case-control, cohort, pilot studies and clinical trials made available in full, between 2008 and 2018 were included. Duplicate articles in the databases, those referring to other pathologies such as underlying disease and those related to animal models were excluded. We found that the most studied comorbidities of fibromyalgia in the last 10 years were psychiatric disorders, such as anxiety, depression and bipolar disorder, followed by sleep disorders. The United States has led in number of studies on fibromyalgia comorbidities. Most of the studies received funding and the peak of publications occurred in 2013 and 2016. Most of the research corresponded to case-control studies and the journal that most published on this subject was *Clinical and Experimental Rheumatology*. Brazil still has few publications in this area, which prevented a comparative analysis in relation to the international panorama. Thus, there is a need for greater incentives for national studies on the comorbidities present in the Brazilian population with fibromyalgia.

Keywords: Fibromyalgia, comorbidity, bibliometrics

Recebido em 05 de Abril de 2019/ Aceite em 11 de Maio de 2020

A fibromialgia (FM) é considerada uma doença relacionada primordialmente ao sistema nervoso central (Goldenberg, Bradley, Arnold, Glass, & Clauw, 2008), cuja principal característica é a dor crônica difusa (Bellato et al., 2012; Helfenstein, Goldenfum, & Siena, 2012). Atualmente, a literatura aponta que a prevalência da FM na população em geral está entre 0,2 e 6,6% (Marques, Espírito Santo, Berssaneti, Matsutani, & Yuan, 2016).

O diagnóstico se baseia em critérios exclusivamente clínicos, podendo ser solicitados eventuais exames complementares apenas para diagnóstico diferencial (Heymann et al., 2010). Dessa forma, a FM pode ser confundida com diversas outras doenças que culminam quadros de dor difusa e fadiga crônica, como, por exemplo, o hipotireoidismo (Helfenstein, Goldenfum, & Siena, 2012). Faz-se necessária, portanto, uma investigação minuciosa acerca de todo o quadro clínico para se excluírem outras condições clínicas semelhantes.

A associação de comorbidades é frequente, aumentando o sofrimento e a piora da qualidade de vida destes indivíduos. Pode haver presença de sintomas psiquiátricos, fadiga crônica, síndrome do intestino irritável, rigidez matinal, parestesias, enxaqueca, problemas de concentração e distúrbios do sono (Heymann, et al., 2010). Tais fatores refletem na diminuição da qualidade de vida e das atividades instrumentais e básicas da vida diária. Segundo Martins, Polvero, Rocha, Foss, e Santos (2012), o sofrimento vivenciado leva ao afastamento do trabalho e, conseqüentemente, da vida social, aumentando, assim, a severidade da doença.

Ainda faltam tratamentos medicamentosos que sejam significativamente resolutivos para FM. Entretanto, o tratamento das comorbidades, tem ajudado na recuperação desses indivíduos (Brasil, 2011). Em geral, pessoas com FM possuem um bom prognóstico, mas consomem altos recursos financeiros em tratamento e em investigação diagnóstica (Helfenstein, Goldenfum, & Siena, 2012), refletindo em um problema de saúde pública. Diante disso, e dada a prevalência da FM na população geral, associada à dificuldade diagnóstica desta condição clínica, tem-se a necessidade emergente de explicitar o panorama geral das pesquisas científicas acerca das comorbidades relacionadas à FM, a fim de facilitar o diagnóstico e o tratamento da FM, refletindo em redução de custos.

Portanto, pretende-se responder a seguinte pergunta: Qual o perfil das produções científicas acerca das comorbidades associadas à FM? Dessa forma, este estudo tem como objetivo realizar

uma análise bibliométrica das produções científicas sobre comorbidades associadas à FM. Como hipóteses, esperava-se encontrar um crescente número de publicações no decorrer dos anos e que os sintomas psiquiátricos fossem as principais comorbidades exploradas, visto que estudos anteriores destacaram alta prevalência de ansiedade, depressão e transtornos do humor nessa população (Goldenberg, 1999; Goldenberg 2008; Helfenstein, Goldenfum, & Siena, 2012; Kayhan et al., 2016).

MÉTODOS

A presente pesquisa trata-se de uma revisão sistematizada da literatura com análise bibliométrica das produções científicas sobre comorbidades associadas à FM. Assim, realizou-se busca nas bases de dados da PUBMED, LILACS e SciELO, com as seguintes palavras-chave e operador booleano: “Fibromyalgia” *AND* “Comorbidity”. Nas bases de dados LILACS e SciELO, os artigos disponíveis a partir do cruzamento dos descritores em português foram também encontrados quando utilizados os descritores em inglês. Portanto, mantiveram-se apenas os descritos em inglês.

Os critérios utilizados para inclusão na pesquisa foram: estudos relevantes e relacionados ao tema; artigos publicados nas línguas inglesa, espanhola e portuguesa; estudos de caso e série de casos, caso-controle, coorte, estudos pilotos e ensaios clínicos disponibilizados na íntegra, entre 2008 e 2018. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados nas bases de dados; artigos que se referiam a outras patologias como doença de base que não a FM; e relacionados a modelos animais. Seguiram-se os critérios do PRISMA (Principais itens de relatórios de revisão sistemática e meta-análise) para organização do fluxo da informação nas fases da revisão da literatura.

A pesquisa nas bases de dados foi realizada no dia 18 de novembro de 2018, por dois avaliadores de forma independente, que conduziram a primeira filtragem dos textos, com base na análise do título e do resumo. Em seguida, foram analisados os artigos selecionados, por um terceiro examinador, verificada a duplicidade dos mesmos e, por fim, aplicados os critérios de exclusão.

Após a seleção final, realizou-se a análise temática, na qual os 25 artigos selecionados foram examinados pelo par de avaliadores independentes. Estes preencheram uma ficha de leitura do artigo e organizaram o banco de dados, com o intuito de selecionar as informações mais relevantes à revisão. Para esta etapa, consideraram-se as categorias definidas previamente: título do trabalho; autores; ano de publicação; financiamento da pesquisa; nacionalidade do artigo; idioma; periódico em que o artigo foi publicado; comorbidade estudada; delineamento do estudo; objetivo da pesquisa e principais achados.

RESULTADOS

Após a busca com os descritores predeterminados, foram encontrados 492 artigos e, após aplicação dos critérios de elegibilidade, permaneceram 25 artigos. O fluxo da informação referente às fases de seleção dos artigos está exposto a seguir (Figura 1).

BIBLIOMETRIA DAS COMORBIDADES DA FIBROMIALGIA

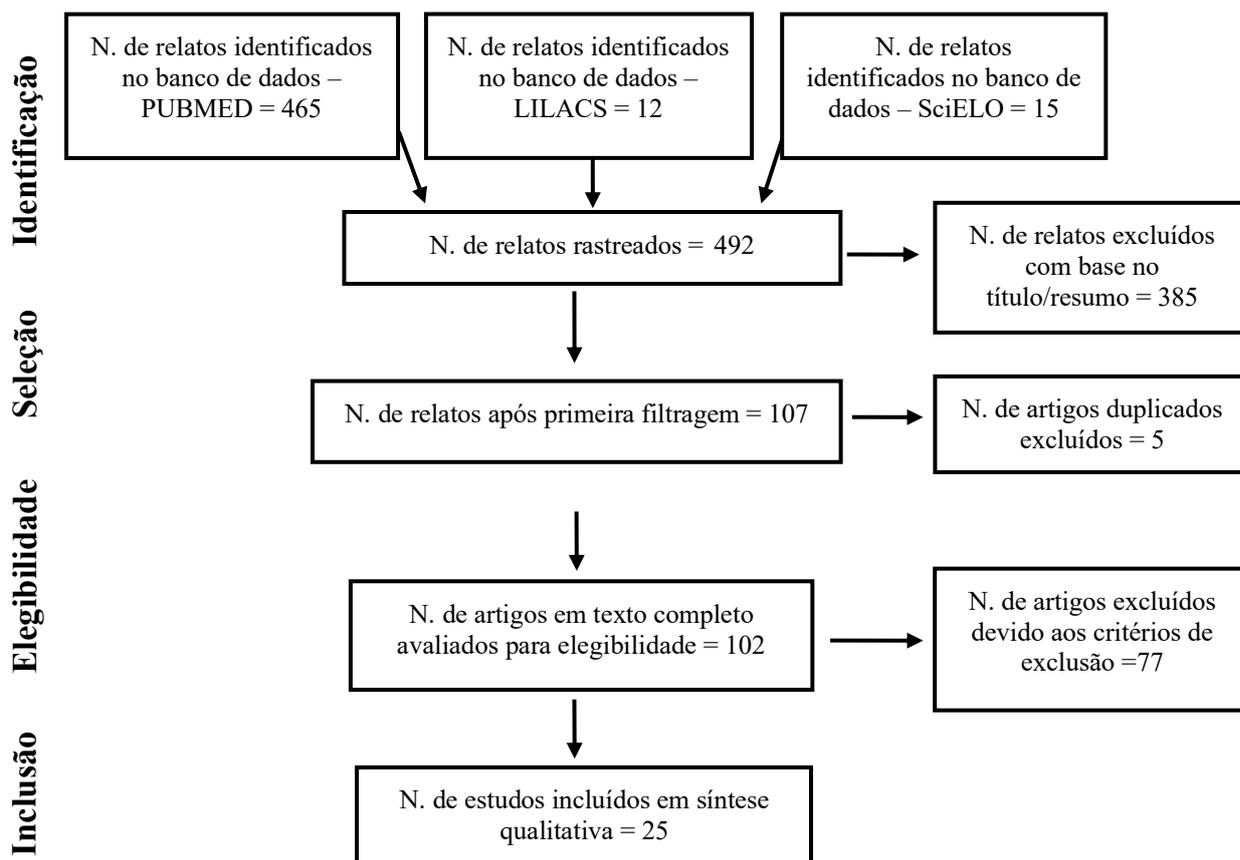


Figura 1. Fluxo da informação com as diferentes fases da revisão sistematizada, consoante às normas do *PRISMA*.

A maioria dos artigos estava indexada na base de dados da PUBMED, 94,51%, seguida da SciELO, com 3,05% e da LILACS, com 2,44%. No tocante ao país de desenvolvimento da pesquisa, os Estados Unidos lideram com 24% das publicações na área, seguidos por Espanha, com 20%, e Taiwan e Itália, ambos com 16%. O Brasil encontra-se apenas em quinto colocado, representando 8% das produções, juntamente com a Turquia (Figura 2).

Nacionalidade das pesquisas sobre comorbidades da fibromialgia

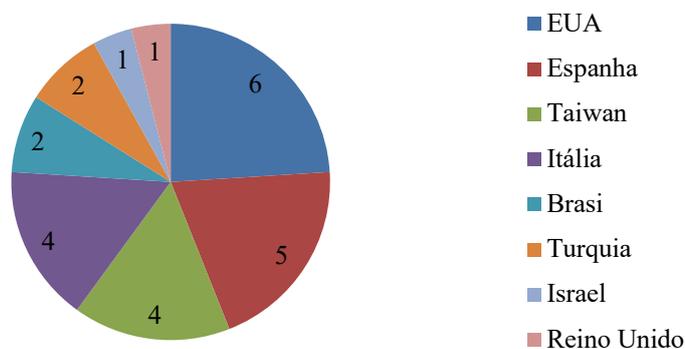


Figura 2. Gráfico com a distribuição das publicações científicas em números absolutos segundo a nacionalidade.

Dentre os artigos analisados, um pouco mais da metade explicitou que recebeu financiamento para desenvolvimento da pesquisa (Quadro 1).

Quadro 1. Alocação de recursos para financiamento das pesquisas.

Financiamento	Quantidade	Percentual
Sim	14	56%
Não	3	12%
Não informado	8	32%

Nos últimos 10 anos, o quantitativo das pesquisas sobre o estudo das comorbidades na FM apresentaram oscilações, com maiores índices de publicações entre os anos de 2010 e 2012 e entre 2015 e 2016 (Figura 3).

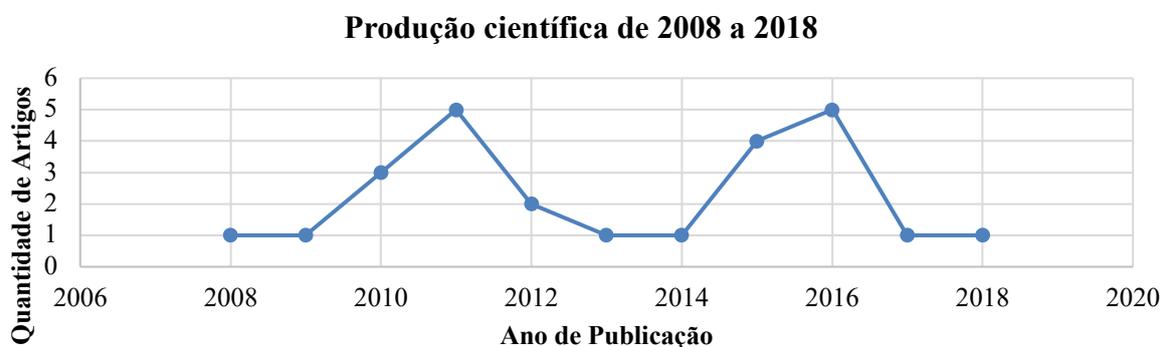


Figura 3. Gráfico com a distribuição da produção científica, sobre as comorbidades presentes na FM, ao longo dos últimos 10 anos.

As informações acima vão de encontro à hipótese inicial do estudo, visto que se esperava encontrar um número crescente de publicações ao longo dos anos. Estes estudos, em sua totalidade, seguiram uma abordagem quantitativa no tratamento e análise dos dados e a maioria correspondeu a pesquisas do tipo caso-controle, seguida por série de casos.

Quadro 2. Tipos de delineamentos de estudos utilizados nas pesquisas sobre comorbidades da FM.

Desenho do estudo	Quantidade	Percentual
Coorte	3	12%
Série de casos – observacional	7	28%
Caso – controle	15	60%

No tocante aos periódicos que mais publicam nesta área, destaca-se a revista *Clinical and Experimental Rheumatology*, cujo fator de impacto JCR é 3.201, com o total de 6 artigos, correspondendo a 24% das publicações (Figura 4). O segundo periódico com o maior número de publicações é o *Medicine*, com fator de impacto JCR 2.028 e, em seguida, o *BMC Musculoskelet Disord*, com 1.998. Os periódicos com um único artigo publicado foram aglomerados na categoria “Outros”.

Distribuições das publicações de acordo com os periódicos

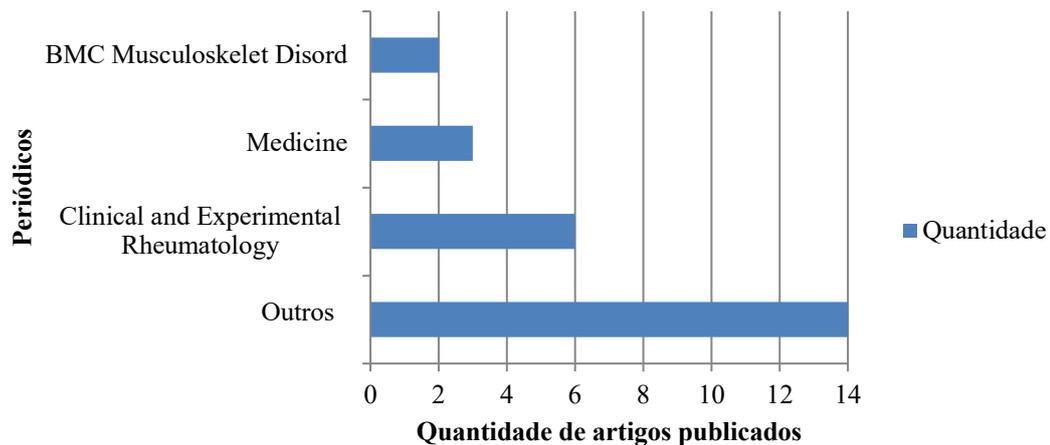


Figura 4. Gráfico com a distribuição da publicação dos artigos nos periódicos científicos.

A divulgação dos resultados dos diferentes estudos permite aos cientistas selecionar melhor seu objeto de pesquisa com base nas lacunas existentes na literatura. Além disso, auxilia na tomada de decisão clínica ou, até mesmo, no aprofundamento dos estudos sobre determinadas doenças, como seu quadro clínico, por exemplo.

Nesse sentido, a partir das publicações dos trabalhos científicos foi possível compilar informações acerca das comorbidades relacionadas à FM que foram mais estudadas entre 2008 e 2018. Assim, têm-se, prioritariamente, as doenças psiquiátricas, seguidas pelo distúrbio do sono, conforme mostrado no Quadro 3.

Quadro 3. Comorbidades da FM mais estudadas ao longo dos últimos 10 anos.

Comorbidades estudadas	Quantidade	%
Doenças psiquiátricas (ansiedade, depressão, transtorno bipolar)	8	26,67%
Distúrbio do sono	3	10%
Fadiga	2	6,67%
Alterações hormonais	2	6,67%
Endócrinas	2	6,67%
Doença coronariana	2	6,67%
Outras (síndrome do olho seco, comprometimento cognitivo, síndrome das pernas inquietas, hiperatividade, estresse, migrânea, obesidade, disfunção sexual, síndrome do intestino irritável, doenças autoimunes e ginecológicas)	11	36,67%

DISCUSSÃO

Os estudos bibliométricos são retratados por Chueke e Amatucci (2015) como aqueles que utilizam métodos estatísticos e matemáticos na análise de textos científicos em determinada área do conhecimento. Assim, examina-se a produção de artigos em um dado campo do saber, mapeando países de maiores índices de publicação e identificando os grupos de pesquisa mais atuantes nessa área e suas motivações.

No presente artigo, realizou-se uma análise bibliométrica sobre as comorbidades relacionadas à FM. No tocante aos locais com maior quantidade de publicação, têm-se inúmeros fatores que

podem estar associados ao domínio dos países que detém o maior número de publicações sobre FM. Em uma perspectiva demográfica, Marques et al., (2016) relataram que os Estados Unidos, Espanha e Itália são os três países que mais publicam na área, ao mesmo tempo em que possuem os índices mais altos de prevalência da FM na população em geral. Dessa forma, o aumento da produção científica pode estar diretamente ligado ao impacto social que a doença possui na sociedade.

Constatou-se que a maioria das pesquisas relatou ter recebido apoio financeiro para sua realização. Por vezes, financiamentos oriundos de instituições de fomento à pesquisa estimulam a produção científica em diversos países. Nesse sentido, esses recursos mostram-se importantes para continuidade dos estudos na área.

No que se refere ao Brasil, o incentivo às atividades científicas em saúde é feito de forma híbrida, composto por instituições públicas e privadas. O processo de sedimentação dos estudos científicos se dá através da demanda espontânea dos pesquisadores e o principal critério para aprovação do financiamento ainda é o rigor metodológico (Tess, 2004). Por esse motivo, há uma predisposição para a negligência perante alguns problemas onde o conhecimento existente ainda é insatisfatório.

Na FM, muitos aspectos ainda se encontram desconhecidos, dificultando a elaboração de um protocolo de tratamento totalmente efetivo. A etiopatogenia da doença ainda não é explicada devido à sua natureza multifatorial (Park, 2017). Além disso, o diagnóstico é exclusivamente clínico, não existindo até o momento nenhum exame laboratorial que afirme a presença da FM (Helfenstein, Goldenfum, & Siena, 2012). Dessa maneira, fica evidente a lacuna existente na literatura e a necessidade de um maior incentivo à produção de estudos acerca das particularidades da doença.

No que se refere aos tipos de estudos mais desenvolvidos nesta área, tem-se os estudos de caso-controle. Estes se caracterizam como estudos epidemiológicos que partem do efeito da doença para a investigação da causa (Lima-Costa, 2003). Nesse sentido, a frequência desse tipo de estudo na população com FM pode estar relacionada com a dificuldade de entendimento do processo fisiopatológico da doença e a complexidade da sua associação com outras comorbidades. Assim, podem oferecer uma grande ferramenta para um maior conhecimento do quadro clínico da FM. Bardal et al. (2013), por exemplo, usaram um caso-controle para investigar a taxa metabólica, resposta cardíaca e capacidade aeróbica dessa população, constatando um possível déficit metabólico durante o exercício acima do limiar anaeróbico.

Os periódicos científicos são importantes para comunicação da comunidade, seja acadêmica ou não, facilitando a circulação da informação de todas as áreas do conhecimento ao redor do mundo. No tocante aos periódicos que mais publicam nesta área, destaca-se a revista *Clinical and Experimental Rheumatology*, cujo fator de impacto JCR é 3.201, com o total de 6 artigos, correspondendo a 24% das publicações (Figura 4). O segundo periódico com o maior número de publicações é o *Medicine*, com fator de impacto JCR 2.028 e, em seguida, o *BMC Musculoskeletal Disord*, com 1.998. Os periódicos com um único artigo publicado foram aglomerados na categoria “Outros”.

Dentre as principais doenças associadas à FM, destacaram-se as psiquiátricas, seguidas dos distúrbios do sono. Dentre os estudos com doenças psiquiátricas, tem-se o brasileiro, realizado no estado de Sergipe, cujo propósito foi avaliar a presença de ansiedade e depressão em 60 fibromiálgicos, revelando que a frequência desses sintomas foi, respectivamente, de 50% e 86% (Dos Santos, Quintans Junior, Fraga, Macieira, & Bonjardim, 2011). Observou-se também, maiores índices de ansiedade e depressão no estudo realizado por Garaigordobil e Govillard (2016), com 140 fibromiálgicos e 50 saudáveis pareados, sugerindo que a psicopatologia desenvolve-se em muitos pacientes após FM. Estes fatos podem revelar o motivo para a maioria das publicações relacionadas à comorbidades da FM relacionarem-se às doenças psiquiátricas.

Em seguida, nota-se a pluralidade de estudos sobre os distúrbios do sono, apresentados de formas variáveis, como sono não restaurador, insônia e despertar matinal com antecedência,

caracterizando uma má qualidade geral do sono (Goldenberg et al., 2008). Essas manifestações, segundo Helfenstein, Goldenfum, e Siena (2012), são prevalentes em até 100% dos pacientes com FM. Dessa maneira, a maior quantidade de publicações pode se relacionar com a variabilidade das manifestações clínicas desse distúrbio.

A associação da FM a comorbidades aumenta o sofrimento e piora a qualidade de vida destes indivíduos (Heymann et al., 2010) e, diante disso, é necessário para otimização dos resultados que um tratamento efetivo deva incluir ao máximo as disfunções apresentadas pela paciente. O estudo das condições associadas mostra-se essencial para uma intervenção que atenda as necessidades da população com FM e deve ser fomentado para um maior entendimento do processo patológico da doença.

O presente estudo realizou uma análise bibliométrica das produções científicas sobre comorbidades associadas à FM. Nesse contexto, tem-se que a maioria dos estudos foi desenvolvida nos Estados Unidos e que a maior parte das pesquisas publicadas recebeu financiamento de instituições de fomento à pesquisa científica. O pico das publicações acerca desta temática ocorreu nos anos de 2013 e de 2016 e, a maioria delas seguiu o delineamento de estudos de caso-controle. A revista *Clinical and Experimental Rheumatology* é o periódico que mais publica artigos dentro desta temática e as comorbidades mais estudadas são as doenças psiquiátricas. O Brasil ainda publica pouco nessa área, o que impossibilitou uma análise comparativa do panorama de pesquisas nacionais e internacionais. Este artigo, portanto, desperta a necessidade de maiores estudos nacionais sobre as comorbidades presentes na população brasileira com FM.

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq (425462/2016-1; 311910/2017-3), e Fundação de Amparo à Pesquisa da Paraíba - FAPESQ. Pronex, Projeto 008/2019.

REFERÊNCIAS

- Bardal, E. M., Olsen, T. V., Ettema, G., & Mork, P. J. (2013). Metabolic rate, cardiac response, and aerobic capacity in fibromyalgia: a case-control study. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 42(5), 417-420. doi: 10.3109/03009742.2013.767372.
- Bellato, E., Marini, E., Castoldi, F., Barbasetti, N., Mattei, L., Bonasia, D. E., & Blonna, D. (2012). Fibromyalgia syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Pain Research and Treatment*, 2012(1), 1-17. doi: 10.1155/2012/426130.
- Brasil. Consulta Pública Nº 7 (2011). Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas – dor crônica. *Diário Oficial da União*. 239(1), 1-17. Acesso em: <http://fehosp.com.br/files/circulares/c79c9e444df73d6ddfb2f21131c22ebb.pdf>.
- Chueke, G. V., & Amatucci, M. (2015). O que é bibliometria? Uma introdução ao Fórum. *Internext*, 10(2), 1-5. Acesso em: <http://internext.espm.br/internext/article/view/330/233>.
- Dos Santos, E. B., Quintans Junior, L. J., Fraga, B. P., Macieira, J. C., & Bonjardim, L. R. (2012). Avaliação dos sintomas de ansiedade e depressão em fibromiálgicos. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, 46(3), 590-596. doi: 10.1590/S0080-62342012000300009.
- Garaigordobil, M., & Govillard, L. (2017). Síntomas psicopatológicos en personas con fibromialgia: Una reflexión. *Interdisciplinaria. Revista de Psicología y Ciencias Afines*, 33(2). Acesso em: <http://www.ciipme-conicet.gov.ar/ojs/index.php/interdisciplinaria/article/view/245>.

- Goldenberg, D. L., Bradley, L. A., Arnold, L. M., Glass, J. M., & Clauw, D. J. (2008). Understanding fibromyalgia and its related disorders. *The Primary Care Companion to The Journal of Clinical Psychiatry*, 10(2), 133-144. Acesso em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2292439/>.
- Goldenberg, D. L. (1999). Fibromyalgia syndrome a decade later: what have we learned?. *Archives of Internal Medicine*, 159(8), 777-785. doi: 10.1001/archinte.159.8.777.
- Helfenstein, M. Jr., M. H., Goldenfum, M. A., & Siena, C. A. F. (2012). Fibromialgia: aspectos clínicos e ocupacionais. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 58(3), 358-365. doi: 10.1590/S0104-42302012000300018.
- Heymann, R. E., Paiva, E. D. S., Helfenstein, M. Jr., Pollak, D. F., Martinez, J. E., Provenza, J. R., ... & Lage, L. V. (2010). Consenso brasileiro do tratamento da fibromialgia. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 50(1), 56-66. Acesso em: <http://www.scielo.br/pdf/rbr/v50n1/v50n1a06>.
- Kayhan, F., Küçük, A., Satan, Y., İlgin, E., Arslan, S., & İlik, F. (2016). Sexual dysfunction, mood, anxiety, and personality disorders in female patients with fibromyalgia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 12(1), 349-355. doi: 10.2147/NDT.S99160.
- Lima-Costa, M. F., & Barreto, S. M. (2003). Tipos de estudos epidemiológicos: conceitos básicos e aplicações na área do envelhecimento. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 12(4), 189-201. doi: 10.5123/S1679-49742003000400003.
- Marques, A. P., do Espírito Santo, A. D. S., Berssaneti, A. A., Matsutani, L. A., & Yuan, S. L. K. (2017). A prevalência de fibromialgia: atualização da revisão de literatura. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 57(4), 356-363. doi: 10.1016/j.rbr.2016.10.004.
- Martins, M. R. I., Polvero, L. O., Rocha, C. E., Foss, M. H., & Santos, R. D. Jr. (2012). Uso de questionários para avaliar a multidimensionalidade e a qualidade de vida do fibromiálgico. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 52(1), 16-26. doi: 10.1590/S0482-50042012000100003.
- Park, D. J., & Lee, S. S. (2017). New insights into the genetics of fibromyalgia. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 32(6), 984-995. doi: 10.3904/kjim.2016.207.
- Tess, B. H. (2004). Ciência, tecnologia e inovação em saúde—desafios. *Revista de Direito Sanitário*, 5(2), 9-21. doi: 10.11606/issn.2316-9044.v5i2p9-21.