

REVISTA

DIAGNÓSTICO & TRATAMENTO

VOLUME 22 • EDIÇÃO 1

- Medicina sexual: Disforia de gênero em indivíduos transexuais adultos: aspectos clínicos e epidemiológicos
- Medicina baseada em evidências: Evidências de revisões sistemáticas Cochrane sobre anestesia em pediatria
- Revisão narrativa da literatura: Fatores de risco do câncer de pele não melanoma em idosos no Brasil





**XI Congresso
Paulista de
NEUROLOGIA**
2017

24 a 27 de maio de 2017

Hotel Sofitel Jequitimar | Guarujá / SP

Envie
seu trabalho
até
31/03

Presidente do Congresso: Dr. Fernando Cendes
Coordenador da Comissão Científica: Dr. Ronaldo Abraham

Comissão Organizadora: Dr. Acary S. Bulle de Oliveira,
Dr. Rubens Gagliardi e Dr. Marcel Simis

Palestrantes internacionais confirmados



MAARTEN TITULAER, neurologista formado em Leiden, Holanda. PhD em Síndrome Miastênica de Lambert-Eaton e triagem para câncer de pulmão, Titulaer atuou na Universidade de Oxford, no Reino Unido, e trabalhou como pesquisador clínico em Neuro-

-oncologia e Imunologia, financiado pela Dutch Cancer Society, na Universidade da Pensilvânia.

Professor do Departamento de Neurologia no Erasmus Medical Center e dirige uma clínica de Neurologia Autoimune, que combina a pesquisa clínica com a ciência básica do laboratório, na Holanda.



JOSÉ BILLER é formado pela Faculdade de Medicina da Universidade da República, em Montevideú, Uruguai. Atualmente, é professor de Neurologia e Cirurgia Neurológica e presidente do Departamento de Neurologia da Universidade Loyola de Chicago, Stritch School of Medicine.

Uma das maiores autoridades mundiais no campo das doenças cerebrovasculares; palestrante constante dos Congressos da Academia Americana de Neurologia, é também editor do Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases e chefe-editor da Frontiers in Neurology, além de membro do conselho editorial e revisor para uma série de revistas e publicações nacionais e internacionais. Biller já publicou mais de 330 artigos revisados por pares e ministrou diversas palestras em todo o mundo.

Confira a programação do Congresso em www.apm.org.br/neurologia e garanta já a sua inscrição.

INFORMAÇÃO / INSCRIÇÃO

APM – Associação Paulista de Medicina
Departamento de Eventos - Tel.: 11 3188-4252
E-mail: eventos@apm.org.br



CERTIFICAÇÃO



APOIO



PATROCÍNIO MASTER

achē
mais vida para você

PATROCÍNIO PREMIUM



REALIZAÇÃO

APAN
Associação Paulista de Neurologia



CRISTÁLIA
Sempre um passo à frente...

SANOFI GENZYME

Libbs
Porque se trata da vida

Medley.
UMA EMPRESA SANOFI

APM
ASSOCIAÇÃO PAULISTA DE MEDICINA

Federada da
AMB
Associação Médica Brasileira

SUMÁRIO

REVISTA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO • VOLUME 22 • EDIÇÃO 1

Expediente	ii	
Editorial	1	Da Ilha de Cós à Ilha de "Caras": as doenças coloridas e mensais ou a medicina e a saúde pública na era das celebridades <i>Paulo Andrade Lotufo</i>
Revisão narrativa de literatura	3	Fatores de risco do câncer de pele não melanoma em idosos no Brasil <i>Danielle Imanichi, José Luciano Gasparello Filho, Clayton Franco Moraes, Rafael da Costa Sotero, Lucy Oliveira Gomes</i>
	8	Tratamento farmacológico para insuficiência cardíaca sistólica crônica e as evidências disponíveis: uma revisão narrativa da literatura <i>Carolina Christianini Mizzaci, Rachel Rieira, Ana Luiza Cabrera Martimbiano</i>
Dermatologia	21	Neurofibroma plexiforme gigante: tratamento cirúrgico <i>Ana Cláudia Cavalcante Espósito, Julcy Torricelli de Sousa, Cinthia Rosane Orasmo, Eloisa Bueno Pires de Campos, Hamilton Ometto Stolf</i>
POEMs: Patients-oriented evidence that matters	26	Revisão sistemática: o rastreamento do câncer de pulmão em fumantes ou ex-fumantes com tomografia reduz a mortalidade, mas com danos significativos <i>Autores da tradução: Pablo Gonzáles Blasco, Marcelo Rozenfeld Levites, Pedro Subtil de Paula</i>
	28	United States Preventive Services Task Force (USPSTF) 2016: recomendações atualizadas para o rastreamento do câncer colorretal <i>Autores da tradução: Pablo Gonzáles Blasco, Marcelo Rozenfeld Levites, Pedro Subtil de Paula</i>
Linguagens	30	Hiatos <i>Alfredo José Mansur</i>
Residência e ensino médico	33	Outras éticas <i>Olavo Pires de Camargo, Luiz Eugênio Garcez Leme</i>
Eletrocardiograma	35	Discutindo critérios para o diagnóstico de taquicardia ventricular <i>Antonio Américo Friedmann</i>
Medicina baseada em evidências	39	Evidências de revisões sistemáticas Cochrane sobre anestesia em pediatria <i>Edivando de Moura Barros, Felipe Haddad Lovato, Carolina de Oliveira Latorraca, Rachel Riera</i>
Medicina sexual	45	Disforia de gênero em indivíduos transexuais adultos: aspectos clínicos e epidemiológicos <i>Giancarlo Spizzirri</i>
Destaques Cochrane	49	Quimioterapia para o câncer de pulmão de células não pequenas avançado em idosos <i>Tradução: Centro Cochrane do Brasil e Liga de Saúde Baseada em Evidências da Universidade Federal de Medicina (EPM-Unifesp)</i> <i>Autoria dos comentários independentes: Célia Tosello de Oliveira</i>
	51	Esteroides anabolizantes para reabilitação após fratura de quadril em idosos <i>Tradução: Centro Cochrane do Brasil e Liga de Saúde Baseada em Evidências da Universidade Federal de Medicina (EPM-Unifesp)</i> <i>Autor dos comentários independentes: Maurício de Miranda Ventura</i>
Instruções aos autores	II	

Imagem da capa:

Bastão de Esculápio, 2009

Caciporé Torres - Aço inox soldado - 230 x 150 x 60 cm

Acervo da Pinacoteca da Associação Paulista de Medicina

Foto: Pedro Sgarbi

REVISTA

DIAGNÓSTICO & TRATAMENTO

A Revista Diagnóstico & Tratamento (indexada na base LILACS)
é uma publicação trimestral da Associação Paulista de Medicina

Disponível na versão para *smartphone* e *tablet* (iOS e Android)

Editores

Paulo Andrade Lotufo
Álvaro Nagib Atallah

Assistente Editorial

Marina de Britto

Assessora Editorial

Rachel Riera

Editores Associados

Aytan Miranda Sipahi
Edmund Chada Baracat
Elcio dos Santos Oliveira Vianna
Heráclito Barbosa de Carvalho
José Antonio Rocha Gontijo
Julio César Rodrigues Pereira
Olavo Pires de Camargo
Orlando César de Oliveira Barreto

Jornalista Científica e Editora

Patrícia Logullo (MTb 26.152)
Palavra Impressa Editora – Fone (11) 3032-6117

Produção Editorial

Zeppelini Editorial Ltda
www.zeppelini.com.br
zeppelini@zeppelini.com.br – Fone (11) 2978-6686

Conselho Editorial

Adauto Castelo Filho (Doenças Infecciosas e Parasitárias)
Alberto José da Silva Duarte (Alergia e Imunologia)
Antônio José Gonçalves (Cirurgia Geral)
Armando da Rocha Nogueira (Clínica Médica/Terapia Intensiva)
Artur Beltrame Ribeiro (Clínica Médica)
Bruno Carlos Palombini (Pneumologia)
Carmita Helena Najjar Abdo (Psiquiatria)
Délcio Matos (Coloproctologia/Gastroenterologia Cirúrgica)
Eduardo Katchburian (Microscopia Eletrônica)
Edmund Chada Baracat (Ginecologia)
Enio Buffolo (Cirurgia Cardiovascular)
Ernani Geraldo Rolim (Gastroenterologia)
Flávia Tavares Elias (Avaliação Tecnológica em Saúde)
Guilherme Carvalho Ribas (Neurocirurgia)
Irineu Tadeu Velasco (Clínica Médica/Emergências)
Jair de Jesus Mari (Psiquiatria)
João Baptista Gomes dos Santos (Ortopedia)

João Carlos Bellotti (Ortopedia e Traumatologia)
Lilian Tereza Lavras Costallat (Reumatologia)
Manoel Odorico de Moraes Filho (Oncologia Clínica)
Marcelo Zugaib (Obstetrícia/Ginecologia)
Marco Antonio Zago (Hematologia)
Maurício Mota de Avelar Alchorme (Dermatologia)
Milton de Arruda Martins (Clínica Médica)
Moacyr Roberto Cuce Nobre (Reumatologia)
Nestor Schor (Clínica Médica, Nefrologia)
Noedir Antonio Groppo Stolf (Cirurgia)
Orsine Valente (Clínica Geral, Endocrinologia e Metabologia)
Raul Cutaít (Gastroenterologia e Proctologia)
Rubens Belfort Mattos Junior (Oftalmologia)
Rubens Nelson A. de Assis Reimão (Neurologia)
Sérgio Luiz Faria (Radioterapia)
Ulysses Fagundes Neto (Gastroenterologia Pediátrica)
Ulysses G. Meneghelli (Gastroenterologia)

Correspondências para

Associação Paulista de Medicina
Departamento Científico – Publicações Científicas
Av. Brig. Luís Antônio, 278 – 7º andar – São Paulo – SP – Brasil – CEP 01318-901
Tel: (11) 3188-4310 / 3188-4311
Home page: <http://www.apm.org.br/revista-rdt.aspx> – E-mail: revistas@apm.org.br; publicacoes@apm.org.br

TODOS OS DIREITOS RESERVADOS À ASSOCIAÇÃO PAULISTA DE MEDICINA

A revista **Diagnóstico & Tratamento** não se responsabiliza pelos conceitos emitidos nos artigos assinados. A reprodução impressa, eletrônica ou por qualquer outro meio, total ou parcial desta revista só será permitida mediante expressa autorização da APM.



Diretoria Executiva da Associação Paulista de Medicina (Triênio 2014-2017)

Presidente	Florisval Meinão	Diretor Social	Alfredo de Freitas Santos Filho
1º Vice-Presidente	Roberto Lotfi Júnior	Diretora Social Adjunto	Christina Hajaj Gonzalez
2º Vice-Presidente	Donaldo Cerci da Cunha	Diretora de Responsabilidade Social	Evangelina de Araujo Vormittag
3º Vice-Presidente	Paulo De Conti	Diretor de Responsabilidade Social Adjunto	José Eduardo Paciência Rodrigues
4º Vice-Presidente	Akira Ishida	Diretor Cultural	Guido Arturo Palomba
Secretário Geral	Paulo Cezar Mariani	Diretor Cultural Adjunto	José Luiz Gomes do Amaral
1º Secretário	Antonio José Gonçalves	Diretora de Serviços aos Associados	Vera Lúcia Nocchi Cardim
Diretor Administrativo	Lacildes Rovella Júnior	Diretor de Serviços aos Associados Adjunto	João Carlos Sanches Anéas
Diretor Administrativo Adjunto	Roberto de Mello	Diretor de Economia Médica	Tomás Patrício Smith-Howard
1º Diretor de Patrimônio e Finanças	Carlos Alberto Martins Tosta	Diretora de Economia Médica Adjunta	Marly Lopes Alonso Mazzucato
2º Diretor de Patrimônio e Finanças	Claudio Alberto Galvão Bueno Da Silva	1º Diretor Distrital	Everaldo Porto Cunha
Diretor Científico	Paulo Andrade Lotufo	2º Diretora Distrital	Lourdes Teixeira Henriques
Diretor Científico Adjunto	Álvaro Nagib Atallah	3º Diretor Distrital	Camillo Soubhia Júnior
Diretor de Defesa Profissional	João Sobreira de Moura Neto	4º Diretor Distrital	Wilson Olegário Campagnone
Diretor de Defesa Profissional Adjunto	Marun David Cury	5º Diretor Distrital	Flavio Leite Aranha Junior
Diretor de Comunicações	Ivan Melo De Araújo	6º Diretora Distrital	Cleusa Cascaes Dias
Diretor de Comunicações Adjunto	Amilcar Martins Giron	7º Diretora Distrital	Irene Pinto Silva Masci
Diretor de Marketing	Ademar Anzai	8º Diretor Distrital	Helencar Ignácio
Diretor de Marketing Adjunto	Nicolau D'Amico Filho	9º Diretora Distrital	Margarete Assis Lemos
Diretora de Eventos	Mara Edvirges Rocha Gândara	10º Diretor Distrital	Enio Luiz Tenório Perrone
Diretora de Eventos Adjunta	Regina Maria Volpato Bedone	11º Diretora Distrital	Zilda Maria Tosta Ribeiro
Diretor de Tecnologia de Informação	Antônio Carlos Endrigo	12º Diretor Distrital	Luís Eduardo Andreossi
Diretor de Tecnologia de Informação Adjunto	Marcelo Ferraz De Campos	13º Diretor Distrital	Marcio Aguiar Padovani
Diretor de Previdência e Mutualismo	Paulo Tadeu Falanghe	14º Diretor Distrital	Marcelo Torrente Silva
Diretor de Previdência e Mutualismo Adjunto	Clóvis Francisco Constantino		

Da Ilha de Cós à Ilha de “Caras”: as doenças coloridas e mensais ou a medicina e a saúde pública na era das celebridades

Paulo Andrade Lotufo¹

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

A moda de criar meses de alerta para uma determinada doença superou os limites do razoável e do aceitável. Na **Tabela 1**, se reproduz informação publicada na *Folha de S. Paulo* (23/10/2016) com a ordenação mensal de cada uma das doenças. Antes, uma digressão necessária para fundamentar a argumentação contra a banalização da medicina. Há um mote no jornalismo:

Pergunta: *Por que determinada pessoa é uma celebridade?*

Resposta: *Porque ela está na capa de “Caras”.*

Ao se inverter a pergunta, o resultado é fascinante.

Pergunta: *Por que essa determinada pessoa está na capa de “Caras”?*

Resposta: *Porque ela é uma celebridade.*

Vamos agora, trocar os personagens.

Pergunta: *Por que determinada doença é importante?*

Resposta: *Porque há um mês e existe uma cor para ela.*

Ao se inverter a pergunta, o resultado é igualmente fascinante.

Pergunta: *Por que há um mês e existe uma cor para essa doença?*

Resposta: *Porque essa doença é importante!*

Todos sabemos que celebridades são pessoas que abrem mão de sua intimidade para alcançar objetivos que não são possíveis com o trabalho regular praticado pela imensa maioria da população. A labuta cotidiana tem sido a forma utilizada pelas “não celebridades”, desde antes do aparecimento do *Homo sapiens*, para a manutenção individual e coletiva. Na maioria das vezes, as celebridades somem, como apareceram. E não deixam

qualquer marca para a melhoria do convívio humano. Fim da digressão em torno de celebridades e, de volta à análise concreta das campanhas “coloridas e mensais”:

1. O que guardam como semelhança essas campanhas com a realidade epidemiológica do Brasil e dos demais países do mundo?

Resposta: Muito pouco ou nada. Para isso, bastar ler e reler os vários artigos do “Global Burden of Disease 2015” publicado no *The Lancet*, cujo sumário segue na próxima página (**Tabela 2**). Não há nada, qualquer correlação, entre o que se advoga como prioritário e o que há de fato vindo de estudos científicos. Para exemplificar, os dois mais badalados meses são os dedicados ao câncer de mama e de próstata. As taxas de mortalidade dessas doenças são um quarto da taxa de mortalidade por acidente vascular cerebral (AVC).¹

2. Por que, então, não há o mês do AVC?

Resposta: A prevenção do AVC é basicamente feita pelo controle da hipertensão arterial, a redução da letalidade na fase aguda por atendimento médico ágil e de qualidade, e a minimização das sequelas por cuidados especializados de enfermagem, fonoaudiologia e fisioterapia. Talvez, a resposta poderia ser pior: porque atinge pobres e negros com intensidade muito maior do que ricos e brancos.²

3. A quem interessam essas campanhas?

Resposta: A transcrição de frase de um colega, líder de sociedade de especialidade, na reportagem da *Folha de*

¹ Professor titular de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Presidente da Câmara de Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo. Diretor Científico da Associação Paulista de Medicina 2014-17. Editor das revistas São Paulo Medical Journal e Diagnóstico & Tratamento.

Endereço para correspondência:

Paulo Andrade Lotufo

Centro de Pesquisa Clínica e Epidemiológica, Hospital Universitário, Universidade de São Paulo

Av. Prof. Lineu Prestes, 2.565

Butantã — São Paulo (SP) — Brasil

Tel. (+55 11) 3091-9300

E-mail: palotufo@hu.usp.br

Fonte de fomento: nenhuma declarada — Conflitos de interesse: Nenhum declarado

Tabela 1. Descrição das doenças e atividades por meses do ano de acordo com reportagem da *Folha de S. Paulo* (23/10/2016)

Mês	Doença/atividade	Mês	Doença/atividade
Janeiro	Câncer colo uterino	Agosto	Esclerose múltipla
	Glaucoma		Linfoma
	Fibromialgia		Saúde do homem
Fevereiro	Alzheimer	Setembro	Doenças cardiovasculares
	Lúpus eritematoso		Câncer ginecológico
	Câncer de colo uterino		Alzheimer
Março	Câncer colorretal	Outubro	Câncer de pâncreas
	Autismo		Doação de órgãos
Abril	Câncer de testículo	Novembro	Suicídio
	Melanoma		Câncer infanto-juvenil
Maio	Hepatite	Dezembro	Psoríase
	Câncer cerebral		Câncer de mama
	Lúpus		Sífilis congênita
Junho	Escoliose	Outubro	Câncer de próstata
	Anemia e leucemia		Diabetes
	Doação de sangue		Câncer de pele
Julho	Melanoma	Dezembro	Aids
	Tumores ginecológicos		Saúde da criança
	Hepatites virais		
	Câncer ósseo		

S. Paulo esclarece: “às farmacêuticas e para empresas que têm produtos na área” (da especialidade dele). Sem dúvida, às empresas farmacêuticas, visto que parte das doenças “coloridas” tem como tratamento imunobiológicos, caros e pagos na maioria das vezes, pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

- A quem mais interessaria além das empresas farmacêuticas? Resposta: empresas de assessoria de imprensa e agências de publicidade e, principalmente, a laboratórios de imagem diagnóstica.
- E os médicos? Resposta: Não ganham nada, e perdem muito. Com exceção de jovens que se vislumbram com entrevistas originadas não pelo reconhecimento de trabalho profissional, fecundo e duradouro, mas somente porque foram escalados por assessorias de imprensa para entrevista em programas televisivos vespertinos.
- Mas não seria importante conscientizar a população? Resposta: Desde quando publicidade foi, é ou será meio para conscientização de quem quer que seja? Ao que consta, publicidade é o meio de venda de produtos ou candidatos a postos eletivos cuja tática é a de reduzir o nível de consciência médio de uma população, e não de aumentá-lo.

Tabela 2. Ranking de anos perdidos por incapacidade ou morte de acordo com o "Global Burden of Diseases and Injuries"

Global	Brasil
Doença coronariana	Doença coronariana
Doença cerebrovascular	Homicídios
Pneumonia	Doença cerebrovascular
Prematuridade	Acidentes de trânsito
Diarreia	Prematuridade
Dor lombar/cervical	Dor lombar/cervical
Visão/audição	Depressão
Depressão	Visão/audição
Deficiência de ferro	Ansiedade
Doenças da pele	Doença da pele
Hipertensão	Hipertensão
Tabagismo	Obesidade
Diabetes	Diabetes
Obesidade	Tabagismo
Desnutrição infantil	Ingestão de álcool

Nós, médicos, precisamos voltar ao básico: “curar algumas vezes, aliviar quase sempre, consolar sempre”. Autoria de um médico da Ilha de Cós (não foi erro de tipografia, sim, repito, Ilha de Cós, e não Ilha de Caras).

REFERÊNCIAS

- GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1603-58.
- Lotufo PA. Stroke is still a neglected disease in Brazil. *Sao Paulo Med J*. 2015;133(6):457-9.

Fatores de risco do câncer de pele não melanoma em idosos no Brasil

Danielle Imanichi^I, José Luciano Gasparello Filho^{II},
Clayton Franco Moraes^{III}, Rafael da Costa Sotero^{IV}, Lucy Oliveira Gomes^V

Universidade Católica de Brasília (UCB)

RESUMO

Com o aumento da expectativa de vida brasileira, novas medidas de prevenção de doenças crônico-degenerativas devem ser melhor observadas. O objetivo desta revisão é direcionar a atenção dos profissionais de saúde para os fatores de risco do câncer de pele não melanoma (CPNM), ou seja, carcinomas basocelular e espinocelular, em idosos brasileiros. Estes indivíduos vivem em país tropical, portanto com grande incidência solar, considerada o maior fator de risco para as neoplasias cutâneas, que são as de maior prevalência no país. O agravante nos idosos é que eles são portadores de sistema imune deficiente, além de sofrerem as consequências dos fatores ambientais aos quais foram submetidos ao longo de toda a vida. O conhecimento dos fatores de risco é necessário, assim como a adesão a medidas protetoras, para que seja menor a chance de desenvolverem neoplasias, uma vez que a radiação solar é cumulativa. Assim, a prevenção e, principalmente, o diagnóstico precoce são importantes, devendo-se conscientizar o indivíduo idoso sobre os cuidados de fotoproteção que, mesmo simples, ainda não tiveram a adesão diária necessária nessa população. No Brasil, é a região sul a que concentra maior número de CPNM, embora seja a região geográfica com menores índices de radiação ultravioleta (IUV). Portanto, mais estudos são necessários no país, a fim de que as variáveis locais, diferentes das presentes em outros países, sejam melhor conhecidas.

PALAVRAS-CHAVE: Neoplasias cutâneas, idosos, fatores de risco, carcinoma basocelular, carcinoma de células escamosas

INTRODUÇÃO

Com o avançar das décadas, a longevidade do ser humano aumentou devido a série de fatores que levaram ao menor adoecimento das pessoas, com consequente aumento de suas perspectivas de vida. Entre estes fatores, temos: incentivo a estilo de vida mais saudável; boa alimentação; combate ao tabagismo e ao etilismo; prática regular de exercícios físicos; avanço da medicina, com prevenção e tratamento de doenças crônico-degenerativas; controle sanitário, com diminuição das doenças infecciosas e parasitárias; e campanhas de vacinação.¹

Evidências epidemiológicas, biológicas e moleculares levam à conclusão de que o câncer de pele não melanoma (CPNM) é praticamente uma doença de indivíduos idosos, raramente vista antes dos 40 anos.² Ele engloba dois tipos de câncer: carcinoma basocelular (CBC) e espinocelular (CEC). Esse tipo de câncer é o de maior prevalência no Brasil, esperando-se, em 2016, o total de 80.850 novos casos em homens e 94.910 em mulheres.³

A falta de estudos brasileiros e internacionais relacionados à prevalência de CPNM em idosos (≥ 60 anos) e em muitos idosos (≥ 80 anos) dificulta a comparação de dados nos diferentes locais.

^IMestranda em Gerontologia, Universidade Católica de Brasília (UCB).

^{II}Graduando em Ciências Biológicas, Universidade Católica de Brasília (UCB).

^{III}Doutor em Ciências Médicas, Universidade de Brasília. Professora do Programa de pós-graduação *Stricto Sensu* em Gerontologia, Universidade Católica de Brasília (UCB).

^{IV}Doutor em Educação Física, Universidade Católica de Brasília. Professor do Programa de pós-graduação *Stricto Sensu* em Gerontologia, Universidade Católica de Brasília (UCB).

^VDoutora em Fisiologia, University of London. Professora do Programa de pós-graduação *Stricto Sensu* em Gerontologia, Universidade Católica de Brasília (UCB).

Endereço para correspondência:

Danielle Imanichi

Av. Parque Águas Claras, s/nº — Lote 105 — apto 702A — Águas Claras (DF) — CEP 71906-500

Tel. (61) 8196-8403 — E-mail: dani.imanichi@gmail.com

Fonte de fomento: nenhuma declarada — Conflito de interesse: nenhum

Entrada: 12 de maio de 2015 — Última modificação: 2 de setembro de 2016 — Aceite: 14 de setembro de 2016

OBJETIVO

O objetivo deste artigo é revisar os principais fatores de risco para o CPNM e sua prevalência nos idosos do Brasil.

MATERIAL E MÉTODOS

De acordo com a **Tabela 1**, foram inseridas no banco de dados PubMed, MEDLINE, LILACS, Cochrane Library e Portal CAPES as seguintes palavras-chaves: câncer de pele não melanoma em idosos, câncer de pele não melanoma em muito idosos, câncer de pele não melanoma em octogenários e câncer de pele não melanoma em longevos; gerando artigos selecionados nos idiomas: inglês, português e espanhol, sendo excluídos os demais idiomas, os artigos que estavam em duplicidade, aqueles com resumo (abstract) incompleto e os que não estavam disponíveis na íntegra. Foram obtidos 161 artigos, os quais foram classificados de acordo com o fluxograma (**Figura 1**), resultando em 13 artigos.

Nesta revisão, foram incluídos também os dados do Instituto Nacional do Câncer³ e os dados populacionais do Censo de 2010 realizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.⁴

RESULTADOS

A exposição contínua e cumulativa à radiação ultravioleta (RUV) faz com que haja danos ao DNA. Em um organismo idoso,

Tabela 1. Estratégias de busca sistemática nas bases de dados até abril de 2016 e resultados obtidos

Base de dados	Descritores utilizados: Skin cancer/elderly/risk factor/câncer de pele/ idoso/fatores de risco	Resultados
MEDLINE (via PubMed)	(“skin neoplasms”[MeSH Terms] OR “skin neoplasms”[All Fields]) AND (“aged”[MeSH Terms] OR “aged”[All Fields] OR “elderly”[All Fields]) AND (“risk factors”[MeSH Terms] OR “risk”[All Fields] AND “factors”[All Fields] OR “risk factors”[All Fields] OR (“risk”[All Fields] AND “factor”[All Fields]) OR “risk factor”[All Fields])	3.636 artigos
LILACS (via BVS)	câncer de piel AND (collection:(“06-national/ BR” OR “05-specialized”) OR db:(“LILACS”) AND (db:(“LILACS”) AND mj:(“Carcinoma Basocelular” OR “Carcinoma de Células Escamosas”) AND clinical_aspect:(“etiology”) AND la:(“es” OR “pt” OR “en”))	Utilizando filtros para inglês, português e espanhol: 67 artigos

muitas vezes esses danos não são possíveis de serem reparados. Ocorre também uma diminuição da função dos melanócitos, permitindo uma penetração da radiação ultravioleta B (UVB) mais intensa, e diminuição da imunidade e células de Langerhans.²

Segundo Perrota, 2011, o sistema imunológico também envelhece e cria oportunidade para o aparecimento de neoplasias. Células T, principalmente as CD28, estão envolvidas

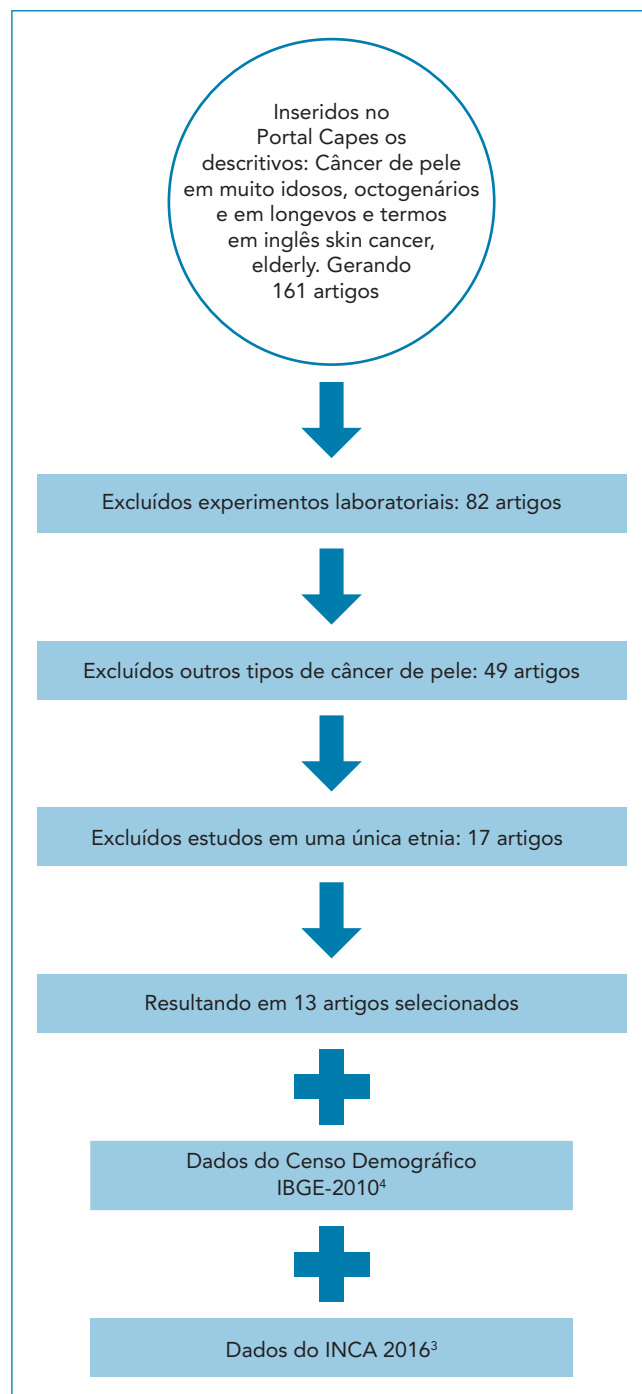


Figura 1. Fluxograma.

nessa senescência do sistema imunológico. Os efeitos são similares ao de drogas imunossupressoras.⁵

A presença do *receptor-binding cancer antigen* (RCAS1) é um marcador de casos avançados de CEC. Este receptor é uma proteína de membrana que favorece o aumento da neoplasia por inibição das células clonais do sistema imunológico, também encontrado em outros tumores: gástrico, cólon, pâncreas. RCAS1 e CEA (antígeno carcinoembrionário) estão presentes em 92% dos casos. CEA é uma imunoglobulina marcador oncofetal. Outros marcadores para o CEC são: E-caderina, ETs1, Cd44; estes determinam metástases.

Fatores de risco independente da idade para o CBC são: queimaduras solares, exposições intermitentes, muita exposição durante a infância, pele/olhos e cabelos claros, doenças ou medicamentos imunossupressores (HIV), histórico familiar de câncer de pele, contato com arsênico.²⁶ Os fatores de risco para o CEC estão relacionados à exposição solar contínua, como em agricultores e pescadores. Também são fatores de risco para CEC: ter pele, olhos e cabelos claros, exposição à radiação ultravioleta (UVA), como na terapia PUVA, traumas de repetição, infecção por HPV 16 e 18,⁷ CEC de lábios para os tabagistas, dermatite de estase crônicas, pacientes transplantados, e lúpus.²⁶ Além disso, estima-se que 5-10% das ceratoses actínicas podem evoluir para CEC espinocelular.⁸

Os fatores de proteção não se atêm somente aos filtros solares, é possível fazê-la por meio de vestimentas (roupas, chapéus, óculos escuro), assim como uso de sombras artificiais (guarda sois e coberturas).⁹ O índice de radiação ultravioleta (IUV) é um cálculo matemático realizado por meteorologistas. Com base neste número, é possível saber qual a proteção mais adequada para aquele momento do dia.¹⁰

DISCUSSÃO

O sistema imunológico também envelhece, criando oportunidades para o aparecimento de neoplasias.⁵ São fatores de risco comuns aos CBC e CEC: idade, fototipo, exposição solar, seja de lazer ou trabalho, viagens a países tropicais, hábitos de fotoproteção e consultas dermatológicas durante a vida. Neste caso, as consultas dermatológicas devem orientar o paciente sobre os hábitos de fotoproteção e fazer um acompanhamento em indivíduos onde a ocorrência de fatores de risco se mostrar presente.¹¹

A presença de receptores específicos e outros marcadores auxilia no diagnóstico de um caso mais grave como o CEC.⁶ Existem outros fatores de predisposição que são comuns a todos indivíduos, independentemente da idade. Além dos já citados, a dermatite de estase crônica, pacientes transplantados e com lúpus eritematoso localizado ou sistêmico e surgimento de câncer em lábios de tabagistas.²⁶

Para que haja uma proteção solar adequada, é necessário saber quando lançar mão de filtro solar e de acessórios através do índice de radiação ultravioleta (IUV), sendo que, quando o índice UV é baixo, 1 e 2, não há necessidade de proteção; moderado, 3 a 5, e alto, 6 e 7, há necessidade de proteção com camiseta, filtro solar e chapéu; e sob índice muito alto, 8 a 10, e extremo, 11 a 15, há necessidade de proteção intensa, devendo-se evitar exposição ao sol nas horas próximas ao meio-dia e sendo extremamente necessário o uso de camiseta, filtro solar, óculos escuros e chapéu.^{9,10}

O IUV é cálculo matemático realizado por meteorologistas, com dados enviados por satélites. O cálculo é obtido pela irradiação biologicamente efetiva em W/m^2 que provém do sol e atinge um ponto terrestre, multiplicado pela constante 40. No dia 13/03/2016, às 13:10 (horário de Brasília), foram observados os seguintes índices IUV no Brasil: baixo, em nenhuma localidade; moderado e alto, nas capitais Rio de Janeiro, Curitiba, Porto Alegre e Recife; muito alto e extremo, observados em São Paulo, Brasília, Aracaju, Belém, Belo Horizonte, Boa Vista, Campo Grande, Cuiabá, Florianópolis, Fortaleza, Goiânia, João Pessoa, Macapá, Maceió, Manaus, Natal, Palmas, Porto Velho, Rio Branco, Salvador, Teresina e Vitória. Portanto, na maior parte do país, os índices estavam muito altos ou extremos.¹⁰

O Brasil está quase totalmente localizado entre a linha do Equador e a linha de Capricórnio, o que o faz ser um país tropical. Morar em país tropical durante um mês por ano já é considerado fator de risco para CPNM.^{2,9,12} Estudos apontam que os países próximos à linha do Equador sofrem maior radiação solar e, conseqüentemente, sua população tem maior predisposição ao CPNM.²

A Austrália foi colonizada por caucasianos, sendo aproximadamente 95% de sua população descendente de europeus ou anglo-saxônicos,¹³ o que faz esse país ter o maior número de pacientes com câncer de pele no mundo.⁷ O mesmo não ocorre no Brasil, que recebeu imigrantes de diferentes etnias, produzindo em sua população características únicas devido à grande miscigenação.⁴ Segundo Fitzpatrick,¹⁴ os tipos de pele levam a diferentes reações quando expostas ao sol (**Tabela 2**).

A população do Brasil é de mais de 200 milhões de habitantes, distribuídos nas regiões geográficas: 70.965.010 no Sudeste, 36.615.826 no Nordeste, 22.284.778 no Sul, 12.262.362 no Centro-Oeste e 11.436.298 no Norte. A população é composta, em sua maioria, de indivíduos que se autodeclaram: brancos (90,6 milhões); pardos- multirraciais (82,8 milhões); negros (14,4 milhões); amarelos (2,1 milhões); indígenas (821 mil); e sem informar cor ou raça (36,1 mil) (**Tabela 3**).

Apesar de a região Norte e Nordeste receberem a maior quantidade de radiação UV, a região Nordeste é descrita a maior prevalência de CPNM, não sendo poupada da forte

radiação solar que recebe, mesmo sendo habitada por pessoas com fototipos mais preparados para esse quadro, em sua maioria: IV, V, VI (amarelos, indígenas, pardos e pretos). Em segunda posição para o número de casos de CPNM está a região Sul (**Tabela 4**). Este achado justificaria a maior vulnerabilidade dos fototipos predominantes no sul do país, os fototipos I, II, III, justificando a segunda maior prevalência de câncer de pele na Região Sul (**Tabela 4**).⁴ Da avaliação da **Tabela 4** pode-se classificar em ordem crescente as regiões com maior número estimado de CPNM: Sudeste 97.090, Nordeste 88.970, Centro-Oeste 16.350, Norte 4300 e Sul 33.550. Uma relação entre número de CPNM/Número de Habitantes: ficaria: 0,0024 para a região Nordeste; 0,0015 para a região Sul; 0,0013 para a região Sudeste e igual valor para a região Centro-Oeste e 0,00037 para a região Norte.

Quanto à prevenção do CPNM, a fotoproteção é a medida de escolha mundial, e deve ser introduzida desde a infância. Este tipo de prevenção é diretamente influenciado por renda familiar. Em todas as classes sociais, é feito de modo inapropriado, não sendo utilizados filtro solar e outras proteções e as pessoas se expõem diariamente em horários inadequados.¹⁵ Estudo realizado em Santa Catarina revelou que, em população com média de idade de 27,6 anos, a maioria dos

entrevistados sabia sobre o risco da fotoexposição e a maior parte era adepta a alguma forma de proteção solar, mas não a utilizava na rotina diária.¹⁶ Resultados semelhantes foram encontrados em outros estudos no país.^{17,18}

Casos de CPNM frequentemente não levam a óbito, pois a chance de metástases é rara, variando nos CBC de 0,028% e CEC em 0,5% a 3% dos casos. Entretanto, quando atingem áreas da face como periocular, cavidade nasal e orelha, podem causar disfunção do órgão afetado e produzir deformidades, sendo necessárias cirurgias plásticas reparadoras para reverter o dano causado. Este fato faz dele um problema de saúde pública, já que utiliza recursos que são destinados ao

Tabela 2. Classificação dos tipos de pele segundo a classificação de Fitzpatrick e as diferentes reações quando expostas ao sol¹³

Tipo I	Caucasiano de pele muito clara, que queimam muito facilmente e nunca bronzeiam
Tipo II	Caucasianos de pele muito clara, que queimam facilmente e se bronzeiam devagar e com dificuldade
Tipo III	Caucasianos de pele levemente morena, que queimam raramente e se bronzeiam com relativa facilidade (cor castanho-clara)
Tipo IV	Caucasianos de pele levemente escura, que virtualmente nunca queimam, ou queimam pouco e se bronzeiam prontamente (cor castanha moderada); alguns indivíduos de origem ou com ancestrais mediterrâneos
Tipo V	Asiáticos ou indianos. Raramente queimam, bronzeiam-se profusamente (cor castanho-escura)
Tipo VI	Afro-caribenhos ou negros. Nunca queimam e são intensamente pigmentados

Tabela 4. Estimativa de novos casos de câncer de pele não melanoma em 2016, nas regiões geográficas do Brasil³

Acre	120
Amapá	40
Amazonas	990
Pará	1.900
Rondônia	710
Roraima	90
Tocantins	450
Alagoas	1.090
Bahia	5.010
Ceará	5.190
Maranhão	1.290
Paraíba	2.030
Pernambuco	5.130
Piauí	1.790
Rio Grande do Norte	1.880
Sergipe	1.060
Distrito Federal	2.870
Goiás	6.200
Mato Grosso	3.160
Mato Grosso do Sul	3.160
Espírito Santo	4.390
Minas Gerais	21.850
Rio de Janeiro	24.520
São Paulo	46.330
Paraná	10.710
Rio Grande do Sul	13.430
Santa Catarina	9.410

Tabela 3. Distribuição da população brasileira por cor da pele autodeclarada⁴

Cor da pele autodeclarada	Regiões geográficas				
	Norte	Nordeste	Sudeste	Centro-oeste	Sul
Branços	2.921.129	11.638.401	40.063.133	5.234.408	17.464.829
Pretos	752.968	3.448.239	5.515.989	830.945	950.077
Amarelos	135.293	445.711	816.538	187.025	158.074
Pardos	7.553.408	20.987.551	24.493.422	5.978.169	3.679.043
Indígenas	59.341	95.339	74.385	31.462	31.948
Sem declaração	159	585	1.543	353	207

tratamento ao invés da prevenção, além de piorar a qualidade de vida do indivíduo acometido.²

CONCLUSÃO

Os idosos passam pelos mesmos fatores de risco que os adultos em geral. O agravante é que são portadores de um sistema imune deficiente, além de sofrerem as consequências dos fatores ambientais aos quais foram submetidos ao longo de toda a vida. O conhecimento dos fatores de risco é necessário, assim como a adesão a medidas protetoras, para que se produza menor chance de

desenvolverem neoplasias, uma vez que a radiação solar é cumulativa.

No Brasil, observam-se os dois fenômenos: a região Nordeste que concentra maior número de CPNM sofrendo uma grande influência da radiação sobre a região equatorial e a região Sul, embora seja a região geográfica com menores IUV.

Além do fato da patologia no Brasil atingir um número maior de mulheres que homens, ao contrário do que se encontra em outros países.^{3,6,12}

Portanto, mais estudos são necessários no país, a fim de que as variáveis presentes, diferentes das encontradas em outros países, sejam melhor conhecidas.

REFERÊNCIAS

- Gomes L. Envelhecimento e saúde. Brasília: Universa; 2006.
- Syrigos KN, Tzannou I, Katirtzoglou N, Georgiou E. Skin cancer in the elderly. *In Vivo*. 2005;19(3):643-52.
- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2015. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/estimativa-2016-v11.pdf>. Acessado em 2016 (9 set).
- Brasil. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo demográfico 2010. Características da população e dos domicílios. Resultados do universo. Rio de Janeiro: IBGE; 2011. Disponível em: http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/periodicos/93/cd_2010_caracteristicas_populacao_domicilios.pdf. Acessado em 2016 (9 set).
- Perrotta RE, Giordano M, Malaguarnera M. Non-melanoma skin cancers in elderly patients. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011;80(3):474-80.
- Ferreira FR, Nascimento LFC, Rotta O. Fatores de risco para câncer da pele não melanoma em Taubaté, SP: um estudo caso-controle [Risk factors for nonmelanoma skin cancer in Taubaté, SP: a case-control study]. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2011;57(4):431-7.
- Andreassi L. UV exposure as a risk factor for skin cancer. *Expert Review of Dermatology*. 2011;6(5):445-54.
- Sobjanek M, Michajłowski I, Malek M, et al. Skin cancer in the elderly: epidemiological, clinical and surgical treatment analysis of 254 patients. *Postep Derm Alergol*. 2012;XXIX(6):407-10. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/235697860_Skin_cancer_in_the_elderly_-_Epidemiological_clinical_and_surgical_treatment_analysis_of_254_patients. Acessado em 2016 (9 set).
- Schalka S, Steiner D, Ravelli FN, et al. Brazilian Consensus on Photoprotection. *An Bras Dermatol*. 2014;89(6 Suppl 1):1-74.
- Climatempo. Índice UV. Disponível em: <http://www.climatempo.com.br/uv/558/saopaulo-sp>. Acessado em 2016 (9 set).
- Rocha RCC. Rastreamento de câncer de pele em um município de colonização pomerana no estado do Espírito Santo, 1997-2002 [Skin cancer screening in pomerana settling county in State of Espírito Santo, 1997-2002] [tese]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo; 2005.
- Templier C, Boulanger E, Boumbar Y, et al. Systematic skin examination in an acute geriatric unit: skin cancer prevalence. *Clin Exp Dermatol*. 2015;40(4):356-60.
- Perera E, Sinclair R. An estimation of prevalence of nonmelanoma skin cancer in U.S. F1000Res. 2013;107.
- Belda Júnior W, Di Chiacchio N, Criado PR. Tratado de dermatologia. 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 2015.
- Batista T, Fissmer MC, Porton KRB, Schuelter-Trevisol F. Avaliação dos cuidados de proteção solar e prevenção do câncer de pele em pré-escolares [Assessment of sun protection and skin cancer prevention among preschool children]. *Rev Paul Pediatr*. 2013;31(1):17-23.
- Fabris MR, Durães ESM, Martignago BCF, Blanco LFO, Fabris TR. Avaliação do conhecimento quanto à prevenção do câncer de pele e sua relação com os hábitos da exposição solar e fotoproteção em praticantes de academia de ginástica do sul de Santa Catarina, Brasil [Assessment of knowledge of skin cancer prevention and its relation with sun exposure and photo protection amongst gym academy members on the south of Santa Catarina, Brazil]. *An Bras Dermatol*. 2012;87(1):36-43.
- Costa FB, Weber MB. Avaliação dos hábitos de exposição ao sol e de fotoproteção dos universitários da Região Metropolitana de Porto Alegre, RS [Evaluation of solar exposure and sun-protection behaviors among university students in the Metropolitan Region of Porto Alegre, Brazil]. *An Bras Dermatol*. 2004;79(2):149-55.
- Castilho IG, Sousa MAA, Leite RMS. Fotoexposição e fatores de risco para câncer da pele: uma avaliação de hábitos e conhecimentos entre estudantes universitários [Photoexposure and risk factors for skin cancer: an evaluation of behaviors and knowledge among university students]. *An Bras Dermatol*. 2010;85(2):173-8.

Tratamento farmacológico para insuficiência cardíaca sistólica crônica e as evidências disponíveis: uma revisão narrativa da literatura

Carolina Christianini Mizzaciⁱ, Rachel Rieiraⁱⁱ, Ana Luiza Cabrera Martimbianoⁱⁱⁱ

Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)

RESUMO

Introdução: A insuficiência cardíaca é uma síndrome clínica complexa de caráter sistêmico, definida como disfunção cardíaca que ocasiona inadequado suprimento sanguíneo para atender as necessidades metabólicas teciduais. É uma doença que se manifesta na maioria da população de forma crônica, progressiva e tem causa multifatorial. Caracteriza-se por interações frequentes, elevada prevalência, alta taxa de mortalidade e alto custo socioeconômico. O diagnóstico precoce e o tratamento efetivo são fundamentais no prognóstico desta síndrome. O tratamento medicamentoso visa diminuir a progressão da doença, reduzir mortalidade e hospitalização, aliviar sintomas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. **Objetivo:** Mapear as evidências sobre o tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca crônica do tipo sistólica ou com fração de ejeção reduzida. **Método:** Revisão narrativa da literatura de ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais. As seguintes bases de dados eletrônicas foram utilizadas: CENTRAL via Cochrane Library, MEDLINE via PubMed, LILACS via BVS e Embase via Elsevier. Como descritores, foram utilizados: insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca sistólica, tratamento medicamentoso, revisão, ensaio clínico. **Resultados:** Foi encontrado um total de 10.241 estudos nas diferentes bases de dados. Destes, os mais relevantes foram incluídos nesta revisão e os dados encontrados foram apresentados de forma narrativa. **Conclusão:** Os dados disponíveis demonstraram que o pilar do tratamento medicamentoso capaz de mudar a história natural da insuficiência cardíaca crônica inclui os moduladores do sistema renina-angiotensina-aldosterona e os bloqueadores dos receptores beta adrenérgicos. Para melhorar sintomas e reduzir hospitalização, estão os diuréticos, a digoxina e a ivabradina.

PALAVRAS-CHAVE: Insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca sistólica, tratamento medicamentoso, revisão, ensaio clínico

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca é uma síndrome resultante de uma lesão estrutural ou funcional do miocárdio. É caracterizada pela incapacidade do coração de propiciar suprimento adequado de sangue para atender às necessidades metabólicas tissulares. É, também, uma doença multissistêmica em

que está presente anormalidade da função cardíaca, muscular esquelética, renal e metabólica, associada a elevada estimulação do sistema nervoso simpático e a alterações neuro-humorais e inflamatórias.¹⁻⁴

A insuficiência cardíaca é a via final comum da maioria das doenças que acometem o coração e representa importante problema de saúde pública.⁵ O custo socioeconômico da síndrome é elevado e envolve dispêndio com medicamentos,

ⁱDoutora em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), médica do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

ⁱⁱDoutora em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), professora adjunta da Disciplina de Saúde Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp).

ⁱⁱⁱMestre em Ciências pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde Baseada em Evidências (Unifesp), assistente de pesquisa no Centro Cochrane do Brasil.

Endereço para correspondência:

Carolina Christianini Mizzaci

Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 — Vila Mariana — São Paulo — CEP 04012-909

Cel. (11) 96620-9622 — E-mail: carolina.mizzaci@hotmail.com

Fonte de fomento: nenhuma declarada — Conflito de interesse: nenhum declarado

Entrada: 2 de março de 2016 — Última modificação: 6 de julho de 2016 — Aceite: 12 de setembro de 2016

internações repetidas, perda de produtividade, aposentadorias precoces, eventuais cirurgias e transplante cardíaco. A insuficiência cardíaca afeta 2% a 3% da população em muitos países industrializados.^{6,7} O número de casos de insuficiência cardíaca continuará a crescer em decorrência da convergência de tendências epidemiológicas, como envelhecimento da população e melhora da sobrevivência após infarto do miocárdio, e da crescente incidência de obesidade, diabetes melito e hipertensão arterial sistêmica.^{8,9}

Nos Estados Unidos, mais de 650 mil novos casos de insuficiência cardíaca são diagnosticados anualmente e cerca de 5,1 milhões de pessoas têm insuficiência cardíaca clinicamente manifesta.¹⁰⁻¹² O custo total com essa síndrome excede US\$ 30 bilhões anualmente, mais da metade gastos com internações hospitalares.^{9,10} Os pacientes internados por insuficiência cardíaca são de alto risco para reinternações, com taxa de readmissão em um mês de até 25%.¹³ As projeções mostram que a prevalência da insuficiência cardíaca aumentará 46% de 2012 a 2030, resultando em mais de 8 milhões de pessoas com insuficiência cardíaca.^{9,14}

O retrato mais abrangente da situação no Brasil pode ser obtido por meio da análise dos registros do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Dados demonstram que, no ano de 2014, houve 224.290 internações por insuficiência cardíaca e 22.044 óbitos, gerando gastos com serviços hospitalares de R\$ 315.465.131,25.¹⁵ As projeções indicam que, em 2025, o Brasil terá a sexta maior população de idosos, aproximadamente 30 milhões de pessoas, 15% da população total. Isso deve resultar em aumento dos casos de insuficiência cardíaca e dos gastos com essa síndrome.¹⁶

O manejo otimizado da insuficiência cardíaca sistólica inclui combinação de terapias que influenciam favoravelmente no remodelamento miocárdico, por afetar a ativação neuro-hormonal e as vias fisiopatológicas mal adaptadas. Esses medicamentos incluem moduladores do sistema renina-angiotensina-aldosterona e bloqueadores do receptor beta-adrenérgico.⁴

O tratamento da insuficiência cardíaca evoluiu nos últimos anos e contribuiu com a melhora dos desfechos cardiovasculares. No entanto, a taxa de mortalidade por insuficiência cardíaca continua elevada, em torno de 50% em cinco anos do diagnóstico.^{9,12,17} A importância desta revisão reside no fato de abordar um problema de saúde pública, com alta taxa de hospitalização, alta taxa de mortalidade e alto custo socioeconômico. Além disso, o conhecimento mais adequado do manejo desta doença, baseado na melhor evidência científica disponível, pode mudar o prognóstico desses pacientes. A proposta desta revisão é fornecer explicações sobre os diferentes mecanismos pelos quais as intervenções terapêuticas atuam na modulação das vias que levam à progressão da

insuficiência cardíaca, com base nos principais estudos que demonstraram a efetividade desses agentes.

OBJETIVO

Mapear as evidências disponíveis sobre o tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca crônica do tipo sistólica ou com fração de ejeção reduzida.

MÉTODO

Desenho do estudo: Revisão narrativa da literatura.

Local: Universidade Federal de São Paulo.

Estratégia de busca: foi realizada busca eletrônica em diversas bases de dados, como CENTRAL via Cochrane Library, MEDLINE via PubMed, LILACS via Biblioteca Virtual em Saúde e Embase via Elsevier. As estratégias elaboradas e utilizadas para cada base de dados estão apresentadas na **Tabela 1**.

Foram incluídos, nesta revisão, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais. Descritores utilizados (MeSH): Insuficiência cardíaca, Insuficiência cardíaca sistólica, Tratamento medicamentoso, Revisão, Ensaio clínico. Idiomas utilizados: inglês e português.

Consideramos, nesta revisão, os estudos mais relevantes sobre o tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca crônica do tipo sistólica ou com fração de ejeção reduzida. Incluímos estudos com boa qualidade metodológica, com tamanho de amostra e poder estatístico adequados e que avaliaram desfechos relevantes para prática clínica e para política de saúde. Os dados encontrados foram apresentados de forma narrativa (síntese qualitativa).

RESULTADOS

A insuficiência cardíaca sistólica é definida por critérios clínicos de insuficiência cardíaca associada a fração de ejeção reduzida pelo ecocardiograma, fração de ejeção menor igual a 40%. Apesar de a doença coronária ser a maior causa deste tipo de insuficiência cardíaca outros fatores de risco podem resultar na síndrome.⁴ O manejo dos pacientes com insuficiência cardíaca ainda permanece um desafio, porque, apesar dos avanços terapêuticos alcançados, essa síndrome continua a produzir impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares, além de ser responsável por altas taxas de morbimortalidade.^{18,19} Os principais objetivos do tratamento dos doentes com insuficiência cardíaca são reduzir os sintomas, melhorar a qualidade de vida, prevenir a progressão da doença, e diminuir a hospitalização e a mortalidade. O tratamento da insuficiência cardíaca se resume em não medicamentoso, que inclui mudança de hábitos de vida,

Tabela 1. Estratégia de busca, realizada no dia 2 fevereiro de 2016, nas principais bases de dados

Bases de dados	Estratégia de busca	Resultado da busca
	#1 "Heart Failure"[Mesh] OR (Cardiac Failure Heart Decompensation) OR (Decompensation, Heart) OR (Heart Failure, Right-Sided) OR (Heart Failure, Right Sided) OR (Right-Sided Heart Failure) OR (Right Sided Heart Failure) OR (Myocardial Failure) OR (Congestive Heart Failure) OR (Heart Failure, Congestive) OR (Heart Failure, Left-Sided) OR (Heart Failure, Left Sided) OR (Left-Sided Heart Failure) OR (Left Sided Heart Failure)	
	#2 "Heart Failure, Systolic"[Mesh] OR (Heart Failures, Systolic) OR (Systolic Heart Failures) OR (Systolic Heart Failure)	
	#3 #1 OR #2	
	#4 "ivabradine" [Supplementary Concept] OR (7,8-dimethoxy-3-(3-(((4,5-dimethoxybenzocyclobutan-1-yl)methyl)methylamino)propyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzazepin-2-one) OR Corlanor OR (S 16257-2) OR (S-16257-2) OR (S-16260-2) OR (S 16260-2) OR (S 16257) OR (S-16257)	
	#5 "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) 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)	
	#6 "Nitrates"[Mesh]	
	#7 "Hydralazine"[Mesh] OR Hydralazin OR Hydrazinophthalazine OR Apressin OR Nepresol OR (Hydralazine mono-Hydrochloride) OR (Hydralazine mono Hydrochloride) OR (mono-Hydrochloride, Hydralazine) OR Apressoline OR Apresoline OR (Hydralazine Hydrochloride) OR (Hydrochloride, Hydralazine)	
	#8 "angiotensin converting enzyme 2" [Supplementary Concept] OR (ACE-related carboxypeptidase) OR (Angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase) OR (ACE2 enzyme) OR (Ace2 protein, mouse) OR (angiotensin I converting enzyme (peptidyl-dipeptidase A) 2, mouse) OR (Ace2 protein, rat) OR (angiotensin I converting enzyme (peptidyl-dipeptidase A) 2, rat) OR (ACE2 protein, human) OR (ACEH protein, human) OR (angiotensin converting enzyme 2, human) OR (angiotensin I converting enzyme (peptidyl-dipeptidase A) 2, human)	
MEDLINE (via PubMed)	#9 «Mineralocorticoid Receptor Antagonists»[Mesh] OR (Antagonists, Mineralocorticoid Receptor) OR (Receptor Antagonists, Mineralocorticoid) OR (Mineralocorticoid Antagonists) OR (Antagonists, Mineralocorticoid) OR (Aldosterone Receptor Antagonists) OR (Antagonists, Aldosterone Receptor) OR (Receptor Antagonists, Aldosterone) OR (Aldosterone Antagonists) OR (Antagonists, Aldosterone)	6.083
	#10 «Digoxin»[Mesh] OR Digacin OR (Lilly Brand of Digoxin) OR Digitek OR (UDL Brand of Digoxin) OR (Bertek Brand of Digoxin) OR Digoregen OR (R.A.N. Brand of Digoxin) OR Lanoxin OR (GlaxoSmithKline Brand 1 of Digoxin) OR (Glaxo Wellcome Brand of Digoxin) OR (Lanoxin-PG) OR (Lanoxin PG) OR Lenoxin OR (Virco Brand of Digoxin)OR (Digoxine Nativelle) OR (Nativelle, Digoxine) (Proctor and Gamble Brand of Digoxin) OR (Hemigoxine Nativelle) OR (Nativelle, Hemigoxine) OR Dilanacin OR (AWD.pharma Brand of Digoxin) OR Lanacordin OR (Kern Brand of Digoxin) Lanicor OR (Teofarma Brand of Digoxin) OR Lanoxicaps OR (GlaxoSmithKline Brand 2 of Digoxin) OR Mapluxin OR (Novartis Brand of Digoxin) OR (Digoxina Boehringer) OR (Boehringer, Digoxina) OR (Roche Brand of Digoxin)	
	#11 «Diuretics»[Mesh] OR (Diuretic Effect) OR (Effect, Diuretic) OR (Diuretic Effects) OR (Effects, Diuretic)	
	#12 «Adrenergic beta-Antagonists»[Mesh] OR (Adrenergic beta Antagonists) OR (beta-Antagonists, Adrenergic) OR (beta-Adrenergic Receptor Blockaders) OR (Blockaders, beta-Adrenergic Receptor) OR (Receptor Blockaders, beta-Adrenergic) OR (beta Adrenergic Receptor Blockaders) OR (beta-Adrenergic Blockers OR (Blockers, beta-Adrenergic) OR (beta Adrenergic Blockers) OR (beta-Blockers, Adrenergic) OR (Adrenergic beta-Blockers) OR (beta Blockers, Adrenergic) OR (Adrenergic beta-Receptor Blockaders) OR (Adrenergic beta Receptor Blockaders) OR (Blockaders, Adrenergic beta-Receptor) OR (beta-Receptor Blockaders, Adrenergic) OR (beta-Adrenergic Blocking Agents) OR (Agents, beta-Adrenergic Blocking) OR (Blocking Agents, beta-Adrenergic) OR (beta Adrenergic Blocking Agents)	
	#32 #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	
	#33 clinical[Title/Abstract]	
	#34 trial[Title/Abstract]	
	#35 #33 AND #34	
	#36 clinical trials as topic[MeSH Terms]	

Continua...

Tabela 1. Continuação

Bases de dados	Estratégia de busca	Resultado da busca
MEDLINE (via PubMed)	#37 clinical trial[Publication Type]	6083
	#38 random*[Title/Abstract]	
	#39 random allocation[MeSH Terms]	
	#40 therapeutic use[MeSH Subheading]	
	#41 #36 OR #37 #38 OR #39 OR #40	
	#42 #35 OR #41	
	#43 #32 AND #42	
LILACS (via BVS)	#1 MH:(Insuficiência Cardíaca OR Insuficiencia Cardíaca OR Heart Failure)	282
	#2 MH:(C14.280.434)	
	#3 TW:(Systolic Heart Failures)	
	#4 TW:(heart or cardia\$ or myocard\$)	
	#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4	
	#6 TW:(ivabradin\$ or coraxan or corlentor or procoralan)	
	#7 TW:(betabloqueador or beta-blockers)	
	#8 MH:(Ácidos Graxos Ômega-3 OR Ácidos Grasos Omega-3 OR Fatty Acids, Omega-3)	
	#9 MH:(Nitratos or Nitratos or Nitrates)	
	#10 MH:(Hidralazina or Hidralazina or Hydralazine)	
	#11 TW:(inibidor da enzima conversora de angiotensina or angiotensin converting enzyme 2)	
	#12 MH:(Diuréticos or Diuréticos or Diuretics)	
	#13 MH:(Digoxina or Digoxina or Digoxin)	
	#14 MH:(Antagonistas de Receptores de Mineralocorticoides or Antagonistas de Receptores de Mineralocorticoides or Mineralocorticoid Receptor Antagonists) TW:(antagonista da aldosterona)	
	#15 MH:(D06.347.700)	
	#16 MH:(D27.505.696.399.450.600)	
	#17 MH:(D27.505.696.560.500.726.249)	
	#18 TW:(Adrenergic beta-Antagonists)	
	#19 #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	
	#20 #16 OR #17 OR #18 OR #19	
	#21 #5 AND #20	
CENTRAL (via Cochrane Library)	#1 MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees	1.683
	#2 MeSH descriptor: [Heart Failure, Systolic] explode all trees	
	#3 #1 or #2	
	#4 ivabradin*	
	#5 MeSH descriptor: [Fatty Acids, Omega-3] explode all trees	
	#6 MeSH descriptor: [Nitrates] explode all trees	
	#7 MeSH descriptor: [Hydralazine] explode all trees	
	#8 MeSH descriptor: [Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors] explode all trees	
	#9 MeSH descriptor: [Mineralocorticoid Receptor Antagonists] explode all trees	
	#10 MeSH descriptor: [Digoxin] explode all trees	
	#11 MeSH descriptor: [Diuretics] explode all trees	
	#12 MeSH descriptor: [Adrenergic beta-Antagonists] explode all trees	
	#13 #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12	
	#14 #3 and #13	
Embase (via Elsevier)	('heart failure'/exp OR 'systolic heart failure'/exp) AND ('ivabradine'/exp OR 'omega 3 fatty acid' OR 'nitrate'/exp OR 'hydralazine'/exp OR 'angiotensin converting enzyme 2'/exp OR 'aldosterone antagonist'/exp OR 'digoxin'/exp OR 'diuretic agent'/exp OR 'beta adrenergic receptor blocking agent'/exp) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND ('clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de	2.193

nutrição e reabilitação, e tratamento farmacológico. Além desses, atualmente se pode utilizar, em casos específicos, os dispositivos cardíacos, como ressinchronizadores e cardiodesfibriladores implantáveis, assim como o transplante cardíaco e dispositivos de assistência circulatória.⁴

O desenvolvimento da classificação da insuficiência cardíaca em estágios e da classificação funcional dos pacientes foi muito importante para o manejo da síndrome. A quantificação dos sintomas de insuficiência cardíaca é útil para avaliar e melhorar a terapêutica utilizada, além de determinar o prognóstico. O grau da limitação imposta pela insuficiência cardíaca pode ser quantificado pela classificação funcional da New York Heart Association, segundo a qual os pacientes são classificados de acordo com os sintomas apresentados: sintomas de insuficiência cardíaca em repouso (Classe IV), aos pequenos esforços (Classe III), aos grandes esforços (Classe II) ou sem sintomas atribuíveis à doença cardíaca (Classe I).^{20,21} Outra classificação, que enfatiza tanto o desenvolvimento como a progressão da doença, é a da American Heart Association, que consiste em quatro estágios: A, B, C e D. Pacientes no estágio A são definidos como aqueles com fatores de risco predisponentes ao desenvolvimento da insuficiência cardíaca; aqueles assintomáticos, mas que apresentam doença cardíaca estrutural, são incluídos no estágio B; o estágio C indica pacientes com sintomas atuais ou passados de insuficiência cardíaca associados a doença cardíaca estrutural subjacente; e o estágio D indica pacientes com insuficiência cardíaca refratária.^{4,22}

A insuficiência cardíaca é a via final comum de muitas doenças que afetam o coração e, por esse motivo, o tratamento de fatores de risco potenciais a seu desenvolvimento é importante. Pacientes em estágio A da American Heart Association devem ter os fatores de risco, como hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e diabetes melito, rigorosamente controlados. Nos pacientes que já desenvolveram alteração estrutural cardíaca, estágios B a D, a escolha do tratamento depende da classe funcional da New York Heart Association. Para os pacientes assintomáticos (Classe I da New York Heart Association), o objetivo do tratamento é retardar a progressão da doença, bloqueando o sistema neuro-humoral e o remodelamento cardíaco. Para os pacientes com sintomas (Classe II-IV da New York Heart Association), o tratamento visa aliviar a retenção de líquidos, reduzir a morbidade, além de diminuir o risco de progressão da doença e morte.⁴

O tratamento medicamentoso utilizado na insuficiência cardíaca crônica com fração de ejeção reduzida inclui fármacos que modificam a história natural da doença, como betabloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina, bloqueadores dos receptores da angiotensina e antagonista da aldosterona. Esses medicamentos agem em diferentes mecanismos, bloqueando, assim, os sistemas envolvidos no

desenvolvimento e na progressão da insuficiência cardíaca, com consequentes benefícios clínicos na redução dos sintomas, da hospitalização e da mortalidade.^{4,23} Os diuréticos e os digitálicos têm, principalmente, a função de melhorar os sintomas decorrentes da doença. Outros fármacos da classe dos vasodilatadores também utilizadas no tratamento são o nitrato e a hidralazina.⁴

1. Betabloqueadores

No início do curso da insuficiência cardíaca, ocorre a ativação do sistema nervoso simpático. Os níveis plasmáticos elevados de noradrenalina desempenham papel primário na progressão da disfunção ventricular esquerda e no prognóstico desfavorável da insuficiência cardíaca. A estimulação simpática generalizada causa elevação da frequência cardíaca, aumento do consumo de oxigênio, apoptose de miócitos cardíacos, além do potencial efeito arritmogênico e de sua ação em outros órgãos, como ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, com consequente retenção de sódio, vasoconstrição sistêmica e aumento da resistência vascular periférica.²⁴ Para reduzir o efeito prejudicial da estimulação simpática, os betabloqueadores passaram a ser usados no tratamento da insuficiência cardíaca.^{4,16,24}

Atualmente, está bem consolidado o uso do betabloqueador no tratamento da insuficiência cardíaca. As evidências que apoiam o uso dos betabloqueadores, como carvedilol, succinato de metoprolol e bisoprolol, na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida vêm dos resultados positivos dos ensaios clínicos publicados no final da década de 1990.²⁵⁻²⁷ Os seguintes estudos randomizados demonstraram resultados consistentes na redução da mortalidade e das hospitalizações por insuficiência cardíaca:

- Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group Carvedilol Trial (ANZ-Carvedilol), com risco relativo (RR) de 0,74 ($P = 0,02$),²⁸
- Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II), com RR de 0,58 ($P < 0,001$);²⁹
- Metoprolol CR/XL Randomized International Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF), com redução do risco de 19% ($P < 0,001$);³⁰
- Carvedilol Post-Infarct Survival Control in LV Dysfunction (CAPRICORN), com *hazard ratio*, HR, de 0,75 ($P < 0,03$)³¹ e
- Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS), com redução do risco de 27% ($P < 0,00002$).³²

As mais recentes diretrizes internacionais disponíveis a respeito do tema recomendam, de forma robusta, o uso dos seguintes betabloqueadores para redução da mortalidade na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida: bisoprolol, succinato de metoprolol e carvedilol (Classe I; Nível de Evidência A).^{4,23,33}

2. Inibidores da enzima conversora da angiotensina e bloqueadores dos receptores de angiotensina

Na insuficiência cardíaca, os componentes do sistema renina-angiotensina-aldosterona estão ativados. Os mecanismos responsáveis por sua ativação incluem hipoperfusão renal e aumento da estimulação simpática renal. Como consequência dessa ativação, ocorre aumento da liberação de renina, que, por sua vez, cliva o angiotensinogênio em angiotensina I, e esta é convertida em angiotensina II, um potente vasoconstritor que contribui para a elevação da resistência vascular periférica. A angiotensina II também, aumenta a liberação de noradrenalina pelo sistema adrenérgico, assim como de aldosterona, pela suprarrenal. Aldosterona e angiotensina II também estão envolvidas nos mecanismos de remodelamento cardíaco, por meio da apoptose dos miócitos.²⁴ Para bloquear os efeitos danosos da ativação desse sistema, os inibidores da enzima conversora da angiotensina e os bloqueadores dos receptores de angiotensina são recomendados no tratamento da insuficiência cardíaca.⁴

Os inibidores da enzima conversora da angiotensina, além de inibirem esta enzima, fazem o bloqueio da cininase plasmática, impedindo assim a degradação da bradicinina com consequente aumento dos níveis circulantes desse vasodilatador. Como efeito, ocorre vasodilatação arteriolar e venosa e menor retenção de sódio e água.^{24,34}

Os inibidores da enzima conversora da angiotensina constituem grupo de fármacos de importância comprovada no favorecimento da melhora de pacientes com insuficiência cardíaca, tanto em relação à morbidade como em relação à mortalidade. Essa afirmação baseia-se em numerosos ensaios clínicos randomizados, controlados com placebo, que testaram os benefícios dos inibidores da enzima conversora da angiotensina nos diferentes estágios evolutivos da insuficiência cardíaca. Estudos como o Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS; RR: 31%, $P < 0,001$)³⁵ e Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD; redução do risco: 26%; $P < 0,0001$);³⁶ demonstraram que a associação dos inibidores da enzima conversora da angiotensina no tratamento da insuficiência cardíaca reduz a mortalidade e a taxa de hospitalização. Esses benefícios também foram confirmados na metanálise de três estudos randomizados (*odds ratio*, OR: 0,74; $P < 0,0001$).³⁷ Na metanálise, foram incluídos os estudos Survival and Ventricular Enlargement Trial (SAVE),³⁸ Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE)³⁹ e Trandolapril Cardiac Evaluation Study (TRACE).⁴⁰

As mais recentes diretrizes internacionais disponíveis a respeito do tema recomendam de forma robusta o uso dos inibidores da enzima conversora de angiotensina para redução de morbidade e mortalidade (Classe I; Nível de Evidência A).^{4,23,33}

Os bloqueadores dos receptores de angiotensina são recomendados como alternativa aos inibidores da enzima conversora da angiotensina em pacientes intolerantes a essa classe de medicamentos (Classe I, Nível de Evidência A). O estudo Candesartan in Heart Failure – Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM),⁴¹ demonstrou que, em pacientes com baixa fração de ejeção e intolerância aos inibidores da enzima conversora da angiotensina, candesartana reduziu a mortalidade e a hospitalização por insuficiência cardíaca, (HR: 0,82; $P < 0,0001$). Achado similar foi demonstrado no Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT),⁴² com o uso de valsartana, (RR 0,56; $P < 0,001$).

3. Antagonistas dos receptores de aldosterona

A ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona na insuficiência cardíaca aumenta a síntese de aldosterona. Esta, por sua vez, estimula a produção de fibroblastos, aumentando, assim, a fibrose e a apoptose de miócitos cardíacos, o que leva ao remodelamento e à disfunção miocárdica. Para bloquear esses efeitos, os antagonistas dos receptores de mineralocorticoides são prescritos na insuficiência cardíaca.^{4,24}

A eficácia desses medicamentos em reduzir a mortalidade foi demonstrada pelo Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES),⁴³ que demonstrou redução da mortalidade geral e do número de internações por insuficiência cardíaca e melhora da classe funcional da New York Heart Association com o uso de espironolactona em pacientes com insuficiência cardíaca crônica, fração de ejeção menor que 35% e classe funcional III-IV da New York Heart Association, (RR: 0,70 $P < 0,001$). O Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS)⁴⁴ avaliou a eplerenona em pacientes com infarto agudo do miocárdico complicado com disfunção miocárdica e demonstrou benefícios, como redução da mortalidade cardiovascular, (RR: 0,68; $P < 0,003$). Mais recentemente, o Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS)⁴⁵ demonstrou que a eplerenona reduziu a mortalidade geral, a mortalidade cardiovascular e as hospitalizações por insuficiência cardíaca em pacientes com classe funcional II da New York Heart Association, (HR: 0,63; $P < 0,001$). Com os resultados positivos desses estudos, é preciso considerar a adição dos antagonistas dos receptores de aldosterona para os pacientes com insuficiência cardíaca que já estão em uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina ou bloqueadores do receptor de angiotensina e betabloqueadores.⁴

A recomendação do uso dos antagonistas de receptores de aldosterona para redução de morbidade e mortalidade está descrita na **Tabela 2**.^{4,23,33}

4. Diuréticos

Os ensaios clínicos controlados demonstraram a capacidade dos diuréticos de aumentar a excreção urinária de sódio e diminuir os sinais clínicos de retenção de líquidos, com consequente melhora dos sintomas e da tolerância ao exercício em pacientes com insuficiência cardíaca. Assim, esses fármacos devem ser prescritos para pacientes sintomáticos. No entanto, o efeito dos diuréticos na mortalidade não foi comprovado.^{4,46-48}

As mais recentes diretrizes internacionais recomendam, para redução de sintomas, o uso de diurético em pacientes que apresentem retenção hídrica (Classe I; Nível de Evidência C).^{4,23,33}

5. Hidralazina e dinitrato de isossorbida

Na insuficiência cardíaca crônica, a resistência vascular periférica está aumentada; assim, os agentes vasodilatadores, por causarem redução da pré- e da pós-carga, tendem a melhorar o desempenho cardíaco. A combinação de hidralazina e dinitrato de isossorbida na insuficiência cardíaca foi avaliada em alguns estudos, como o Veterans Affairs Cooperative Study on Vasodilator Therapy of Heart Failure

(V-HeFT).⁴⁹ Essa combinação mostrou-se benéfica, com redução da mortalidade e da hospitalização em pacientes negros com insuficiência cardíaca e fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida que permanecem sintomáticos apesar do uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina, betabloqueadores e aldosterona (redução do risco: 34%; $P < 0,028$). A associação de hidralazina e dinitrato de isossorbida deve ser considerada como opção terapêutica para ser empregada em pacientes que não estão evoluindo bem na vigência do tratamento medicamentoso otimizado ou que apresentem contraindicação para o uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina ou bloqueadores dos receptores de angiotensina.⁴

A recomendação do uso de hidralazina e dinitrato de isossorbida para redução de morbidade e mortalidade está descrita na **Tabela 3**.^{4,23,33}

6. Digoxina

Um dos principais efeitos da digoxina na insuficiência cardíaca é sua ação inotrópica positiva. Esse mecanismo de ação está relacionado à inibição da bomba de sódio/potássio adenosinatrifosfatase (Na^+/K^+ ATPase), com consequente

Tabela 2. Recomendação para o uso do antagonista dos receptores de aldosterona

Diretriz	Classe/Nível de Evidência
American Heart Association European Society of Cardiology	Classe I/Nível de Evidência A, para pacientes em classe funcional da NYHA II-IV e com fração de ejeção abaixo de 35%
Sociedade Brasileira de Cardiologia	Classe I/Nível de Evidência A, em pacientes com classe funcional III-IV da NYHA Classe IIa/Nível de evidência C, em pacientes em classe funcional II

Tabela 3. Recomendação para o uso de hidralazina e dinitrato de isossorbida

Diretriz	Classe/Nível de Evidência
American Heart Association	Classe I/Nível de evidência A, para pacientes afrodescendentes em classe funcional da NYHA III-IV já em uso de betabloqueadores e inibidores da enzima conversora de angiotensina Classe IIa/Nível de Evidência B para pacientes que não podem receber inibidores da enzima conversora da angiotensina ou bloqueadores dos receptores da enzima conversora de angiotensina
European Society of Cardiology	Classe IIb/Nível de evidência B como alternativa aos inibidores da enzima conversora da angiotensina ou bloqueadores dos receptores da enzima conversora de angiotensina ou para pacientes que persistem sintomáticos em uso do tratamento otimizado
Sociedade Brasileira de Cardiologia	Classe I/Nível de evidência A para afrodescendentes em Classe funcional II-IV da NYHA já em uso de betabloqueadores e inibidores da enzima conversora de angiotensina Classe I/Nível de evidência B para pacientes de qualquer etnia em classe funcional I da NYHA que não podem receber inibidores da enzima conversora da angiotensina ou bloqueadores dos receptores da enzima conversora de angiotensina Classe IIa/Nível de Evidência C para pacientes refratários ao tratamento otimizado

aumento de cálcio intracelular e da força de contração miocárdica. Estudos como Randomized Assessment of Digoxin on Inhibitors of Angiotensin-Converting Enzyme (RADIANCE) ($P < 0,001$);⁵⁰ Prospective Randomized Study of Ventricular Failure and the Efficacy of Digoxin (PROVED) ($P < 0,003$)⁵¹ e Digitalis Investigation Group (DIG) ($P < 0,001$),⁵² demonstraram que o tratamento com digoxina pode melhorar os sintomas, a qualidade de vida, a tolerância ao exercício e a hospitalização em pacientes com insuficiência cardíaca, porém sem redução da taxa de mortalidade.

A recomendação do uso de digoxina para redução de hospitalização por insuficiência cardíaca está na **Tabela 4**.^{4,23,33}

7. Ômega 3

Diversos estudos epidemiológicos têm sugerido que o consumo de doses elevadas de ácidos graxos poli-insaturados ômega 3, encontrados no óleo de peixe, ricos em ácido eicosapentaenoico e docosaenoico, pode reduzir a incidência e a mortalidade por insuficiência cardíaca.⁵³ O Cardiovascular Health Study, envolvendo 4.738 pacientes com média de idade de 65 anos, observou correlação inversa entre ingestão de peixe e incidência de insuficiência cardíaca (HR: 0,80; $P = 0,009$).⁵⁴ Resultados semelhantes foram encontrados em outro estudo, com 60 mil pacientes, com acompanhamento de 13 anos.⁵⁵ No estudo Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico Heart Failure (GISSI-HF),⁵⁶ que incluiu 6.975 pacientes, 1 g de ômega 3 adicionado à terapêutica otimizada resultou em redução da mortalidade e da hospitalização (HR: 0,92 $P = 0,009$). Os mecanismos desse potencial benefício são complexos e não totalmente esclarecidos, tendo sido apontadas diversas vias, entre as quais: ação sobre os receptores ativados por proliferador de peroxissoma alfa e gama e regulação da expressão gênica de controle do consumo miocárdico de

ácidos graxos e metabolismo, aumento sérico da adiponectina plasmática e redução das citocinas séricas.⁵⁷⁻⁵⁹

A recomendação para o uso de ômega 3 está descrita na **Tabela 5**.^{4,23,33}

8. Ivabradina

A evolução do tratamento da insuficiência cardíaca apresentou impacto positivo na melhora da sobrevida, apesar disso, as taxas de mortalidade e hospitalização continuam elevadas.¹² No estudo Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC),¹⁷ as taxas de mortalidade após hospitalização por insuficiência cardíaca em 30 dias, 1 ano e 5 anos foram de 10,4%, 22% e 42,3%, respectivamente. Em um estudo de coorte, com dados de mortalidade em 5 anos de pacientes com insuficiência cardíaca, a sobrevida nos estágios A, B, C e D da American Heart Association foi de 97%, 96%, 75% e 20%, respectivamente.⁶⁰

Como demonstrado em vários estudos, a frequência cardíaca elevada está relacionada com risco de morte cardiovascular e hospitalização.⁶¹⁻⁶⁶ A relação entre frequência cardíaca e disfunção ventricular tem sido muito estudada, por não ser somente um marcador de risco, mas, também, um alvo terapêutico a ser alcançado no tratamento da insuficiência cardíaca.^{4,67,68} Pacientes com insuficiência cardíaca têm atividade simpática aumentada, o que está associado ao maior efeito cronotrópico positivo, afetando diretamente o desempenho cardíaco por causar alteração do consumo de oxigênio e redução do enchimento diastólico e da perfusão coronária, além de seu efeito pró-arritmico.^{68,69} Uma metanálise com 23 estudos demonstrou diminuição do risco relativo de morte de 18% com a redução de 5 batimentos por minuto na frequência cardíaca em pacientes tratados com betabloqueadores.⁷⁰ Existe, também, correlação entre redução da frequência cardíaca e melhora da fração de ejeção do ventrículo esquerdo em pacientes com insuficiência cardíaca.⁷¹

Tabela 4. Recomendação do uso de digoxina

Diretriz	Classe/Nível de Evidência
American Heart Association	Classe IIa/Nível de Evidência B
European Society of Cardiology	Classe IIb/Nível de evidência B para pacientes que não toleram betabloqueadores ou que persistem com sintomas apesar do seu uso
Sociedade Brasileira de Cardiologia	Classe I/Nível de evidência A para pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo abaixo de 45% em ritmo sinusal, sintomáticos e com tratamento otimizado

Tabela 5. Recomendação para o uso de ômega 3

Diretriz	Classe/Nível de Evidência
American Heart Association	Classe IIa/Nível de Evidência B, para pacientes em classe funcional II-IV da NYHA
European Society of Cardiology	Classe IIb/Nível de evidência B como adjunto à terapia otimizada
Sociedade Brasileira de Cardiologia	Classe IIa/Nível de Evidência C, para pacientes em classe funcional II-III da NYHA em tratamento otimizado

No tratamento da insuficiência cardíaca, os betabloqueadores representaram grande avanço terapêutico, porque, além de outros benefícios já comprovados, eles interferem com os efeitos nocivos da ativação simpática generalizada.⁷² Apesar disso, alguns pacientes são intolerantes a essa medicação em decorrência de seus efeitos adversos, como bradicardia e hipotensão arterial sintomática.^{4,73} Ao contrário dos betabloqueadores, a ivabradina não modifica a contratilidade miocárdica, a condução intracardíaca e a pressão arterial sistêmica, mesmo em pacientes com função sistólica comprometida.^{74,75}

Diversos estudos têm avaliado os efeitos da ivabradina na insuficiência cardíaca e na doença arterial coronária crônica.⁷⁶⁻⁸⁰ Os dois maiores ensaios clínicos que pesquisaram os efeitos da ivabradina nessa população de pacientes foram o “Morbidity-mortality evaluation of the I_f inhibitor ivabradine in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction” (BEAUTIFUL) e o “Systolic Heart failure treatment with the I_f inhibitor ivabradine Trial” (SHIFT).^{81,82} No estudo BEAUTIFUL, não houve redução da taxa de hospitalização e da mortalidade no grupo que recebeu ivabradina comparada com placebo (HR: 1,00; P = 0,94). No entanto, no subgrupo de pacientes com frequência cardíaca maior que 70 bpm, houve redução da hospitalização por infarto agudo do miocárdio ou angina instável (HR: 0,78; P = 0,023). No estudo SHIFT, não houve redução da mortalidade cardiovascular (HR: 0,91; P = 0,128), mas houve redução da taxa de hospitalização por insuficiência cardíaca (HR: 0,74; P < 0,0001).

A recomendação para o uso de ivabradina no tratamento da insuficiência cardíaca crônica está disposta na **Tabela 6**.^{4,23,33}

DISCUSSÃO

É fato notório a evolução, nos últimos anos, da terapêutica utilizada na insuficiência cardíaca crônica. Devemos esta evolução à pesquisa científica, que transforma nossa

necessidade de informação em uma questão a ser respondida e que será testada, adequadamente, à luz da ciência. Sabemos que, por muito tempo, a medicina baseou-se para tomada de conduta apenas em experiências individuais, raciocínios dedutivos e teorias fisiopatológicas.⁸³ Sabemos, também, que nem sempre a teoria fisiopatológica se confirma na prática clínica — temos como exemplo o uso dos betabloqueadores na insuficiência cardíaca que, durante muito tempo, foi contraindicado com base em suas ações inotrópica e cronotrópica negativas e em seus efeitos hemodinâmicos agudos. Porém, após a era da medicina baseada em evidências, isso mudou, porque este tipo de medicina tira a ênfase da prática baseada apenas em intuições e deduções para nos nortear na busca da melhor evidência disponível para a tomada de decisão.^{83,84}

A medicina baseada em evidências é definida como o elo entre a boa pesquisa científica e a prática clínica.⁸⁵ Este tipo de medicina utiliza provas científicas existentes e disponíveis no momento, com boa validade interna e externa, para a aplicação de seus resultados na prática clínica. Quando abordamos o tratamento e falamos em evidências, referimo-nos a efetividade, eficiência, eficácia e segurança. A efetividade diz respeito ao tratamento que funciona em condições do mundo real. A eficiência diz respeito ao tratamento barato e acessível para que os pacientes possam dele usufruir. Referimo-nos à eficácia quando o tratamento funciona em condições de mundo ideal. E, por último, a segurança significa que uma intervenção possui características confiáveis que tornam improvável a ocorrência de algum efeito indesejável para o paciente.⁸⁶

O processo da medicina baseada em evidências inicia-se pela formulação de uma questão clínica de interesse. Uma pergunta formulada é o primeiro e mais importante passo para o início de uma pesquisa, pois diminui as possibilidades de ocorrerem erros sistemáticos durante a elaboração, o planejamento, a análise estatística e a conclusão de um projeto de pesquisa. Uma boa pergunta científica consiste em quatro

Tabela 6. Recomendação para o uso de ivabradina

Diretriz	Classe/Nível de Evidência
American Heart Association	Não há recomendação sobre o uso de ivabradina no tratamento da insuficiência cardíaca crônica
European Society of Cardiology	Para redução de hospitalização por insuficiência cardíaca: Classe IIa/Nível de evidência B para pacientes sintomáticos apesar do uso de betabloqueador, Classe IIb/Nível de evidência C para os intolerantes aos betabloqueadores
Sociedade Brasileira de Cardiologia	Para melhorar a função ventricular e reduzir o risco cardiovascular através da redução da combinação de morte cardiovascular e hospitalização por insuficiência cardíaca, redução do risco de infarto agudo do miocárdio fatal e não fatal e da redução da mortalidade por insuficiência cardíaca: Classe IIa/Nível de evidência A

itens fundamentais: situação clínica (qual é a doença), intervenção (qual é o tratamento de interesse a ser testado), grupo controle (placebo, nenhuma intervenção ou outra intervenção) e desfecho clínico.⁸⁶

Uma vez definida a pergunta, o próximo passo é saber qual é o melhor desenho de estudo para responder à questão clínica. Se a pergunta for sobre terapêutica, o melhor desenho de pesquisa são as revisões sistemáticas com ou sem metanálises (consideradas nível I de evidências), seguidas dos grandes ensaios clínicos, denominados *mega trials* (com mais de 1.000 pacientes – nível II de evidências), ensaios clínicos com menos de 1.000 pacientes (nível III de evidências), estudos de coorte (nível IV de evidências), estudos tipo caso-controle (nível V de evidências), séries de casos (nível VI de evidências), relatos de caso (nível VII de evidências) e, por último na pirâmide de evidências, está a opinião de especialistas — o que não é demérito nenhum, porque é a partir das experiências e opiniões dos especialistas que surgirão perguntas que serão testadas em estudos. Dessa maneira, existe associação entre o modelo de pesquisa utilizado e o nível de evidência, ou seja, o grau de confiabilidade nas informações obtidas depende do tipo de estudo realizado.⁸³

De acordo com as evidências científicas disponíveis, o pilar do tratamento medicamentoso da insuficiência cardíaca, que muda o prognóstico, diminui a progressão da doença e a mortalidade, inclui os betabloqueadores, os inibidores da enzima conversora da angiotensina, bloqueadores dos receptores da angiotensina e os antagonistas de aldosterona.⁴ Em relação à terapêutica que melhora sintomas e reduz hospitalização, estão disponíveis os diuréticos, a digoxina e a ivabradina.^{4,82} Desta forma, mais uma vez, a medicina baseada em evidências, a partir de suas ferramentas, como a elaboração de ensaios clínicos bem delineados que se preocupam com a

qualidade de seus resultados, pode proporcionar ao profissional de saúde tomadas de decisão consistentes.

Apesar dos progressos conquistados no tratamento da insuficiência cardíaca, esta continua relacionada com alta taxa de hospitalização e mortalidade.⁵ Isso porque esta é uma doença prevalente, de caráter progressivo e que, muitas vezes, tem seu diagnóstico e tratamento tardio. A insuficiência cardíaca é a via final comum de muitas doenças que afetam o coração e, por esse motivo, o tratamento de fatores de risco potenciais para seu desenvolvimento é importante. Além da intensificação do tratamento dos pacientes com insuficiência cardíaca manifesta, é fundamental a implementação de medidas preventivas que alcancem grande número de indivíduos com risco para esta doença. Por tudo isso, a prevenção e o tratamento de doenças como hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes melito e doença vascular aterosclerótica poderão ter impacto na incidência da insuficiência cardíaca.

Novas abordagens terapêuticas, que visem redução de mortalidade, redução da hospitalização e melhora da qualidade de vida, se fazem necessárias. Essas terapêuticas devem ser testadas por meio de ensaios clínicos randomizados de boa qualidade.

CONCLUSÃO

A insuficiência cardíaca está associada à alta taxa de hospitalização e mortalidade, além de comprometer a qualidade de vida dos pacientes. O diagnóstico precoce e o tratamento adequado fundamentais para mudar o prognóstico desta doença. De acordo com as evidências científicas, o tratamento medicamentoso que reduz mortalidade inclui os moduladores do sistema renina-angiotensina-aldosterona e os bloqueadores dos receptores beta adrenérgicos. Para melhorar sintomas e reduzir hospitalização, estão os diuréticos, a digoxina e a ivabradina.

REFERÊNCIAS

1. Alpert NR, Mulieri LA, Hasenfuss G, Holubarsch C. Myocyte reorganization in hypertrophied and failing hearts. *Eur Heart J*. 1995;16 Suppl C:2-7.
2. Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, et al. Tumor necrosis factor-alpha and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart. *Circulation*. 1996;93(4):704-11.
3. De Keulenaer GW, Brutsaert DL. Pathogenesis of heart failure. Changing conceptual paradigms. *Acta Cardiol*. 1998;53(3):131-41.
4. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16):e147-239.
5. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J*. 1997;18(2):208-25.
6. Bonow RO, Bennett S, Casey DE Jr, et al. ACC/AHA clinical performance measures for adults with chronic heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures (Writing Committee to Develop Heart Failure Clinical Performance Measures) endorsed by the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(6):1144-78.

7. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*. 2008;29(19):2388-442.
8. Wang YC, Colditz GA, Kuntz KM. Forecasting the obesity epidemic in the aging U.S. population. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15(11):2855-65.
9. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(3):e28-e292.
10. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127(1):e6-e245.
11. Curtis LH, Whellan DJ, Hammill BG, et al. Incidence and prevalence of heart failure in elderly persons, 1994-2003. *Arch Intern Med*. 2008;168(4):418-24.
12. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA*. 2004;292(3):344-50.
13. Krumholz HM, Merrill AR, Schone EM, et al. Patterns of hospital performance in acute myocardial infarction and heart failure 30-day mortality and readmission. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2(5):407-13.
14. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail*. 2013;6(3):606-19.
15. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. Notas técnicas. Mortalidade – Brasil. Período 2014. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def2014>. Acessado em 2016 (6 set).
16. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Revisão das II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol*. 2002;79(suplemento IV):1-30.
17. Loefer LR, Rosamond WD, Chang PP, Folsom AR, Chambless LE. Heart failure incidence and survival (from the Atherosclerosis Risk in Communities study). *Am J Cardiol*. 2008;101(7):1016-22.
18. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93(9):1137-46.
19. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2001;3(3):315-22.
20. Editorial: Major changes made by Criteria Committee of the New York Heart Association. *Circulation*. 1974;49(3):390.
21. Dolgin M. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 9th ed. Boston: Little Brown & Co; 1994.
22. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009;119(14):1977-2016.
23. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(8):803-69.
24. Greenberg B, Kahn AM. Clinical assessment of heart failure. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, eds. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2012. p. 505-15.
25. Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein JD, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure. The PRECISE Trial. Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise. *Circulation*. 1996;94(11):2793-9.
26. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med*. 1996;334(21):1349-55.
27. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet*. 1993;342(8885):1441-6.
28. Doughty RN, Whalley GA, Gamble G, MacMahon S, Sharpe N. Left ventricular remodeling with carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(5):1060-6.
29. Lechat P, Hulot JS, Escolano S, et al. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial. *Circulation*. 2001;103(10):1428-33.
30. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA*. 2000;283(10):1295-302.
31. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*. 2001;357(9266):1385-90.
32. Rouleau JL, Roecker EB, Tendra M, et al. Influence of pretreatment systolic blood pressure on the effect of carvedilol in patients with severe chronic heart failure: the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(8):1423-9.
33. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica - 2012. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98(1 supl.1):1-33.
34. Borek M, Charlap S, Frishman WH. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in heart failure. *Med Clin North Am*. 1989;73(2):315-38.
35. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med*. 1987;316(23):1429-35.
36. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med*. 1991;325(5):293-302.
37. Flather MD, Yusuf S, Køber L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet*. 2000;355(9215):1575-81.
38. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med*. 1992;327(10):669-77.

39. Cleland JG, Erhardt L, Hall AS, Winter C, Ball SG. Validation of primary and secondary outcomes and classification of mode of death among patients with clinical evidence of heart failure after a myocardial infarction: a report from the Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1993;22 Suppl 9:S22-7.
40. Torp-Pedersen C, Køber L. Effect of ACE inhibitor trandolapril on life expectancy of patients with reduced left-ventricular function after acute myocardial infarction. TRACE Study Group. Trandolapril Cardiac Evaluation. *Lancet.* 1999;354(9172):9-12.
41. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet.* 2003;362(9386):759-66.
42. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, et al. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(8):1414-21.
43. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341(10):709-17.
44. Pitt B, White H, Nicolau J, et al. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(3):425-31.
45. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364(1):11-21.
46. Patterson JH, Adams KF, Applefeld MM, Corder CN, Masse BR. Oral torsemide in patients with chronic congestive heart failure: effects on body weight, edema, and electrolyte excretion. Torsemide Investigators Group. *Pharmacotherapy.* 1994;14(5):514-21.
47. Wilson JR, Reichek N, Dunkman WB, Goldberg S. Effect of diuresis on the performance of the failing left ventricle in man. *Am J Med.* 1981;70(2):234-9.
48. Richardson A, Bayliss J, Scriven AJ, et al. Double-blind comparison of captopril alone against frusemide plus amiloride in mild heart failure. *Lancet.* 1987;2(8561):709-11.
49. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med.* 1986;314(24):1547-52.
50. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325(5):303-10.
51. Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, et al. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. PROVED Investigative Group. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22(4):955-62.
52. Gheorghiadu M, Pitt B. Digitalis Investigation Group (DIG) trial: a stimulus for further research. *Am Heart J.* 1997;134(1):3-12.
53. Dijkstra SC, Brouwer IA, van Rooij FJ, et al. Intake of very long chain n-3 fatty acids from fish and the incidence of heart failure: the Rotterdam Study. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(10):922-8.
54. Mozaffarian D, Bryson CL, Lemaitre RN, Burke GL, Siscovick DS. Fish intake and risk of incident heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(12):2015-21.
55. Yamagishi K, Iso H, Date C, et al. Fish, omega-3 polyunsaturated fatty acids, and mortality from cardiovascular diseases in a nationwide community-based cohort of Japanese men and women the JACC (Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(12):988-96.
56. Marchioli R, Levantesi G, Sillelta MG, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids and rosuvastatin in patients with heart failure: results of the GISSI-HF trial. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2009;7(7):735-48.
57. Mehra MR, Lavie CJ, Ventura HO, Milani RV. Fish oils produce anti-inflammatory effects and improve body weight in severe heart failure. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25(7):834-8.
58. Neschen S, Morino K, Rossbacher JC, et al. Fish oil regulates adiponectin secretion by a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma-dependent mechanism in mice. *Diabetes.* 2006;55(4):924-8.
59. Itoh M, Suganami T, Satoh N, et al. Increased adiponectin secretion by highly purified eicosapentaenoic acid in rodent models of obesity and human obese subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(9):1918-25.
60. Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, et al. Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College of Cardiology/American Heart Association heart failure staging criteria in the community. *Circulation.* 2007;115(12):1563-70.
61. Tardif JC. Heart rate as a treatable cardiovascular risk factor. *Br Med Bull.* 2009;90:71-84.
62. Dyer AR, Persky V, Stamler J, et al. Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality: findings in three Chicago epidemiologic studies. *Am J Epidemiol.* 1980;112(6):736-49.
63. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J.* 1987;113(6):1489-94.
64. Palatini P, Casiglia E, Julius S, Pessina AC. High heart rate: a risk factor for cardiovascular death in elderly men. *Arch Intern Med.* 1999;159(6):585-92.
65. Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, et al. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med.* 2005;352(19):1951-8.
66. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2006;27(1):65-75.
67. Thackray SD, Ghosh JM, Wright GA, et al. The effect of altering heart rate on ventricular function in patients with heart failure treated with beta-blockers. *Am Heart J.* 2006;152(4):713.e9-13.
68. Böhm M. [Pathophysiology of heart failure today]. *Herz.* 2002;27(2):75-91.
69. Kaye DM, Lefkowitz J, Jennings GL, et al. Adverse consequences of high sympathetic nervous activity in the failing human heart. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26(5):1257-63.
70. McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, Leung AA, Armstrong PW. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med.* 2009;150(11):784-94.
71. Doughty RN, Whalley GA, Walsh HA, et al. Effects of carvedilol on left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: the CAPRICORN Echo Substudy. *Circulation.* 2004;109(2):201-6.
72. Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. *Circulation.* 2005;111(21):2837-49.

73. Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U, et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(10):1173-84.
74. Savelieva I, Camm AJ. I f inhibition with ivabradine: electrophysiological effects and safety. *Drug Saf.* 2008;31(2):95-107.
75. Manz M, Reuter M, Lauck G, Omran H, Jung W. A single intravenous dose of ivabradine, a novel I(f) inhibitor, lowers heart rate but does not depress left ventricular function in patients with left ventricular dysfunction. *Cardiology.* 2003;100(3):149-55.
76. Sarullo FM, Fazio G, Puccio D, et al. Impact of "off-Label" use of ivabradine on exercise capacity, gas exchange, functional class, quality of life, and neurohormonal modulation in patients with ischemic chronic heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2010;15(4):349-55.
77. Mansour S, Youssef A, Rayan M, Ayman Saleh M. Efficacy of ivabradine in idiopathic dilated cardiomyopathy patients with chronic heart failure. *The Egyptian Heart Journal.* 2011;63(2):79-85. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1110260811000457>. Acessado em 2016 (6 set).
78. Abdel Hady YA. Effects of adding ivabradine to optimal medical therapy in symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *European Journal of Heart Failure, Supplements.* 2011;10(S1):S107 [abstract 676]. Disponível em: <http://spo.escardio.org/SessionDetails.aspx?eevtid=46&sessId=6762&subSessId=0&searchQuery=&presId=53711&doc=Abstract#.V87mbTWseUk>. Acessado em 206 (6 set).
79. Tarlovskaya E, Maksimchuk N, Kazakovtseva M, et al. Clinical experience of treatment with ivabradine in patients with severe chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure, Supplements.* 2011;10(S1):S32 [abstract P283]. Disponível em: <http://spo.escardio.org/SessionDetails.aspx?eevtid=46&sessId=7802&subSessId=954&searchQuery=&presId=53867&doc=Abstract#.V87nDDWseUk>. Acessado em 206 (6 set).
80. Chumburidze S. Efficacy and safety of ivabradin in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Cardiology (Switzerland).* 2013;125:424. [abstract 410]. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/Pdf/354059>. Acessado em 206 (6 set).
81. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008;372(9641):807-16.
82. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2010;376(9744):875-85.
83. Group E-BMW. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA.* 1992;268(17):2420-5.
84. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ.* 1996;312(7023):71-2.
85. Atallah AN. A incerteza, a ciência e a evidência [Uncertainty, science and the evidence]. *Diagn Tratamento.* 2004;9(1):27-8.
86. El Dib RP, Atallah AN. Evidence-based speech, language and hearing therapy and the Cochrane Library's systematic reviews. *Sao Paulo Med J.* 2006;124(2):51-4.

Neurofibroma plexiforme gigante: tratamento cirúrgico

Ana Cláudia Cavalcante Espósito^I, Julcy Torricelli de Sousa^{II},
Cíntia Rosane Orasmo^{III}, Eloisa Bueno Pires de Campos^{III}, Hamilton Ometto Stolf^{IV}

Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (Unesp)

RESUMO

Contexto: Neurofibromatose (NF) é desordem neuroectodérmica; apresenta manifestações na pele, sistema nervoso, olhos e ossos. A variante tipo 1 (NF-1) é a mais frequente na população, tendo como critério diagnóstico a presença de pelo menos dois dos seguintes achados: seis ou mais manchas “café com leite” maiores que 0,5 cm em pré-púberes ou maiores que 1,5 cm após a puberdade; efélides axilares ou inguinais; dois ou mais neurofibromas ou um neurofibroma plexiforme; dois ou mais nódulos de Lisch; glioma óptico; displasia óssea e um parente de primeiro grau com NF-1. **Descrição do caso:** Paciente com 24 anos de idade, sexo masculino, apresentava efélides axilares; múltiplas máculas “café com leite” maiores que 1,5 cm distribuídas no tronco, dorso e membros inferiores; tumoração amolecida na região lombo-sacra à esquerda, compatível com neurofibroma plexiforme. Hipótese diagnóstica: neurofibromatose tipo 1 (NF-1). Realizada excisão do neurofibroma, o exame histopatológico não evidenciou transformação maligna. **Discussão:** NF-1 tem elevada prevalência na população (um caso em cada 3.000 habitantes). Neurofibromas plexiformes (NP) são neurofibromas que se estendem ao longo do trajeto de um nervo. Podem sofrer degeneração maligna a tumores da bainha do nervo periférico, sendo esta a principal causa de morte. **Conclusão:** A NF, especialmente a tipo 1, apresenta a possibilidade de acometimento multissistêmico, sendo fundamental o seguimento do paciente por equipe multiprofissional. Apresentamos um caso com tratamento por meio de excisão cirúrgica, a qual trouxe grande alívio ao paciente devido às dimensões e localização do neurofibroma plexiforme.

PALAVRAS-CHAVE: Neurofibromatoses, neurofibromatose 1, neurofibroma, neurofibroma plexiforme, manchas café com leite

INTRODUÇÃO

Neurofibromatose (NF) é afecção neuroectodérmica que pode ter manifestações principalmente na pele, sistema nervoso, olhos e ossos.¹ Foi descrita inicialmente em 1882 por Friedrich Daniel von Recklinghausen e, em 1982, Riccardi classificou-a em oito tipos. A NF tipo 1 (NF-1) é a mais frequente na população, tendo incidência estimada em um

caso em cada 3.000 habitantes. Pode acometer ambos os sexos, sendo que metade dos pacientes tem antecedente familiar positivo, enquanto a outra metade surge como uma mutação *de novo*.^{2,3}

Na apresentação clássica da doença, predominam manchas “café com leite”, neurofibromas, neurofibromas plexiformes, efélides (especialmente axilar e inguinal), glioma óptico, displasias ósseas e nódulos de Lisch.

^IDermatologista pela Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) e mestranda da pós-graduação em Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (Unesp).

^{II}Dermatologista pela Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD).

^{III}Cirurgiã plástica do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (Unesp).

^{IV}Professor colaborador da Disciplina de Dermatologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

Editor responsável por esta seção:

Hamilton Ometto Stolf. Professor colaborador da Disciplina de Dermatologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

Endereço de correspondência:

Ana Cláudia Cavalcante Espósito

Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu (Unesp) Botucatu (SP) — CEP 18618-000

Tel./Fax. (14) 3882-4922 — E-mail: anaclaudiaesposito@gmail.com

Fonte de fomento: Nenhuma declarada — Conflito de interesse: nenhum declarado

Entrada: 8 de abril de 2016 — Última modificação: 9 de agosto de 2016 — Aceite: 12 de setembro de 2016

Neurofibromas plexiformes (NP) são tumores não encapsulados, mal delimitados que podem infiltrar nervos e tecidos adjacentes, adiposo e/ou muscular.⁴ Ocorrem em até 30% dos casos de NF-1, principalmente nas regiões craniomaxilofacial.⁵ O aumento exagerado do tecido conjuntivo pode estar limitado a um único nervo ou a um plexo.⁶ Estas lesões tumorais podem malignizar (2% a 16% dos casos), sendo esta a principal causa de mortalidade.⁵

Relatamos caso de um paciente com achados clássicos de NF-1, sendo o neurofibroma plexiforme sacral o achado clínico mais exuberante.

DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente com 24 anos de idade referia manchas acastanhadas no corpo desde o nascimento. Desde a adolescência, notou um nódulo lombar com aumento progressivo até atingir a dimensão atual. Negava familiares com lesões semelhantes ou diagnóstico de neurofibromatose. Havia cursado até o segundo grau devido a dificuldade na aprendizagem. Procurou dermatologista na cidade natal devido ao grande incômodo ao sentar-se e deitar-se.

Ao exame dermatológico, apresentava efélides axilares; múltiplas máculas “café com leite” maiores que 1,5 cm distribuídas no tronco, dorso e membros inferiores; tumoração pedunculada de consistência amolecida à palpação e superfície hiperocrômica rugosa localizada na região lombo-sacra esquerda, compatível clinicamente com neurofibroma plexiforme (**Figuras 1 e 2**). Não apresentava outros neurofibromas. Devido ao quadro clínico, o paciente foi diagnosticado como portador de neurofibromatose tipo 1.

Foi optado por excisão cirúrgica do neurofibroma plexiforme. Apesar do grande tamanho da lesão, foi possível sutura simples por planos (**Figura 3**). O exame histopatológico não evidenciou transformação maligna.

O paciente foi encaminhado para avaliação neurológica e oftalmológica.

DISCUSSÃO

Até o ano de 1982, a NF era entendida como doença única. Riccardi, então, classificou-a em oito subtipos, cujas designações, características clínicas e padrões de herança estão elencados na **Tabela 1**.⁷ O tipo mais comum é a NF-1, que corresponde a mais de 90% de todos os casos; alguns autores ainda utilizam os termos “doença de von Recklinghausen”, NF periférica ou NF “usual” para designar este tipo de NF.⁸

O gene da NF-1 foi mapeado na região pericentromérica do cromossomo 17 (17q11.2) e codifica a proteína neurofibromina,⁹



Figura 1. Múltiplas máculas “café com leite” maiores que 1,5 cm distribuídas no dorso, glúteo e membros inferiores; tumoração pedunculada localizada na região lombo-sacra a esquerda.



Figura 2. Detalhe da tumoração pedunculada e de superfície hiperocrômica rugosa localizada na região lombo-sacra a esquerda, compatível clinicamente com neurofibroma plexiforme.

que atua como supressor tumoral e está presente em altas concentrações no sistema nervoso. Mutações nesse gene alteram a estrutura original neurofibromina, impedindo sua atuação habitual e resultando em excesso de sinais mitogênicos para a proliferação celular, o que favorece o aparecimento de lesões neoplásicas.⁹ Este gene possui taxa de mutação 100 vezes mais alta que a média, o que justifica a ausência de história familiar em 50% dos pacientes.¹⁰ Sua penetrância é completa (indivíduos com o gene mutado, apresentação de manifestações clínicas), mas há grande variabilidade clínica mesmo dentro de uma família.



Figura 3. Sétimo dia pós-operatório de ressecção completa de neurofibroma plexiforme.

Tabela 1. Classificação da neurofibromatose (NF)⁷

Tipo	Padrão de herança	Características clínicas
Neurofibromatose (NF-1)	AD	MCCL, neurofibromas, nódulos de Lisch, sardas axilares, alterações ósseas e neurológicas, neoplasias benignas e malignas
Acústica (NF-2)	AD	Neuromas acústico bilaterais, poucas MCCL e neurofibromas
Mista (NF-3)	AD	Combinação de 1 e 2
Variante (NF-4)	Desconhecido	Variações nas MCCL, neurofibromas, neoplasias do SNC, nódulos de Lisch
Segmental (NF-5)	Não herdável	Neurofibromas segmentares e/ou MCCL
MCCL Familiar (NF-6)	Desconhecido	MCCL
Início tardio (NF-7)	Desconhecido	Após a terceira década de vida – neurofibromas e poucas MCCL
Não especificada (NF-8)	Desconhecido	Sinais variáveis

AD = autossômico dominante; MCCL = manchas café com leite; SNC = sistema nervoso central.

Para o diagnóstico de NF-1, são utilizados os critérios do National Institutes of Health, que foram estabelecidos em 1988 e reafirmados em 1997 por estudiosos do tema (**Quadro 1**). A NF-1 é diagnosticada quando o paciente apresentar pelo menos dois dentre os seguintes achados:

1. seis ou mais manchas “café com leite” maiores que 0,5 cm em pré-púberes ou maiores que 1,5 cm após a puberdade;
2. efélides axilares ou inguinais;
3. dois ou mais neurofibromas ou um neurofibroma plexiforme;
4. dois ou mais nódulos de Lisch;
5. glioma óptico;
6. displasia óssea e
7. um parente de primeiro grau com NF-1.^{11,12}

A maioria das lesões surge com o decorrer da idade e as manchas “café com leite” são as primeiras a aparecerem.¹³ Entre 88% e 97% dos pacientes preencherão os critérios diagnósticos entre os seis e oito anos de idade.^{14,15}

Os gliomas ópticos são frequentemente bilaterais e envolvem o quiasma óptico. Geralmente são assintomáticos, mas podem ocasionar perda progressiva da visão de cores, redução da acuidade visual e perda de campo visual. Esses sintomas são mais frequentes em crianças na faixa dos sete anos, sendo, portanto, fundamental a avaliação oftalmológica especializada.¹⁶ Já os nódulos de Lisch decorrem da proliferação melanocítica e fibroblástica. São elevações arredondadas da superfície da íris, com coloração variando de transparente a amarelo ou marrom, assintomáticas e sem qualquer interferência na visão. Estão presentes em 90% dos adultos com NF-1, mas são incomuns antes dos seis anos.¹⁶

As alterações ortopédicas mais comuns nos pacientes com NF-1 são hipotonia e déficit de coordenação motora;

Quadro 1. Critérios diagnósticos da neurofibromatose tipo 1 (NIH, 1990)*

Critérios diagnósticos da neurofibromatose tipo 1
Seis ou mais MCCL com mais de 5 mm de extensão em pacientes pré-púberes ou maiores de 15 mm em pacientes na pós-adolescência
Dois ou mais neurofibromas de qualquer tipo ou um neurofibroma plexiforme
Efélides axilares ou inguinais
Glioma óptico
Dois ou mais nódulos de Lisch
Uma lesão óssea característica, como displasia do esfenoide ou afilamento dos ossos longos do córtex, com ou sem pseudoartroses
Quadro incompleto, porém, com um parente de primeiro grau (pai, irmão ou filho) que satisfaça os critérios do NIH

NIH = National Institutes of Health; MCCL = mancha café com leite; *dois ou mais dos critérios assinalados são necessários para confirmação diagnóstica.

displasia, erosão e desmineralização óssea; curvatura de ossos longos (especialmente a tíbia) e escoliose.¹⁶ Outras manifestações da NF-1 incluem a dificuldade de aprendizado, retardo mental, epilepsia, cefaleia, hidrocefalia.¹⁷

Manchas “café com leite” são máculas acastanhadas que ocorrem em 95% dos pacientes com NF1. Frequentemente precedem os tumores cutâneos e podem estar presentes ao nascimento; aumentam em número e tamanho principalmente nos primeiros dois anos de vida.^{3,16} As lesões típicas apresentam cores em tons variados de marrom, são homogêneas e com borda regular suave.¹⁸ Histologicamente, apresentam aumento da quantidade de melanina nos melanócitos e queratinócitos basais, mas sem proliferação melanocítica.¹⁹⁻²¹ Apesar de serem muito sugestivas de NF-1, não são patognomônicas.¹⁸

As efélides são lesões pigmentadas pequenas, marrons claras, geralmente não presentes ao nascimento, surgindo ao redor dos dois anos de idade.²² Os locais mais típicos de acometimento são as axilas e a região inguinal, mas também podem ocorrer na face, pescoço e tronco.¹⁸ Histologicamente, são idênticas às manchas “café com leite”.

Os neurofibromas são tumores benignos não-capsulados derivados da bainha dos nervos periféricos. São compostos por uma mistura heterogênea de células de Schwann, fibroblastos, células perineurais, mastócitos, axônios, células endoteliais e abundante matriz extracelular.¹⁸ As lesões surgem a partir dos oito anos de idade,²³ geralmente, e aumentam em número especialmente na adolescência e durante a gestação.²⁴ Podem ocorrer em qualquer parte do corpo, especialmente no tronco e região periareolar, nas mulheres.¹⁸ Clinicamente, são nódulos normocrômicos com a forma de domo ou pedunculares, de tamanho variável, flácidos à palpação e com anel herniário na base. Embora sejam lesões benignas e sem transformação maligna, alguns pacientes podem ter comprometimento de funções vitais, como visão e audição, em decorrência da compressão nervosa.²⁵

Os neurofibromas que se estendem ao longo do trajeto de um nervo são chamados de neurofibromas plexiformes. Podem ocorrer em qualquer região do corpo, mas têm predileção pela região cefálica.¹⁸ Frequentemente causam crescimento aberrante do tecido ósseo e das partes moles circunvizinhas. Podem também originar tumores malignos da bainha do nervo periférico, frequentemente chamados de neurofibrossarcomas ou *schwannomas* malignos, sendo esta a principal causa de morte e a neoplasia mais comum neste grupo de pacientes.²⁶ Neurofibromas plexiformes geralmente são diagnosticados clinicamente, sendo o exame histopatológico útil na exclusão da transformação maligna.²⁷

A presença de dor há mais de um mês, déficit neurológico novo, alteração na textura do neurofibroma de macio a duro e crescimento rápido são sugestivos de transformação maligna.²⁸

Laboratorialmente, recentemente foram descritos dois marcadores preditores de risco para desenvolvimento de tumor maligno da bainha de nervo periférico, que são: *insulin-like growth factor binding protein 1* (IGFBP1) e *regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted* (RANTES). Os autores identificaram maior concentração desses marcadores em pacientes com NF-1 e transformação maligna do que em pacientes sem essa transformação.²⁹ O período de maior risco para malignização é entre 15 e 40 anos. Metástases hematogênicas podem ser precoces.²⁸

O tratamento dos neurofibromas plexiformes é geralmente cirúrgico. Em geral, é um procedimento complexo, a depender do tamanho, localização, vascularização, envolvimento neurológico e extensão microscópica do tumor. Além desses fatores, a falta de plano de clivagem cirúrgica é outro fator complicador.³⁰ Mesmo a abordagem sendo adequada, a taxa de recidiva é alta, de cerca de 20%.³¹ Lesões no dorso, especialmente lombo-sacras, oferecem um desafio adicional, por estarem localizadas na área de decúbito preferencial, o que pode comprometer a adequada cicatrização do leito cirúrgico.³⁰

Quando não há a possibilidade de exérese total, são aceitáveis ressecções parciais.³⁰ Já nos casos em que a ressecção não é passível de ser realizada, com lesões sintomáticas e/ou aumento progressivo, interferon-alfa parece ser uma boa indicação,³² entretanto, o risco de transformação maligna se mantém.²⁹

A busca sistematizada nas bases de dados eletrônicas utilizando os descritores “neurofibromatose” e “neurofibroma plexiforme” apresentou as ocorrências listadas na **Tabela 2**.

Tabela 2. Resultados da busca sistematizada nas bases de dados eletrônicas realizada em 4 de agosto de 2016

Bases de dados	Estratégia de busca	Resultados	Artigos relacionados
LILACS (via BVS)	neurofibromatose [Descritor de assunto] and neurofibroma plexiforme [Descritor de assunto]	4	1
MEDLINE (via PubMed)	("neurofibromatosis 1"[MeSH Terms] AND "neurofibroma, plexiform"[MeSH Terms]) AND ("case reports"[Publication Type] OR "case report"[All Fields])	124	37
Scopus	(Neurofibromatosis) AND (Neurofibroma Plexiforme)	890	24

CONCLUSÃO

A NF, especialmente a tipo 1, apresenta a possibilidade de acometimento multissistêmico, sendo fundamental o seguimento minucioso do paciente por equipe multiprofissional. Os NP, além de serem desfigurantes, podem comprometer a capacidade funcional do paciente. O tratamento cirúrgico, quando possível de ser realizado, constitui, até o momento, a melhor

indicação terapêutica. Tem, ainda, a vantagem de possibilitar a avaliação histopatológica de transformação maligna.

Relatamos caso de um paciente do sexo masculino com diagnóstico tardio de neurofibromatose tipo I. Apresentava neurofibroma plexiforme de grandes dimensões na região lombo-sacra. O tratamento cirúrgico permitiu a exérese de toda a lesão, com cicatrização satisfatória e bom aspecto estético, garantindo melhora na qualidade de vida do paciente.

REFERÊNCIAS

1. Antônio JR, Goloni-Bertollo EM, Trídico LA. Neurofibromatose: histórico cronológico e aspectos atuais [Neurofibromatosis: chronological history and current issues]. *An Bras Dermatol.* 2013;88(3):329-43.
2. Jett K, Friedman JM. Clinical and genetic aspects of neurofibromatosis 1. *Genet Med.* 2010;12(1):1-11.
3. Williams VC, Lucas J, Babcock MA, et al. Neurofibromatosis type 1 revisited. *Pediatrics.* 2009;123(1):124-33.
4. Bano S, Prasad A, Yadav SN, Chaudhary V, Sachdeva N. Elephantiasis neuromatosa of the lower limb in a patient with neurofibromatosis type-1: A case report with imaging findings. *J Pediatr Neurosci.* 2010;5(1):59-63.
5. Sabatini C, Milani D, Menni F, Tadini G, Espósito S. Treatment of neurofibromatosis type 1. *Curr Treat Options Neurol.* 2015;17(6):355.
6. Pollock G. Report of a Case of Molluscum Fibrosum or Fibroma; with observations. *Med Chir Trans.* 1873;56:255-266.1.
7. Riccardi VM. Neurofibromatosis: clinical heterogeneity. *Curr Probl Cancer.* 1982;7(2):1-34.
8. Souza JF, Toledo LL, Ferreira MCM, Rodrigues LOC, Rezende NA. Neurofibromatose tipo 1: mais comum e grave do que se imagina [Neurofibromatosis type 1: more frequent and severe than usually thought]. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2009;55(4):394-9.
9. Ferner RE. Neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2: a twenty first century perspective. *Lancet Neurol.* 2007;6(4):340-51.
10. Theos A, Korf BR; American College of Physicians; American Physiological Society. Pathophysiology of neurofibromatosis type 1. *Ann Intern Med.* 2006;144(11):842-9.
11. Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol.* 1988;45(5):575-8.
12. Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC, et al. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA.* 1997;278(1):51-7.
13. Bernier A, Larbrisseau A, Perreault S. Café-au-lait Macules and Neurofibromatosis Type 1: A Review of the Literature. *Pediatr Neurol.* 2016;60:24-29.e1.
14. DeBella K, Szudek J, Friedman JM. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics.* 2000;105(3 Pt 1):608-14.
15. Lammert M, Friedman JM, Kluwe L, Mautner VF. Prevalence of neurofibromatosis 1 in German children at elementary school enrollment. *Arch Dermatol.* 2005;141(1):71-4.
16. Tongsgard JH. Clinical manifestations and management of neurofibromatosis type 1. *Semin Pediatr Neurol.* 2006;13(1):2-7.
17. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet.* 2007;44(2):81-8.
18. Hernández-Martín A, Duat-Rodríguez A. An Update on Neurofibromatosis Type 1: Not Just Café-au-Lait Spots, Freckling, and Neurofibromas. An Update. Part I. Dermatological Clinical Criteria Diagnostic of the Disease. *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107(6):454-64.
19. Ortonne JP, Brocard E, Floret D, Perrot H, Thivolet J. [Diagnostic value of café-au-lait spots (author's transl)]. *Ann Dermatol Venereol.* 1980;107(4):313-27.
20. De Schepper S, Boucneau J, Vander Haeghen Y, et al. Café-au-lait spots in neurofibromatosis type 1 and in healthy control individuals: hyperpigmentation of a different kind? *Arch Dermatol Res.* 2006;297(10):439-49.
21. Kaufmann D, Wiandt S, Vesper J, Krone W. Increased melanogenesis in cultured epidermal melanocytes from patients with neurofibromatosis 1 (NF 1). *Hum Genet.* 1991;87(2):144-50.
22. Obringer AC, Meadows AT, Zackai EH. The diagnosis of neurofibromatosis-1 in the child under the age of 6 years. *Am J Dis Child.* 1989;143(6):717-9.
23. Duong TA, Bastuji-Garin S, Valeyrie-Allanore L, et al. Evolving pattern with age of cutaneous signs in neurofibromatosis type 1: a cross-sectional study of 728 patients. *Dermatology.* 2011;222(3):269-73.
24. Tadini G, Milani D, Menni F, et al. Is it time to change the neurofibromatosis 1 diagnostic criteria? *Eur J Intern Med.* 2014;25(6):506-10.
25. Korf BR. Diagnostic outcome in children with multiple café au lait spots. *Pediatrics.* 1992;90(6):924-7.
26. Evans DG, Baser ME, McGaughan J, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *J Med Genet.* 2002;39(5):311-4.
27. Tchernev G, Chokoeva AA, Patterson JW, et al. Plexiform Neurofibroma: A Case Report. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(6):e2663.
28. Ferner RE, Gutmann DH. International consensus statement on malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis. *Cancer Res.* 2002;62(5):1573-7.
29. Park SJ, Sawitzki B, Kluwe L, et al. Serum biomarkers for neurofibromatosis type 1 and early detection of malignant peripheral nerve-sheath tumors. *BMC Med.* 2013;11:109.
30. Dias IS, Pessoa SGP, Macedo JE, Cavalcante DJ, Alencar JCG. Abordagem cirúrgica de neurofibroma gigante [Surgical correction of a giant neurofibroma]. *Rev Bras Cir Plást.* 2012;27(2):336-9.
31. Needle MN, Cnaan A, Dattilo J, et al. Prognostic signs in the surgical management of plexiform neurofibroma: the Children's Hospital of Philadelphia experience, 1974-1994. *J Pediatr.* 1997;131(5):678-82.
32. Kebudi R, Cakir FB, Gorgun O. Interferon- α for unresectable progressive and symptomatic plexiform neurofibromas. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2013;35(3):e115-7.

Revisão sistemática: o rastreamento do câncer de pulmão em fumantes ou ex-fumantes com tomografia reduz a mortalidade, mas com danos significativos

Autores da tradução:

Pablo Gonzáles Blasco^I, Marcelo Rozenfeld Levites^{II}, Pedro Subtil de Paula^{II}

Sociedade Brasileira de Medicina de Família

PERGUNTA CLÍNICA

Qual é a eficácia do rastreamento para câncer de pulmão?

PONTO DE PARTIDA

Rastrear fumantes atuais ou ex-fumantes para câncer de pulmão usando radiografia de tórax não tem nenhum efeito sobre mortalidade específica ou por todas as causas. Já usando tomografia computadorizada de baixa dose de radiação, tanto a mortalidade específica quanto todas as causas são reduzidas. No entanto, os danos do rastreamento são significativos.¹

Nível de evidência = 1a.²

ESTUDO

Revisão sistemática.

FINANCIAMENTO

Governo.

CENÁRIO

Populacional.

ALOCAÇÃO

Vários centros – revisão sistemática.

SINOPSE

Os autores dessa revisão sistemática³ pesquisaram várias bases de dados e uma revisão Cochrane para identificar estudos que avaliaram várias modalidades de rastreamento do câncer de pulmão. Os autores incluíram apenas ensaios

^IMédico de família, doutor em Medicina, diretor científico e membro-fundador da Sociedade Brasileira de Medicina de Família (Sobramfa).

^{II}Médico de família e diretor da Sociedade Brasileira de Medicina de Família (Sobramfa).

Editores responsáveis por esta seção:

Pablo Gonzáles Blasco. Médico de família, doutor em Medicina, diretor científico e membro-fundador da Sociedade Brasileira de Medicina de Família (Sobramfa).

Marcelo Rozenfeld Levites. Médico de família e diretor da Sociedade Brasileira de Medicina de Família (Sobramfa).

Pedro Subtil de Paula. Médico de família e diretor da Sociedade Brasileira de Medicina de Família (Sobramfa).

Tradução e adaptação:

Sobramfa (Sociedade Brasileira de Medicina de Família) — Rua Sílvia, 56 — Bela Vista — São Paulo (SP) — CEP 01331-000

Tel. (11) 3253-7251/3285-3126 — E-mail: sobramfa@sobramfa.com.br — <http://www.sobramfa.com.br>

Data de entrada: 31 de outubro de 2016 — Última modificação: 22 de novembro 2016 — Aceitação: 24 de novembro de 2016

clínicos randomizados para avaliar os potenciais benefícios da investigação, mas incluíram qualquer formato de estudo para avaliar os danos. Dois membros da equipe independentemente avaliaram artigos para a inclusão e também avaliaram a qualidade metodológica dos estudos incluídos (ou seja, risco de viés). Eles resolveram quaisquer divergências por meio de discussão ou consulta com um terceiro membro da equipe.

Foram incluídos 34 estudos com milhares de pacientes, 13 ensaios clínicos randomizados que avaliaram os benefícios potenciais do rastreamento e 31 que avaliaram os seus danos. Dois dos ensaios foram determinados como sendo de alto risco de viés, quatro estavam em baixo risco de viés e, no resto, o risco foi considerado “incerto”. A duração do seguimento variou de 1 a 20 anos.

A maioria dos estudos incluiu apenas os fumantes atuais ou ex-fumantes que estavam geralmente acima dos 40 anos. Seis dos estudos incluíram apenas homens. Sete ensaios avaliaram radiografias de tórax isoladas ou em combinação com a citologia do escarro. Esses estudos não encontraram nenhuma redução na mortalidade por câncer de pulmão ou mortalidade por qualquer causa em comparação com o cuidado usual.

Três estudos relativamente pequenos, de baixa qualidade, avaliaram o rastreamento por meio de tomografia computadorizada (TC) de baixa radiação (*low dose computed tomography*, LDTC) anual com menos de 10 anos de seguimento. Em comparação com os cuidados habituais, estes estudos não resultaram em redução da mortalidade por câncer de pulmão ou de todas as causas de mortalidade.

Um grande estudo, o National Lung Screening Trial, comparou LDTC três vezes ao ano com a realização de

radiografias de tórax e encontrou redução absoluta de 0,33% na mortalidade por câncer de pulmão (número necessário para rastrear [*number needed to screen*, NNS] para evitar morte por câncer de pulmão = 308; 95% intervalo de confiança (CI) 201-787). Além disso, este estudo encontrou redução absoluta da mortalidade por todas as causas de 0,46% (NNS = 219; 115-5556).

Alguns dos estudos também relataram que os pacientes selecionados eram ligeiramente mais propensos a parar de fumar ou reduzir o consumo de tabaco. Muitos dos danos da triagem (por exemplo, excesso de diagnósticos, morte, complicações maiores do tratamento e falsos resultados positivos e as suas consequências) foram inconsistentemente relatados. No entanto, quando relatadas, as taxas foram consideráveis. Por exemplo, em um estudo, 23 dos 778 pacientes morreram depois de submetidos a procedimentos invasivos, após triagem. Os autores não foram capazes de identificar quaisquer estudos que relatam as consequências de achados incidentais.

COMENTÁRIO DA TRADUÇÃO

Este POEM nos traz algumas informações práticas importantes: não adianta solicitar radiografia de tórax para rastreamento de câncer de pulmão. Se o fizermos, será com tomografia e em pacientes com histórico de tabagismo. Mas ainda não temos segurança para indicar a investigação populacional indiscriminada devido a possíveis riscos ainda não afastados de complicações do rastreamento. E isso sem falar de custos, que não foram abordados neste texto.

REFERÊNCIAS

1. Barry HC. Systematic review: lung cancer screening with CT decreases mortality but with significant harms. Essential Evidence Plus. Disponível em: <http://www.essentialevidenceplus.com/info poems/dailyInfoPOEM.cfm?view=169861>. Acessado em 2016 (28 Set).
2. Centre for Evidence Based Medicine. Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence (March 2009). Disponível em: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>. Acessado em 2016 (9 nov).
3. Usman Ali M, Miller J, Peirson L, et al. Screening for lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Prev Med*. 2016;89:301-14.

RESPONSÁVEL PELA EDIÇÃO DESTA SEÇÃO: SOBRAMFA



United States Preventive Services Task Force (USPSTF) 2016: recomendações atualizadas para o rastreamento do câncer colorretal

Autores da tradução:

Pablo Gonzáles Blasco^I, Marcelo Rozenfeld Levites^{II}, Pedro Subtil de Paula^I

Sociedade Brasileira de Medicina de Família

PERGUNTA CLÍNICA

Devemos rotineiramente realizar rastreamento para o câncer colorretal em adultos e, em caso afirmativo, em que idade?

PONTO DE PARTIDA

A Força-Tarefa de Serviços Preventivos dos Estados Unidos (United States Preventive Services Task Force, USPSTF)^{1,2} conclui que há evidência convincente de que o rastreamento de câncer colorretal a partir de 50 anos de idade e continuando até a idade de 75 anos oferece benefícios substanciais para a saúde (recomendação “A”). Várias estratégias de triagem estão disponíveis e não há nenhuma evidência de que uma seja capaz de proporcionar maior benefício líquido do que qualquer outra. Assim, os médicos devem se concentrar em maximizar o número de pessoas examinadas, escolhendo o método baseado na preferência do paciente e da disponibilidade local, a fim de ter o maior efeito sobre a redução das mortes por câncer colorretal. Nenhum método de rastreamento provou reduzir mortalidade por todas as causas. A decisão de

pesquisar câncer colorretal em adultos com idades entre 76 anos a 85 anos deve ser feita individualmente (recomendação “C”). Esta recomendação atualizada é coerente com a recomendação USPSTF anterior sobre o rastreamento do câncer colorretal em 2008.

Nível de evidência = 2c.³

ESTUDO

Guia de prática médica.

FINANCIAMENTO

Governo.

CENÁRIO

População – orientação geral.

ALOCAÇÃO

Não se aplica – orientação geral.

^IMédico de família, doutor em Medicina, diretor científico e membro-fundador da Sociedade Brasileira de Medicina de Família (Sobramfa).

^{II}Médico de família e diretor da Sociedade Brasileira de Medicina de Família (Sobramfa).

Editores responsáveis por esta seção:

Pablo Gonzáles Blasco. Médico de família, doutor em Medicina, diretor científico e membro-fundador da Sociedade Brasileira de Medicina de Família (Sobramfa).

Marcelo Rozenfeld Levites. Médico de família e diretor da Sociedade Brasileira de Medicina de Família (Sobramfa).

Pedro Subtil de Paula. Médico de família e diretor da Sociedade Brasileira de Medicina de Família (Sobramfa).

Tradução e adaptação:

Sobramfa (Sociedade Brasileira de Medicina de Família) — Rua Sílvia, 56 — Bela Vista — São Paulo (SP) — CEP 01331-000

Tel. (11) 3253-7251/3285-3126 — E-mail: sobramfa@sobramfa.com.br — <http://www.sobramfa.com.br>

Data de entrada: 31 de outubro de 2016 — Última modificação: 28 de novembro de 2016 — Aceitação: 30 de novembro de 2016

SINOPSE

A USPSTF encontrou evidências de que o rastreamento do câncer colorretal a partir de 50 anos de idade e continuando até a idade de 75 anos reduz a mortalidade por câncer colorretal. Não há evidências de que o rastreamento reduz mortalidade por todas as causas.

Há provas convincentes de que estratégias precisas de rastreamento estão disponíveis e não existe qualquer evidência direta que demonstre que uma estratégia seja mais eficaz do que as outras. (Nota do tradutor: testes incluídos neste estudo: visualização direta por colonoscopia a cada 10 anos, retossigmoidoscopia flexível a cada cinco anos, colonografia por tomografia computadorizada a cada cinco anos; testes fecais realizados anualmente: a base de guaiaco, teste imunistoquímico e a pesquisa de ácido desoxirribonucleico [deoxyribonucleic acid, DNA] com alvos múltiplos; além de pesquisa sérica do gene metilado SEPT9 DNA).

Uma vez que os testes e estratégias de triagem não têm uma ordem de recomendação, o objetivo é maximizar o número total de pessoas que são selecionadas, com base na preferência individual por estratégia de triagem e da disponibilidade local. Os danos da investigação do câncer colorretal em adultos com idades entre 50 a 75 anos são pequenos e a maioria é resultante da utilização da colonoscopia (por exemplo, desidratação e desequilíbrio eletrolítico causados pelo preparo intestinal; eventos cardiovasculares devido a sedação, infecção, perfurações do cólon ou sangramento do procedimento). A decisão de rastrear adultos com idades entre 76 anos a 85 anos deve ser individual. Os adultos nessa faixa etária que mais provavelmente se beneficiarão são aqueles que nunca foram rastreados anteriormente. Não foram feitas recomendações sobre rastreamento em populações específicas com risco aumentado. As sociedades Americana do Câncer, do American College of Gastroenterology, American College of Physicians e American Academy of Family Physicians fazem recomendações consistentes com a USPSTF.

REFERÊNCIAS

1. Slawson D. USPSTF 2016: updated recommendations for colorectal cancer screening. Disponível em: <http://www.essentialvidenceplus.com/infopoems/dailyInfoPOEM.cfm?view=169740>. Acessado em 2016 (19 ago).
2. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, et al. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA 2016;315(23):2564-75.
3. Centre for Evidence Based Medicine. Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence (March 2009). Disponível em: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>. Acessado em 2016 (9 nov).

RESPONSÁVEL PELA EDIÇÃO DESTA SEÇÃO: SOBRAMFA



Hiatos

Alfredo José Mansur¹

Unidade Clínica de Ambulatório do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

A vivência dos médicos, dos profissionais de saúde de modo geral e de pessoas interessadas na prática clínica propicia por vezes a percepção e a consciência de hiatos entre as múltiplas etapas inerentes aos processos complexos. Esses hiatos podem ser mais ou menos conscientes; neste último caso, podem ser expressos como vago desconforto ou dificuldade de entendimento.

A etimologia do termo hiato deriva do latim nas acepções de ação de abrir, abertura, cova, abismo.¹ Por um lado, tais hiatos são oportunidades de respiro — aeração — e, por outro lado, podem causar surpresa ou experiências menos positivas. Assim como a linguagem, os hiatos se modernizam e acompanham os tempos e o seu evoluir. Seguem alguns deles.

Virtual versus real – lembro-me de ter ouvido há poucos anos de profissionais não médicos que atuam na área da saúde declarações entusiasmadas sobre o desenvolvimento de equipamentos de assistência ao paciente na forma de carrinhos informatizados *wireless* que pudessem chegar ao lado do leito do paciente. Os equipamentos aproximariam os médicos e os profissionais de saúde dos pacientes para a melhor assistência aos doentes. Tudo isso já na era informática, cada vez mais *wireless*, novidade tecnológica que se iniciava na época em escala mais ampla.

Daí não deixa de ser curioso o comentário recente, originário de outro país, no qual o autor interpretou que tais equipamentos (*work station on wheels*, acrônimo WOW) na prática conduziam à visita médica e não eram utilizados como instrumentos ou equipamentos a serviço dos profissionais com olhar hipnoticamente retido na hipnose da tela do computador (cada categoria profissional com o seu WOW),

sem contacto visual (*eye contact*) com o paciente e com os demais profissionais, ticando o que foi exigido para satisfazer o *software*.² Também em outro país, outros autores avaliaram que os médicos distanciaram-se da vida, corporalidade e alma dos pacientes para uma tela de computador na qual se elaborou a representação digital do paciente – o “*i-patient*”, um paciente virtual —, enquanto o paciente real se tornou um clichê e a expressão “cuidado centrado no paciente”, expressão apenas retórica. Esse hiato entre o real e o virtual recebeu diferentes descritores – disjunção, discrepâncias, representação. Defendem esses médicos que é necessário recuperar a conexão do virtual com o real.³

Múltiplos testes – Uma necessidade prática da clínica contemporânea é que, em diferentes circunstâncias, há a necessidade de recorrer a múltiplos testes, desde indivíduos assintomáticos que procuram avaliação médica mais aprofundada por alguma razão ou interesse específico, até situações de doenças mais complexas que necessitam de mais recursos e informações no contexto contemporâneo ampliado (aos que têm acesso) de questões ou resultados obtidos por diferentes métodos, entre eles:

- a. dados clínicos;
- b. testes funcionais;
- c. métodos de imagem nas suas modalidades diversas (ultrassonografia, radiologia, radioisótopos, ressonância magnética etc.);
- d. anatomopatologia com ou sem imunoistoquímica;
- e. a genética.

A hermenêutica dos múltiplos significados que podem ser reunidos tende a atenuar ou reduzir os hiatos

¹Livre-docente em Cardiologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Diretor da Unidade Clínica de Ambulatório do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Endereço para correspondência:
Unidade Clínica de Ambulatório do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo — Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 — São Paulo (SP) — CEP 05403-000
Tel. InCor (11) 2661-5237 — Consultório: (11) 3289-7020/3289-6889
E-mail: ajmansur@incor.usp.br

Fontes de fomento: nenhuma declarada — Conflito de interesse: nenhum declarado
Entrada: 22 de novembro de 2016 — Última modificação: 22 de novembro — Aceite: 30 de novembro

potencialmente existentes, ora num sentido em que um método pode ser fiduciário de outro ora no sentido de um método ser interpretado crítica ou antagonicamente em relação ao outro. Ambas espécies de aplainamento dos hiatos podem ser apropriadas, a depender da condição clínica na qual são aplicadas; alternativamente, podem incorrer em ampliação do distanciamento e dispersão entre os significados, de modo a não contextualizar a informação obtida em um diagnóstico etiológico mas restringir-se a lista de problemas ou de achados.

Linguagem científica versus linguagem de marketing – são características gerais da linguagem científica a prudência, o comedimento, o cuidado com as implicações clínicas potenciais, recato nas eventuais promessas, as potenciais limitações e a cautela em transferir os dados observados em uma população a outra. Essa responsabilidade é exercida nos periódicos científicos como frases (que poderíamos dizer “chavão”) do final da discussão e antes das conclusões e implicações clínicas de muitas publicações científicas inclusive (ou principalmente) as de alto fator de impacto. Por outro lado, a linguagem do *marketing* tem o objetivo de disponibilizar a informação para o maior número de pessoas possível e a divulgação de um determinado produto de modo mais amplo, usando as mais variadas estratégias e, desse modo, influenciar o consumo daquele produto.¹ Dr. Murilo ensinou-me que nada impede que o *marketing* se aproprie da linguagem científica.

O hiato entre as naturezas das duas linguagens pode ser interessante de ser analisado – pode-se cotejar o estudo publicado no periódico científico e seu editorial quando houver e as peças de divulgação oferecidas de tal modo que os hiatos não se transformem em expectativas infundadas e tenham seu eventual alto custo ou potenciais efeitos adversos atenuados.

Geografias – hiatos de difícil percepção pode ocorrer ao adotarmos substantivos (inovação, métricas, rigor), adjetivos (translacional), entre outros, na esteira de culturas líderes. O hiato se verifica quando o conceito, que pode ser estimulante, necessário e enriquecedor, não garanta o seu próprio processo de criatividade e da sustentabilidade, numa forma de “subjuntivizar” a realidade⁴ como se alguns *upgrades* almejados dependessem apenas do exercício da vontade. Acerca da criatividade e inovação, o risco do desvirtuamento do princípio elevado em burocracia também pode contribuir para hiato.⁵

Esperado versus observado – o estudo dos hiatos pode ser útil e prático. Por exemplo, a distribuição das comparações entre frequências esperadas e observadas em um experimento ou observação pode ser fundamento para testes e etapa para decisões.

Realidade e narrativa – entre a realidade descrita em uma narrativa e a própria narrativa, desenvolve-se um hiato que já foi conceituado como credencial de acesso à realidade.⁴ Médicos e terapeutas que cuidam de pacientes trabalham bastante neste ambiente.

Título versus conteúdo – em seminários de discussão de artigos de periódicos científicos com colegas mais jovens, vez por outra surge o comentário de um colega que, ao escolher um artigo estimulado pelo título, frustrou-se em seguida com a expectativa, em razão de o conteúdo do artigo não ter trazido o que o título permitiu pressupor ao incauto leitor. Trata-se de uma experiência interessante. Não passe despercebida a possibilidade de, nessa circunstância, o entendimento apropriado do conteúdo do artigo não ter sido alcançado – seriam hiatos do entendimento.

Falado versus escrito – talvez esse seja um distanciamento de domínio amplo e conhecimento geral. A oralidade permite expressões diferentes da linguagem escrita. Na prática clínica, o trabalho em torno do eventual distanciamento entre os termos escritos e a oralidade, estes com sua força de ilocutória⁴ pode originar hiatos que podem ser objeto de atenção e intervenção terapêutica.

Agudo versus crônico – experiência recente trouxe à baila potencial hiato existente entre a atenção médica a condições agudas quando depois necessária se torna a atenção crônica. No caso, o paciente procurava uma “médica crônica” depois de uma intervenção cirúrgica. A consciência desse hiato certamente é um dos respaldos para as iniciativas que procuram prevenir a re-hospitalização precoce de pacientes depois da alta hospitalar.⁶

Farmacologia – um hiato interessante é o que se verifica entre o grande número de drogas sintetizadas e submetidas a testes pré-clínicos (5.000 a 10.000) e o número de drogas que vem a ser mais tarde de fato incorporado à terapêutica e ao mercado (uma).⁷

Dimensão dos hiatos – uma das questões desses hiatos aqui examinados é que, pelo seu próprio vácuo, suas dimensões não são quantificáveis ou avaliáveis facilmente pela consciência. Podem ser mais amplos ou menos amplos, podem ser conceituais, de dimensão econômica, de dimensão da massa crítica, de dimensão social, de dimensão operacional, entre outras tantas possibilidades. Um importante poeta cotejou a amplitude do mundo (*wideness of the world*) refletido na amplitude da linguagem (*wideness of language*).⁸ As diferentes acepções do termo hiato oscilam entre abertura e cova ou abismo.¹

Finalizando estas reflexões, não deixamos de lembrar que, no contexto tratado, há tantos hiatos quanto a diversidade da prática clínica ilustra, e que a experiência de outros colegas pode ampliar, aclarar ou aprofundar o que foi examinado.

REFERÊNCIAS

1. Houaiss A, Villar MS. Dicionário Houaiss da Língua Portuguesa. Rio de Janeiro: Objetiva; 2009.
2. Drazen JM. Hearing without Listening. *N Engl J Med*. 2016;375(15):1412-3.
3. Rosenthal DI, Verghese A. Meaning and the nature of physicians' work. *The New England Journal of Medicine*. 2016;375:1813-5. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp1609055#t=article>. Acessado em 2016 (24 nov).
4. Bruner J. Fabricando histórias. Direito, literatura, vida. São Paulo: Letra e Voz; 2014.
5. Zorzetto R. Jorge Kalil: Domador de crises. Entrevista. *Revista da FAPESP*. 2016 edição 240:22-7. Disponível em: <http://revistapesquisa.fapesp.br/2016/02/12/jorge-kalil-domador-de-crisis-2/>. Acessado em 2016 (24 nov).
6. Hernandez AF, Greiner MA, Fonarow GC, et al. Relationship between early physician follow-up and 30-day readmission among Medicare beneficiaries hospitalized for heart failure. *JAMA*. 2010;303(17):1716-22.
7. Lipsky MS, Sharp LK. From idea to market: the drug approval process. *J Am Board Fam Pract*. 2001;14(5):362-7.
8. Heaney S. *Opened Ground. Selected Poems 1966-1996*. London: Faber and Faber; 1998.

Outras éticas

Olavo Pires de Camargo^I, Luiz Eugênio Garcez Leme^{II}

Departamento de Ortopedia e Traumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

Há muitos anos, quando ainda não dispúnhamos da internet (sim, este tempo existiu!) o curso de ética ministrado aos alunos do curso médico centrava-se principalmente na ética médica, cuidando dos deveres e direitos dos médicos e sua relação com os pacientes e com os outros médicos (Deontologia e Diceologia). No último quartil do século XX, no entanto, duas realidades vieram a mudar todo o mundo, incluindo o exercício e o ensino da medicina.

A primeira foi o desenvolvimento explosivo da internet: sua difusão praticamente universal mudou a forma de se construir e divulgar conhecimento. Publicações antes restritas a uns poucos centros acadêmicos passaram a estar disponíveis a um toque até em telefones celulares. A meia-vida das informações científicas, que já era curta, ficou muito mais reduzida. Esta realidade permitiu, por outro lado, a comparação entre publicações em grandes bases de dados, dando origem aos estudos secundários, às revisões sistemáticas com ou sem metanálises e aos protocolos e consensos.

Essa popularização rápida dos conhecimentos criou uma fome insaciável de novas publicações, que passaram a ser a moeda de troca acadêmica, numerário este que não está livre da inflação e de sua principal complicação, que é a desvalorização. Professores e alunos são cobrados para produzir e publicar (“*to publish or to perish*”), numa lógica que muitas vezes leva a uma vulgarização do material publicado e a uma série de tentações e vícios que podem comprometer os alunos (plágios, afirmações sem citação de autor, dados enviesados etc.). Felizmente a mesma realidade que provocou o problema permite-nos controlá-lo por meio de programas e sistemas para, por exemplo, detectar plágio, analisar novamente a estatística apresentada ou identificar vieses de seleção, aleatorização ou mascaramento.

Todos os profissionais médicos, mesmo fora do ambiente acadêmico, temos contato contínuo com pesquisa, seja como produtores (poucos) seja como consumidores (todos). Essa situação exige que os alunos que convivem e conviverão com essas realidades tenham treinamento

^IProfessor titular do Departamento de Ortopedia e Traumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

^{II}Professor associado do Departamento de Ortopedia e Traumatologia e Departamento de Clínica Médica (geriatria) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Editor responsável por esta seção:

Olavo Pires de Camargo, Professor titular do Departamento de Ortopedia e Traumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Endereço para correspondência:

Olavo Pires de Camargo
Rua Barata Ribeiro, 490 — 3ª andar — conj. 33
Bela Vista — São Paulo (SP)
CEP 01308-000
Tel. (11) 3123-5620
E-mail: olapcama@uol.com.br

Fonte de fomento: nenhuma declarada — Conflitos de interesse: nenhum declarado

Entrada: 20 de outubro de 2017 — Última modificação: 20 de outubro de 2017 — Aceite: 31 de outubro de 2016

e qualificação que lhes permitam atualizar-se adequadamente e esse treinamento deverá incluir necessariamente as noções da ética do conhecimento, sua aquisição e divulgação, que são partes da epistemologia, definida como o estudo da origem, da estrutura, dos métodos e da validade do conhecimento.

A segunda realidade foi o aparecimento de novas condições da atenção à saúde totalmente desconectadas da problemática ética anterior ao último quartil do século XX, que vieram a trazer a necessidade de um novo pensar e questionar sobre sua eticidade. Tal é o caso, por exemplo, das técnicas de fecundação *in vitro*, dos transplantes de órgãos, da manutenção de pacientes artificialmente, da agressividade de procedimentos intensivos, da problemática do envelhecimento, entre muitos outros.

Essas realidades de atenção à saúde, diferentemente de outras épocas, exigem a participação de outros profissionais além dos médicos, criando-se a realidade das abordagens interprofissionais. Elas exigiram, a partir dos anos 70, e exigem, cada vez mais, uma abordagem distinta da mera ética profissional, passando a constituir o corpo de conhecimento da bioética.

Vemos, assim, que, em nossos dias, o curso de ética oferecido aos nossos alunos não comporta mais, com certeza, os programas que foram oferecidos até os anos 70 e que não eram essencialmente diferentes dos de 50 ou 100 anos antes. Uma abordagem minimamente eficiente da ética para o estudante de medicina deverá incorporar no mínimo a ética médica, a bioética e a epistemologia.

Não será para os fracos!

Discutindo critérios para o diagnóstico de taquicardia ventricular

Antonio Américo Friedmann¹

Serviço de Eletrocardiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Um paciente de 77 anos foi atendido em serviço de emergência com taquicardia. Relatava que, há alguns dias, apresentava sintomas de resfriado e dores no peito, permanecendo em casa acamado. Entretanto, como teve piora súbita, com dispneia e intenso mal-estar, foi conduzido de imediato ao pronto-socorro mais próximo. Na entrada, apresentava-se dispneico, com pressão arterial (PA) 80 mm x 60 mmHg e frequência cardíaca (FC) 200 bpm. Foram colhidos exames de sangue para análise bioquímica e dosagem de marcadores de necrose miocárdica, e realizado eletrocardiograma (ECG). O ECG (**Figura 1**) revelou taquicardia com QRS alargado, sugerindo, como primeira hipótese, taquicardia ventricular (TV). Enquanto se preparava o paciente para cardioversão elétrica, administrava-se amiodarona por via venosa. Eis que, após poucos minutos, houve reversão ao ritmo sinusal acompanhada de melhora surpreendente dos sintomas clínicos. O ECG realizado mais tarde (**Figura 2**) revelou ritmo sinusal com FC 62 bpm e sinais de infarto agudo do miocárdio (IAM) em parede inferior do coração.

O paciente foi encaminhado para hospital com recursos para cateterismo cardíaco a fim de avaliar a possibilidade de reperfusão do miocárdio.

DISCUSSÃO

Uma taquicardia com QRS alargado pode ser taquicardia ventricular ou taquicardia supraventricular (TSV)

com aberrância de condução. Esta anomalia na condução elétrica durante a taquicardia pode ser consequente a bloqueio de ramo preexistente, distúrbio de condução frequência-dependente (surge com o aumento da FC) ou ainda pré-excitação (ventrículos despolarizados a partir da via acessória).¹ A distinção entre ambas (TV e TSV) é importante porque o tratamento e o prognóstico podem ser diferentes.

No caso apresentado, o diagnóstico de TV é bastante evidente. Entretanto, frente a uma taquicardia com QRS largo, o diagnóstico diferencial entre TV e TSV com aberrância de condução nem sempre é fácil. Como as taquicardias ventriculares são potencialmente mais graves que as supraventriculares, elas devem ser cogitadas em primeiro lugar diante de uma taquicardia com QRS alargado e ausência de onda P precedendo o QRS.²

A presença de dissociação atrioventricular (AV) é o parâmetro mais relevante para o diagnóstico de certeza de TV. Por outro lado, ela pode não existir em alguns casos, porque algumas TV têm condução retrógrada ventrículo-atrial. E ainda, mesmo quando a dissociação AV está presente, o seu reconhecimento pode ser difícil, porque as ondas P nem sempre são evidenciadas.³

Alguns critérios gerais⁴ ajudam a diferenciá-las. Se a morfologia do QRS for muito aberrante, não compatível com bloqueio do ramo direito ou esquerdo, ela é ventricular. Dados

¹ Professor livre-docente pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Editor responsável por esta seção:

Antonio Américo Friedmann. Professor livre-docente pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Endereço para correspondência:

Clínica Geral do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Prof. Milton de Arruda Martins) — Prédio dos

Ambulatórios — Serviço de Eletrocardiologia

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 155

São Paulo (SP) — CEP 05403-000

Tel. (11) 2661-7146 — Fax. (11) 2661-8239

E-mail: aafriedmann@gmail.com

Fonte de fomento: nenhuma declarada — Conflito de interesse: nenhum declarado

Entrada: 6 de novembro de 2016 — Última modificação: 6 de novembro de 2016 — Aceite: 21 de novembro de 2016

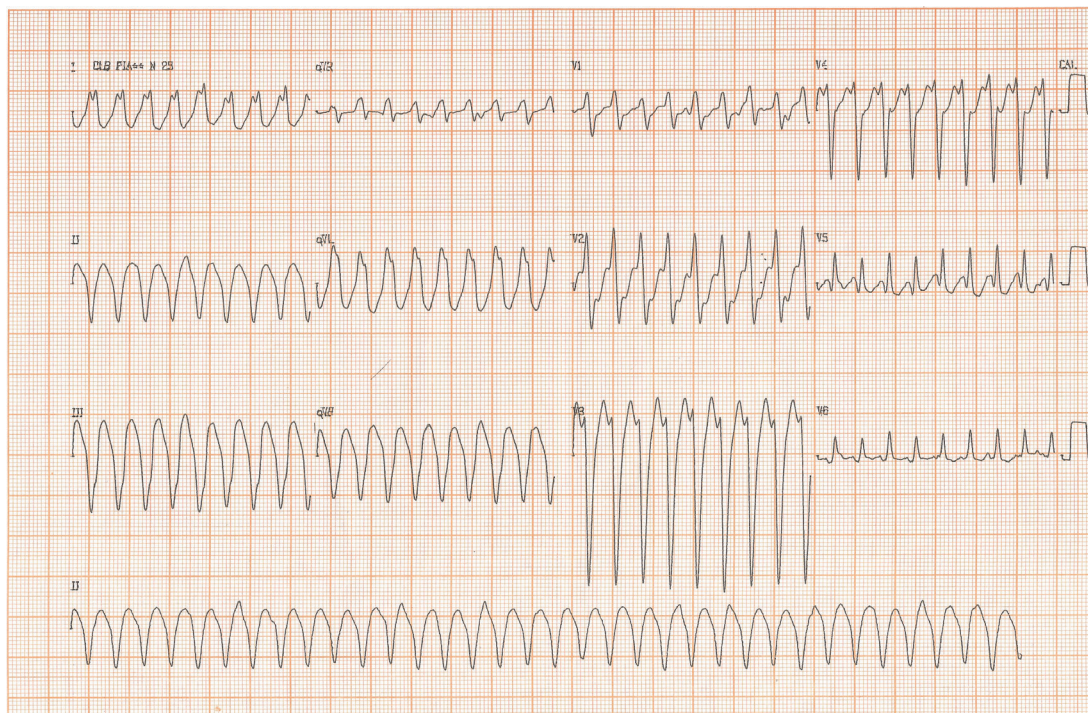


Figura 1. Taquicardia de frequência cardíaca 214 bpm com QRS alargado (duração = 0,16 s) orientado a -70° , não precedido por onda P. Nas derivações inferiores, observam-se complexos muito aberrantes sugestivos de taquicardia ventricular.

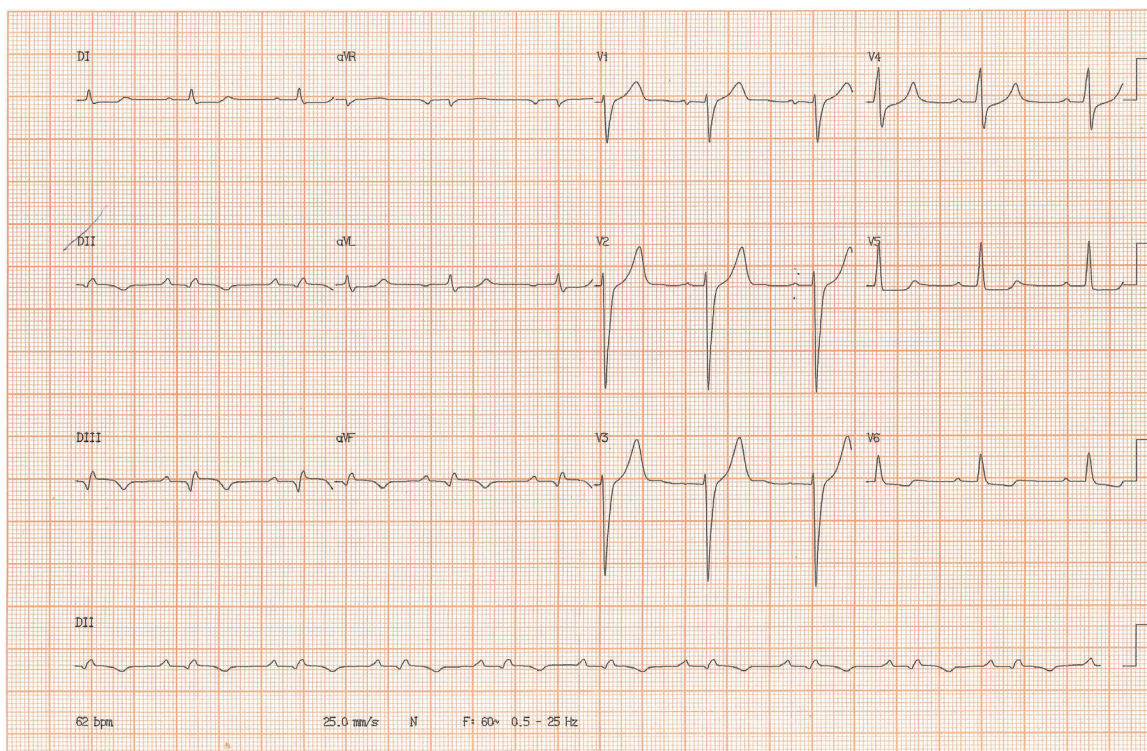


Figura 2. Eletrocardiograma após reversão da taquicardia. Ritmo sinusal, com frequência cardíaca 62 bpm. Intervalo PR de 0,24 s. QRS com duração de 0,11 s, orientado a 0° . Em D2, D3 e aVF, observam-se supradesnivelamento do segmento ST de 1 mm, presença de ondas Q com duração de 0,06 s e ondas T negativas: sinais sugestivos de infarto agudo do miocárdio em evolução.

clínicos também trazem contribuições. Como a doença arterial coronária é a causa mais frequente de taquicardia ventricular, a presença de IAM ou infarto prévio reforça o diagnóstico de TV. Alguns detalhes como capturas (morfologia supra-ventricular normal em meio à TV) e batimentos de fusão (morfologia intermediária entre as ectopias ventriculares e a supra-ventricular) sugerem a existência de ondas P sinusais que despolarizaram total ou parcialmente os ventrículos durante a taquicardia e são, portanto, evidências indiretas de dissociação AV, o que comprova a origem ventricular da taquicardia.

Porém, comumente o dilema do diagnóstico diferencial persiste. Nessa eventualidade, podem ser utilizados algoritmos para o diagnóstico diferencial das taquicardias de QRS largo. O mais utilizado é o algoritmo proposto em 1991 pelos irmãos Brugada⁵ (Figura 3), com sensibilidade de 98,7% e especificidade de 96,5% para o diagnóstico de TV. São quatro os critérios eletrocardiográficos a serem analisados pelo algoritmo de Brugada e a resposta “sim” para uma das questões sugere o diagnóstico de TV. Observando o ECG com taquicardia (Figura 1) e respondendo os quesitos do algoritmo na Figura 3, teremos as seguintes respostas:

1. Ausência de ritmo sinusal (RS) nas precordiais? Não, neste caso há RS nas precordiais direitas.
2. Início do R ao nadir do S > 100 ms? Não. Em V1 e V2 esta distância corresponde a 100 ms (Figura 4).
3. Presença de dissociação atrioventricular? Não. Apesar da existência de prováveis ondas P isoladas em aVR e V1, não há outras ondas P com intervalos iguais ou múltiplos entre si e diferentes dos intervalos entre os complexos QRS, que indicariam com certeza a existência de dissociação AV.
4. Critérios morfológicos para TV? Como a morfologia predominante é de bloqueio de ramo esquerdo (BRE), em V1 e V2 a distância do início do R ao nadir do S é maior que 60 ms e a resposta é **sim**. Conclui-se, portanto, que é taquicardia ventricular.

O algoritmo de Brugada, entretanto, falha em um determinado viés:⁶ se nenhum dos critérios para TV for identificado, ele não distingue TV de taquicardia atrioventricular por reentrada antidrômica em via acessória.

Vereckei e cols.⁷ propuseram um outro algoritmo para o diagnóstico diferencial das taquicardias de QRS largo baseando-se na derivação aVR (Figura 5). Analisando o traçado da taquicardia (Figura 1) e respondendo ao primeiro item do algoritmo, observamos que a morfologia do QRS em aVR é RS, apresentando, portanto, R inicial concordante com o diagnóstico de TV.

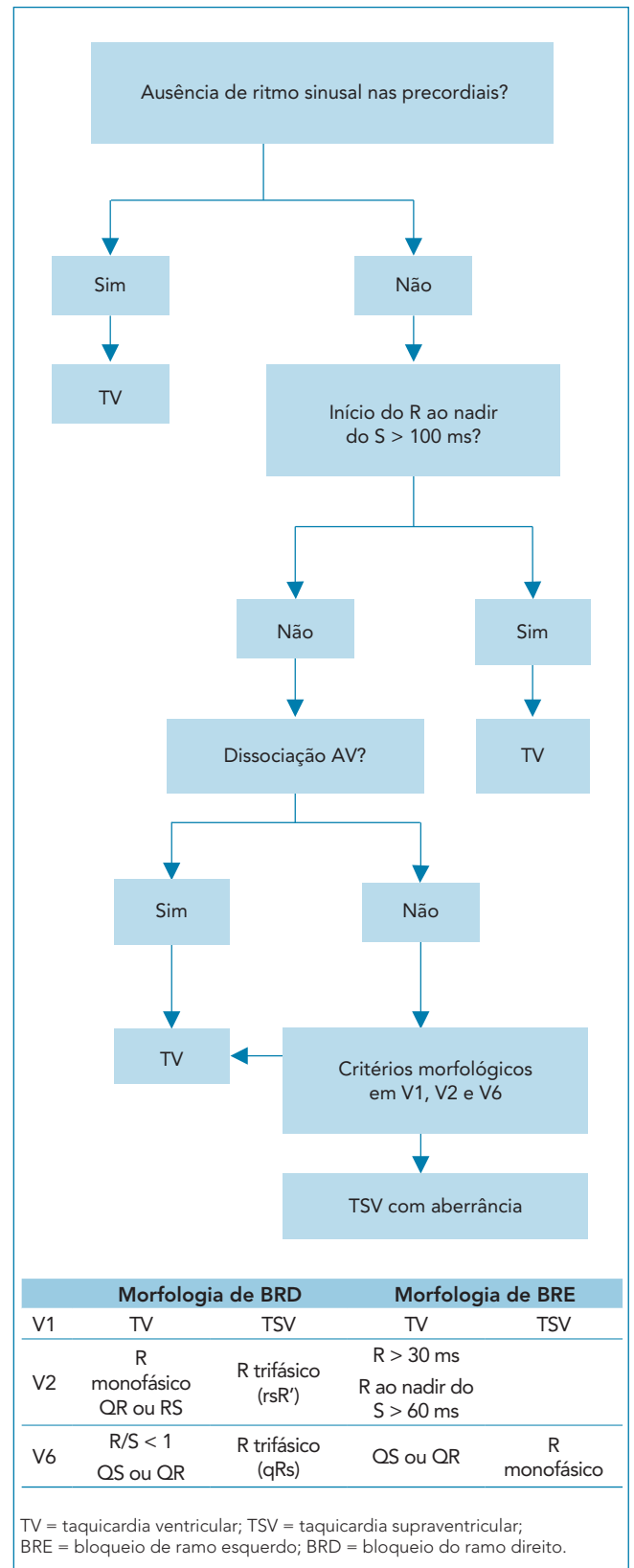


Figura 3. Algoritmo de Brugada. No quadro, há três perguntas. Se a resposta for “não” deve-se utilizar a tabela de critérios morfológicos abaixo.

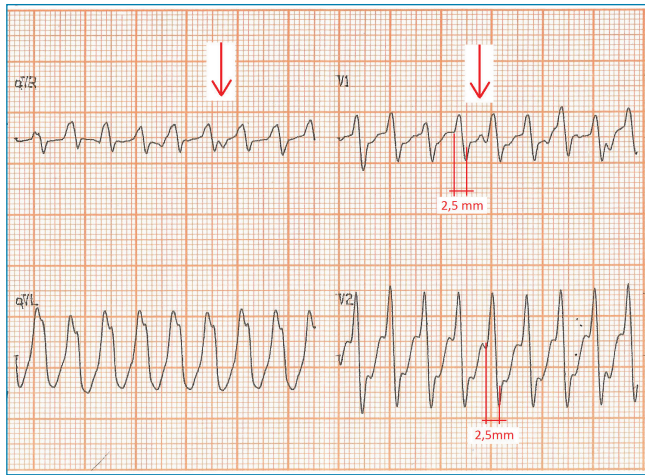


Figura 4. Detalhes do eletrocardiograma durante a taquicardia. Observam-se prováveis ondas P isoladas em aVR e V1 (setas). Em V1 e V2, há morfologia RS e a distância do início do QRS ao nadir do S é 2,5 mm, que corresponde a 100 ms.

É interessante observar que o algoritmo de Brugada se baseia na análise do QRS nas derivações precordiais e o de Verecke e cols.⁷ focaliza apenas uma única derivação do plano frontal (aVR). No caso apresentado, a aberrância do QRS parece maior no plano frontal do que nas precordiais. Finalmente, é importante considerar que o paciente apresentava infarto do miocárdio, causa mais comum de TV e que, em idosos e diabéticos, pode evoluir com ausência de dor precordial.

CONCLUSÃO

A distinção entre taquicardias ventriculares e supraventriculares pode ser difícil. O conhecimento dos detalhes para o diagnóstico diferencial no ECG é relevante porque o tratamento e o prognóstico podem ser diferentes. Taquicardias ventriculares são causas de síncope e de morte súbita.

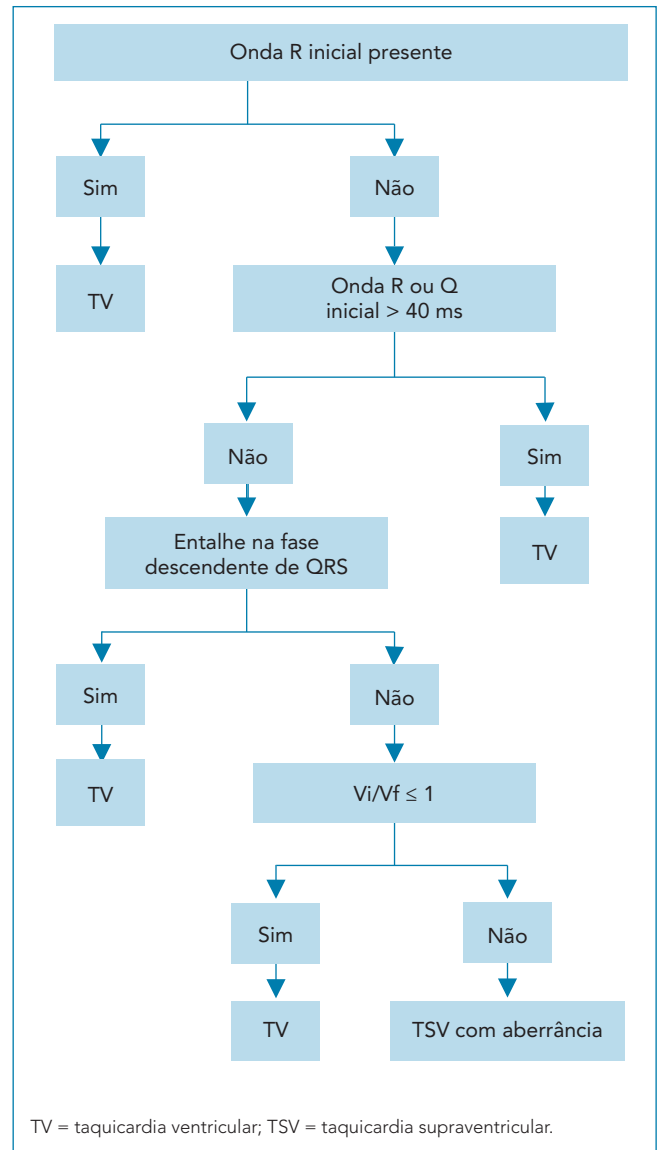


Figura 5. Algoritmo de Verecke e cols.⁷ baseado na derivação aVR.

REFERÊNCIAS

1. Friedmann AA, Nishizawa WAT. Diagnóstico das taquicardias com QRS largo. In: Friedmann AA, editor. Eletrocardiograma em 7 aulas. Temas avançados e outros métodos. 2ª ed. São Paulo: Editora Manole; 2016. p. 165-72.
2. Friedmann AA, Nishizawa, Grindler J, Oliveira CAR. Taquicardias com QRS largo. In: Friedmann AA, Grindler J, Oliveira CAR. Diagnóstico diferencial no eletrocardiograma. 2ª ed. São Paulo: Editora Manole; 2011. p. 219-36.
3. Wellens HJ. Electrophysiology: Ventricular tachycardia: diagnosis of broad QRS complex tachycardia. Heart. 2001;86(5):579-85.
4. Miller JM, Zipes DP. Diagnosis of cardiac arrhythmias. In: Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, editors. Braunwald's heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. 10th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2015. p. 662-84.
5. Brugada P, Brugada J, Mont L, Smeets J, Andries EW. A new approach to the differential diagnosis of a regular tachycardia with a wide QRS complex. Circulation. 1991;83(5):1649-59.
6. Samesima N. Diferenciação das taquicardias com complexo QRS largo. In: Pastore CA, Samesima N, Tobias N, Pereira Filho HG, editores. Eletrocardiografia atual: curso do Serviço de Eletrocardiografia do INCOR. São Paulo: Editora Atheneu; 2016. p. 201-12.
7. Verecke A, Duray G, Szénási G, Altemose GT, Miller JM. Application of a new algorithm in the differential diagnosis of wide QRS complex tachycardia. Eur Heart J. 2007;28(5):589-600.

Evidências de revisões sistemáticas Cochrane sobre anestesia em pediatria

Edivando de Moura Barros^I, Felipe Haddad Lovato^I, Carolina de Oliveira Cruz Latorraca^{II}, Rachel Riera^{III}

Disciplina de Medicina Baseada em Evidências, Escola Paulista de Medicina — Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp)

RESUMO

Contexto: Existem poucos parâmetros definidos para recomendação de anestesia pediátrica, embora a mortalidade de crianças submetidas a anestesia seja maior que a de adultos. **Objetivo:** Mapear evidências de revisões sistemáticas (RS) Cochrane sobre anestesia em crianças. **Métodos:** Revisão narrativa com busca sistematizada. **Resultados:** Foram encontradas 14 RS que incluíram poucos ensaios clínicos, com amostras pequenas e qualidade limitada. Evidências de qualidade baixa ou muito baixa mostram que: (a) a presença dos pais durante anestesia geral não diminui a ansiedade das crianças; (b) raquianestesia e anestesia geral têm riscos semelhantes de bradicardia e hipóxia após herniorrafia inguinal; (c) propofol, halotano, agonistas alfa-2, opioides e cetamina parecem reduzir o risco de agitação pós-anestésica quando comparados com sevoflurano; (c) risco de náuseas e vômitos perioperatórios e de distúrbios comportamentais pós-operatórios foram maiores com sevoflurano do que com propofol em cirurgia ambulatorial; (d) bloqueio infraorbitário foi superior à analgesia intravenosa na redução da dor após cirurgia de lábio leporino; (e) bloqueio da fáscia ilíaca foi superior a opioides intravenosos para dor de fratura de fêmur; (f) jejum pré-operatório por mais de seis horas não reduz acidez e volume gástricos quando comparado com jejum de duas horas; (g) bloqueio neuroaxial e periférico guiados por ultrassom parecem melhorar taxa de sucesso e duração da anestesia; (g) clonidina pré-anestésica parece reduzir dor pós-operatória; (h) cafeína parece reduzir apneia, bradicardia e hipóxia após anestesia geral; (i) bloqueio peridural parece reduzir analgesia de resgate, náuseas e vômitos após circuncisão quando comparado com analgésicos parenterais. **Conclusões:** As RS analisadas mostraram que, em geral, são necessários mais estudos primários bem planejados e conduzidos em anestesia pediátrica.

PALAVRAS-CHAVE: Revisão, anestesia, pediatria, medicina baseada em evidências, prática clínica baseada em evidências

INTRODUÇÃO

No Brasil e em outros países em desenvolvimento há entre três e cinco vezes mais mortes relacionadas à anestesia em pacientes pediátricos do que em pacientes adultos. Em adultos, a taxa é de três mortes em 10.000 anestésias, ao passo de que, nas crianças, essa taxa varia de 9,8 no Brasil até 15,9 na

Tailândia.¹ Entre os pacientes pediátricos, os com maior risco de morte são aqueles submetidos a cirurgias emergenciais, cirurgias cardíacas, com menos de um ano de idade, ou aqueles classificados como ASA III de acordo com a escala de risco da American Society of Anesthesiologists.^{1,2}

Mesmo diante desse contexto alarmante, há poucos estudos e *guidelines* para nortear parâmetros anestésicos em

^IAluno de graduação em Medicina, Escola Paulista de Medicina — Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp).

^{II}Psicóloga, aluna do Programa de Pós-Graduação em Saúde Baseada em Evidências da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

^{III}Reumatologista, professora adjunta, Disciplina de Medicina Baseada em Evidências, Escola Paulista de Medicina — Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Diretora assistente do Cochrane Brazil.

Editor responsável por esta seção:

Álvaro Nagib Atallah. Professor titular e chefe das Disciplinas de Medicina de Urgência e Saúde Baseada em Evidências da Universidade Federal de São Paulo — Escola Paulista de Medicina (Unifesp-EPM). Diretor fundador do Centro Cochrane do Brasil e Diretor da Associação Paulista de Medicina.

Endereço para correspondência:

Felipe Haddad Lovato

Disciplina de Medicina Baseada em Evidências

Escola Paulista de Medicina — Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp)

Rua Botucatu, 740 — 3º andar — Vila Clementino — São Paulo (SP) — CEP 04023-900

Tel. (11) 5576-4203 — E-mail: felipehaddadepm@gmail.com

Fontes de fomento: nenhuma declarada — Conflito de interesse: nenhum declarado

Entrada: 9 de novembro de 2016 — Última modificação: 9 de novembro de 2016 — Aceite: 24 de novembro de 2016

pacientes pediátricos. Também são limitados os estudos que evidenciam mortalidade e morbidade na anestesia pediátrica, muito em função do fato de que não há consenso na literatura sobre como definir morte relacionada à anestesia.³

Em uma busca rápida na base de dados MEDLINE (via PubMed), em outubro de 2016, apenas 94 estudos relacionavam-se a parâmetros em anestesia pediátrica. A precariedade desses dados mostra que, muitas vezes, as ações tomadas em uma anestesia de um paciente pediátrico ocorrem de acordo com a experiência pessoal do profissional, e não baseadas nas evidências.

Buscando melhorar essa situação, o presente estudo faz um mapeamento das evidências de revisões sistemáticas Cochrane que possam ser úteis principalmente para pediatras, cirurgiões e anestesistas para a tomada de decisão em saúde.

OBJETIVO

Identificar e resumir as evidências de revisões sistemáticas (RS) Cochrane sobre efetividade e segurança de procedimentos anestésicos na população pediátrica.

MÉTODOS

Esta foi uma revisão narrativa com busca sistematizada da literatura (*overview*) que incluiu revisões sistemáticas Cochrane. Realizamos busca na Biblioteca Cochrane (via Wiley, disponível em www.cochranelibrary.com) em 17 de outubro de 2016 e incluímos revisões sistemáticas Cochrane que avaliaram vias de administração e de bloqueios, parâmetros, efetividade, efeitos colaterais e segurança de intervenções relacionadas à anestesia pediátrica. Foram incluídas apenas revisões completas. Protocolos de revisões ou revisões excluídas da Biblioteca Cochrane não foram considerados. Revisões sistemáticas (RS) que incluíram crianças como uma subpopulação dentro de uma população geral foram consideradas apenas quando os resultados foram apresentados separadamente para a subpopulação pediátrica (análises de subgrupo).

Após leitura dos resumos por dois autores de modo independente, as revisões que preencheram os critérios de inclusão foram lidas na íntegra. A estratégia de busca utilizada está apresentada na **Tabela 1**.

Tabela 1. Estratégia da busca realizada na Biblioteca Cochrane em 13 de abril de 2016

#1 'Anesthesia' (in Title, Abstract, Keywords)
#2 'Child' OR Children OR Pediatrics OR Infant OR Childhood (in Title, Abstract, Keywords)
#3 #2 AND #1 (in Cochrane Reviews)

RESULTADOS

A busca inicial resultou em 52 RS. Estas foram selecionadas independentemente por dois autores e avaliadas quanto à adequação ao objetivo deste estudo. Ao final, 14 revisões sistemáticas preencheram os critérios de elegibilidade e foram incluídas nesta *overview*, sendo resumidas e detalhadas a seguir.

1. Intervenção não farmacológica para auxiliar na indução da anestesia em crianças

A indução da anestesia geral pode ser angustiante para as crianças. O objetivo desta RS⁴ foi avaliar os efeitos de intervenções não farmacológicas na indução da anestesia em crianças, para reduzir ansiedade, angústia e aumentar a cooperação da criança. Foram incluídos 28 ensaios clínicos randomizados (ECRs), totalizando 2.681 crianças e investigando 17 diferentes intervenções não farmacológicas administradas no dia da cirurgia ou anestesia. De modo geral, esses ECRs tiveram alto risco de viés e as evidências obtidas foram de qualidade baixa ou muito baixa, mostrando a incerteza em relação aos resultados obtidos.

A presença dos pais durante a indução da anestesia geral não diminuiu a ansiedade da criança (diferença de média [DM] = 0,03, intervalo de confiança [IC] 95% = -0,14 a 0,20). Além disso, a presença dos pais foi significativamente menos eficaz do que a sedação pré-anestésica na redução da ansiedade das crianças. Quando um vídeo escolhido pelas crianças foi assistido durante a indução, elas ficaram significativamente menos ansiosas do que os controles (DM para a Yale Preoperative Anxiety Scale modificada [mYPAS] = 31,2, IC 95% = 27,1 a 33,3; n = 91 crianças). No entanto, não houve diferença quanto à cooperação na indução quando um vídeo de conto de fadas foi assistido (n = 120 crianças). Crianças expostas a baixa estimulação sensorial ficaram significativamente menos ansiosas e mais cooperativas do que os controles durante a introdução da máscara de anestesia (n = 70 crianças). As crianças que receberam *videogames* antes da indução ficaram significativamente menos ansiosas na indução do que aquelas no grupo controle (DM para mYPAS = -9,80, IC 95% = -19,42 a -0,18) e aquelas no grupo que recebeu sedação com midazolam (DM para mYPAS = -12,20, IC 95% = -21,82 a -2,58; n = 112 crianças). A presença de palhaços ou "Doutores da Alegria" reduziu significativamente a ansiedade das crianças na sala de operação/indução quando comparada com a presença apenas dos pais (DM para mYPAS = -24,41, IC 95% = -38,43 a -10,48; n = 133 crianças), mas não foi superior à sedação pré-anestésica (DM para mYPAS = -9,67, IC 95% = -21,14 a 1,80; n = 93 crianças). Não houve diferença na ansiedade das

crianças quando a hipnoterapia foi comparada com a sedação pré-anestésica (risco relativo [RR] = 0,59; IC 95%: 0,33 a 1,04; n = 50 crianças). Os filhos de pais que receberam acupuntura ficaram menos ansiosos durante a indução em comparação com pais “controles” (DM para mYPAS = -17, IC 95% = -30,51 a -3,49) e foram mais cooperativos (RR = 1,59, IC 95% = 1,01 a 2,53; n = 67). A musicoterapia não mostrou efeito significativo na ansiedade das crianças (um estudo; n = 51 crianças).

2. Anestesia regional (raquidiana, peridural, caudal) versus anestesia geral em prematuros submetidos a herniorrafia inguinal na primeira infância

Hérnia inguinal é uma situação frequente e comum que necessita de intervenção precoce. O objetivo desta RS⁵ foi avaliar se a anestesia regional reduz a apneia, bradicardia, o uso de ventilação assistida, em comparação com a anestesia geral, em prematuros submetidos à herniorrafia inguinal em idade pós-operatória. Foram incluídos sete ECRs que mostraram que, quando comparada com a anestesia geral, a anestesia raquidiana sem sedação pré ou intraoperatória pode reduzir o risco de apneia pós-operatória em até 47% em prematuros submetidos a herniorrafia inguinal em idade mais avançada (evidência de qualidade moderada). Ou seja, de cada quatro lactentes submetidos a raqui-anestesia, um caso de apneia pós-operatória é evitado (número necessário para evitar um evento = 4). No subgrupo de lactentes sem apneia pré-operatória, a raqui-anestesia pode reduzir o risco de apneia pré-operatória em até 66% quando comparada com a anestesia geral (evidência de baixa qualidade). Não houve diferença entre a raqui-anestesia em relação à anestesia geral com relação à incidência de bradicardia, dessaturação de oxigênio, necessidade de analgésicos pós-operatórios ou suporte respiratório. As limitações desses estudos incluem o uso de diferentes sedativos e agentes anestésicos, além de falhas metodológicas.

3. Efeitos do sevoflurano versus outros anestésicos gerais para agitação de emergência em crianças

O sevoflurano é um anestésico inalatório muito utilizado na anestesia pediátrica, e na recuperação pós-anestésica; porém, agitação ou delírio podem ocorrer. A criança pode se tornar inquieta, causar lesões em si mesma, retirar o curativo ou dispositivos como drenos e sondas e causar lesões na cicatriz. Para evitar isso, pode ser necessária contenção farmacológica ou física. Essa RS⁶ se propôs a comparar o sevoflurano com outros agentes anestésicos gerais ou placebo, com ou sem adjuvantes farmacológicos ou não farmacológicos, para prevenir a agitação ou reduzir sua gravidade. Foram incluídos 158 ECR com 14.045 crianças. Os autores concluíram que propofol, halotano, agonistas alfa-2 (dexmedetomidina, clonidina), opioides (por exemplo, fentanil) e a

cetamina reduzem o risco de agitação quando comparados com o sevoflurano. As evidências disponíveis não são claras a respeito do desflurano e do isoflurano.

4. Anestesia intravenosa versus inalatória para cirurgia pediátrica ambulatorial

A anestesia ambulatorial é utilizada em pacientes que têm alta no mesmo dia da cirurgia. O objetivo dessa RS⁷ foi comparar anestesia inalatória versus intravenosa para cirurgia ambulatorial pediátrica quanto ao risco de complicações e tempo de recuperação. Foram incluídos 16 ECRs com 900 crianças, que mostraram os seguintes resultados:

- Risco de náuseas e vômitos perioperatórios: duas vezes maior com o uso de sevoflurano inalatório em comparação ao propofol intravenoso (32,6% versus 16,1%; *odds ratio* [OR] = 2,96; IC 95% = 1,35 a 6,49; quatro estudos; 176 crianças; evidência de baixa qualidade);
- Risco de distúrbios comportamentais pós-operatórios: maior com a anestesia inalatória em comparação com a intravenosa (24,7% versus 11,5%; OR = 2,67; IC 95% = 1,14 a 6,23; quatro estudos; 176 crianças);
- Risco de complicações respiratórias e cardiovasculares intraoperatórias e pós-operatórias: não houve diferenças entre os dois grupos (OR = 0,75; IC 95% = 0,27 a 2,13; três estudos; 130 crianças; evidência de baixa qualidade);
- Tempo de recuperação da anestesia e tempo para alta hospitalar; não houve diferenças entre os dois grupos.

5. Bloqueio do nervo infraorbitário para dor pós-operatória após reparo de fissura labial em crianças

O lábio leporino é uma das malformações congênitas craniofaciais mais comuns e requer correção cirúrgica precoce. Como envolve área delicada e sensível, o período pós-operatório imediato da cirurgia de reparo de lábio leporino pode estar associado a dor moderada a grave. O objetivo dessa RS⁸ foi avaliar os efeitos do bloqueio do nervo infraorbital na dor pós-operatória após reparo de fissura labial em crianças quando comparado com outros procedimentos para analgesia, nenhuma intervenção ou placebo. Foram incluídos oito ECRs com 353 crianças. Os autores concluíram que o bloqueio do nervo infraorbitário com lidocaína ou bupivacaína parece ser superior ao placebo e à analgesia intravenosa na redução da dor pós-operatória em crianças submetidas ao reparo de lábio leporino (evidência de qualidade baixa a muito baixa).

6. Anestesia local intraoperatória para redução da dor pós-operatória após tratamento odontológico em crianças e adolescentes

Durante a realização de procedimentos dentários em crianças sob anestesia geral, os profissionais rotineiramente

usam anestésicos locais intraoperatórios. O objetivo dessa RS⁹ foi avaliar os efeitos dessa prática. Foram incluídos 14 ECRs (de qualidade geral limitada) com 1.152 crianças e adolescentes de até 17 anos. Não foi possível obter conclusões robustas sobre a pergunta dessa RS, pois os estudos eram de baixa qualidade metodológica, não relataram adequadamente os desfechos, e o uso de analgesia suplementar impediu que o efeito isolado dos anestésicos locais fosse avaliado.

7. Sedação versus anestesia geral para tratamento odontológico em pacientes com menos de 18 anos

Uma proporção significativa de crianças apresenta cáries que necessitam de restaurações ou extrações, e algumas dessas crianças não aceitam o uso de anestesia local. O objetivo dessa RS¹⁰ foi avaliar a eficácia da sedação quando comparada com a anestesia geral durante o tratamento odontológico em pessoas com menos de 18 anos de idade. No entanto, a revisão (atualizada em 2015) não identificou nenhum ECR sobre esse tópico.

8. Bloqueio anestésico para o tratamento inicial da dor em criança com fratura do fêmur

Crianças e adolescentes com fraturas do fêmur na maioria das vezes precisam receber analgesia ou anestesia para que as radiografias possam ser obtidas e para o manejo de suas fraturas. O objetivo dessa RS¹¹ foi avaliar os efeitos (benefícios e danos) do bloqueio do nervo femoral ou do bloqueio do compartimento da fáscia ilíaca para o manejo inicial pré-hospitalar ou hospitalar da dor em crianças com fraturas do fêmur. Foi incluído apenas um ECR com 55 crianças. O estudo sugere que o bloqueio do compartimento da fáscia ilíaca proporciona alívio maior e mais duradouro da dor do que os opioides intravenosos, além de se associar a menos eventos adversos (evidência de baixa qualidade).

9. Jejum pré-operatório para prevenção de complicações perioperatórias em crianças

Assim como os adultos, as crianças são submetidas a jejum antes da anestesia geral para reduzir o volume e a acidez do conteúdo gástrico, além de reduzir o risco de regurgitação e aspiração do conteúdo durante a cirurgia. O objetivo dessa RS¹² foi avaliar os efeitos de diferentes tipos de jejum (duração, tipo e volume de ingestão permitida) e o impacto nas complicações perioperatórias e no bem-estar em crianças. Foram incluídos 25 ECRs ou *quasi*-randomizados, com 2.543 crianças consideradas como tendo risco normal de regurgitação ou aspiração durante a anestesia. Os autores concluíram que o volume e a acidez do conteúdo gástrico não são reduzidos com o jejum

de líquidos por mais de seis horas quando comparado com o jejum de duas horas antes da cirurgia. Crianças com permissão para ingestão de líquidos ficam mais confortáveis no pré-operatório em termos de sede e fome.

10. Bloqueios neuroaxiais e periféricos guiados por ultrassonografia

A anestesia regional guiada por ultrassom (US) tornou-se popular nas últimas duas décadas, contudo, não é reconhecida por todos os especialistas como ferramenta essencial. Essa RS¹³ teve como objetivo avaliar os benefícios e riscos do uso do US para guiar a anestesia regional em crianças. Foram incluídos 20 ECRs com 1.241 participantes. Os autores concluíram que o uso do US parece vantajoso, particularmente em crianças pequenas, melhorando a taxa de sucesso do bloqueio (diferença de risco de falha no bloqueio [DR] = -0,11; IC 95% = -0,17 a -0,05) e aumentando a duração do bloqueio (DM = 1,21; IC 95% = 0,76 a 1,65; equivalente a 62 minutos). São necessários dados adicionais para obter conclusões sobre o uso do US durante o bloqueio anestésico quanto a taxa de acidente de punção.

11. Clonidina pré-anestésica para reduzir a dor pós-operatória em crianças

A dor pós-operatória continua a ser um problema significativo após a cirurgia pediátrica e a pré-medicação como um agente adequado pode melhorar esse efeito indesejável. O objetivo dessa RS¹⁴ foi avaliar a eficácia e a segurança da clonidina, quando administrada como pré-medicação, na redução da dor pós-operatória em crianças menores de 18 anos. Foram incluídos 11 ECRs ou *quasi*-randomizados com 742 crianças e que compararam a clonidina com placebo. Os autores concluíram que a clonidina em dosagem adequada (4 µg/kg) parece ter efeito benéfico na dor pós-operatória em crianças. Os efeitos secundários foram mínimos, mas alguns dos estudos utilizaram atropina profilática com a intenção de prevenir bradicardia e hipotensão. Pesquisas adicionais são necessárias para determinar em que condições a pré-medicação com clonidina é mais eficaz para reduzir a dor no pós-operatório em crianças.

12. Cafeína para prevenção de apneia após anestesia geral em recém-nascidos pré-termo

Recém-nascidos prematuros que são submetidos a cirurgia com anestesia geral, quando já recuperaram o crescimento, podem apresentar episódios de apneia, cianose e bradicardia durante o período pós-operatório. Essa RS¹⁵ avaliou o efeito do uso profilático da cafeína na prevenção de episódios desses eventos adversos entre essas crianças. Foram incluídos três ECRs que mostraram que:

- Risco de apneia/bradicardia: menor no grupo que recebeu cafeína do que no grupo placebo (RR = 0,09; IC 95% = 0,02 a 0,34; número necessário para tratar [NNT] = 2).
- Risco de hipóxia: registros de saturação de oxigênio detectaram menos episódios de hipóxia em bebês que receberam cafeína do que naqueles que receberam placebo (RR = 0,13; IC 95% = 0,03 a 0,63).

Nenhum bebê necessitou de intubação e ventilação mecânica. Nenhum efeito adverso foi relatado. Tendo em vista o pequeno número de crianças estudadas nestes ECRs e a incerteza quanto à importância clínica dos episódios, é necessária cautela na aplicação desses resultados à prática clínica de rotina.

13. Propofol para sedação em procedimentos ou anestesia em recém-nascidos

O propofol é amplamente utilizado em populações pediátricas e adultas para sedação, analgesia ou anestesia em procedimentos médicos ou cirúrgicos eletivos. O objetivo dessa RS¹⁶ foi avaliar a eficácia e a segurança do propofol em comparação com o placebo ou nenhum tratamento ou agentes ativos alternativos em recém-nascidos submetidos à sedação ou anestesia. Apenas um ECR (63 neonatos), comparando propofol com a combinação morfina-atropina-suxametônio, foi incluído. O pequeno tamanho amostral e a baixa qualidade da evidência não permitem recomendações sobre o uso de propofol para essa situação.

14. Bloqueio peridural para dor após cirurgia de circuncisão em meninos

Técnicas para minimizar o desconforto pós-operatório da cirurgia peniana, como a circuncisão, incluem bloqueio peridural, bloqueio peniano, opioides sistêmicos e anestésicos tópicos. O objetivo dessa RS¹⁷ foi comparar os efeitos analgésicos do bloqueio peridural com outras formas de analgesia pós-operatória após a circuncisão em meninos. Foram incluídos sete ECRs com 374 pacientes que mostraram que:

- Necessidade de analgesia de resgate: menor com o bloqueio peridural em comparação com analgésicos parenterais (RR = 0,32; IC 95% = 0,16 a 0,63);
- Frequência de náuseas e vômitos: menor com o bloqueio peridural em comparação com analgésicos parenterais (RR = 0,57; IC 95% = 0,35 a 0,93), mas não com aqueles que receberam bloqueio do pênis.

No entanto, essas evidências são muito limitadas devido ao pequeno tamanho amostral e à qualidade dos estudos incluídos e, portanto, não são suficientes para recomendações para a prática.

DISCUSSÃO

A anestesia em pacientes pediátricos representa um grande desafio no cotidiano dos anestesiologistas, já que não há muitos parâmetros que orientem a tomada de decisão, fazendo com que grande parte das intervenções adotadas não tenha respaldo científico.

Entre as 14 revisões sistemáticas incluídas nesta *overview*, 6 avaliaram técnicas anestésicas pré-cirúrgicas, 4 avaliaram abordagens para redução de dor pós-operatória, e as 4 restantes abordaram assuntos diversos, como prevenção de complicação após anestesia e intervenções não farmacológicas para facilitar a indução anestésica. A maior parte dos desfechos analisados incluiu morte e parada cardiorrespiratória, porém poucos estudos avaliaram se houve alguma seqüela para a criança. É um fator de suma importância, considerando que os prejuízos psicológicos, emocionais, sociais, e até financeiros de uma criança previamente hígida que passa a ser de alguma forma deficiente são incontáveis.

Técnicas, riscos e complicações anestésicas são assuntos comumente abordados pela mídia, pela comunidade leiga e pelos próprios médicos, principalmente devido ao prejuízo social e financeiro associado às seqüelas de complicações agudas, morte ou processos legais. Apesar disso, ainda há poucos estudos relacionados à anestesia em crianças, fazendo com que as revisões sistemáticas analisadas fossem uníssonas: são necessários mais estudos primários de qualidade para responder a todas as perguntas abordadas. Esses estudos precisam ser ensaios clínicos bem planejados e conduzidos, com seguimento adequado e tamanho amostral suficiente, com medidas de desfechos clinicamente relevantes e isentas de conflitos de interesse.

CONCLUSÃO

As revisões sistemáticas Cochrane mostraram que existem evidências de baixa ou muito baixa qualidade sobre as seguintes intervenções relacionadas à anestesia pediátrica:

- Presença dos pais durante a indução da anestesia geral não diminui a ansiedade da criança;
- Raquianestesia e anestesia geral parecem estar associadas a riscos semelhantes de bradicardia, dessaturação de oxigênio, necessidade de analgésicos pós-operatórios ou suporte respiratório, em crianças submetidas à herniorrafia inguinal;
- Propofol, halotano, agonistas alfa-2 (dexmedetomidina, clonidina), opioides e cetamina parecem reduzir o risco de agitação de emergência durante a recuperação pós-anestésica de crianças quando comparados com sevoflurano;
- Em crianças submetidas a cirurgia ambulatorial, o risco de náuseas e vômitos perioperatórios e de distúrbios

- comportamentais pós-operatórios parecem ser maiores com o uso de sevoflurano inalatório do que com o propofol intravenoso;
- Bloqueio do nervo infraorbitário com lidocaína ou bupivacaína parece ser superior ao placebo e à analgesia intravenosa na redução da dor pós-operatória em crianças submetidas ao reparo de lábio leporino;
 - Bloqueio da fásia ilíaca parece ser superior ao uso de opioides intravenosos para reduzir a dor e prolongar o alívio da dor durante o manejo inicial de fraturas do fêmur em crianças;
 - Jejum de líquidos por mais de seis horas antes da cirurgia não reduz a acidez e o volume gástricos quando comparado com o jejum de duas horas em crianças;
 - Uso de ultrassom para guiar bloqueios neuroaxiais e periféricos perioperatórios parece ser vantajoso, particularmente em crianças pequenas, melhorando a taxa de sucesso e aumentando a duração do efeito anestésico;
 - Pré-medicação com clonidina numa dosagem adequada (4 µg/kg) parece ter efeito benéfico na dor pós-operatória em crianças;

- Cafeína parece reduzir o risco de apneia, bradicardia e hipóxia após anestesia geral em recém-nascidos pré-termo submetidos a cirurgia após normalização do crescimento;
- Bloqueio peridural para dor após cirurgia de circuncisão em meninos parece reduzir a necessidade de analgesia de resgate e a frequência de náuseas e vômitos quando comparado com analgésicos parenterais;
- Bloqueio local (peniano) parece ser superior ao bloqueio peridural em crianças com idade suficiente para andar e submetidas à circuncisão.

As revisões sistemáticas Cochrane existentes mostraram que ainda faltam evidências para a recomendação rotineira das seguintes intervenções ou comparações relacionadas à anestesia pediátrica:

- Intervenções não farmacológicas para reduzir ansiedade na criança antes da anestesia;
- Anestesia local durante procedimento dentário sob anestesia geral para atenuar a dor pós-operatória;
- Propofol para sedação em procedimentos ou anestesia em recém-nascidos.

REFERÊNCIAS

1. Gonzalez LP, Pignaton W, Kusano PS, et al. Anesthesia-related mortality in pediatric patients: a systematic review. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(4):381-7.
2. Gobbo Braz L, Braz JR, Módolo NS, et al. Perioperative cardiac arrest and its mortality in children. A 9-year survey in a Brazilian tertiary teaching hospital. *Paediatr Anaesth*. 2006;16(8):860-6.
3. Deshpande JK. Cause and effect or conjecture? A call for consensus on defining "anesthesia-related mortality". *Anesth Analg*. 2011;112(6):1259-61.
4. Manyande A, Cyna AM, Yip P, Chooi C, Middleton P. Non-pharmacological interventions for assisting the induction of anaesthesia in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(7):CD006447.
5. Jones LJ, Craven PD, Lakkundi A, Foster JP, Badawi N. Regional (spinal, epidural, caudal) versus general anaesthesia in preterm infants undergoing inguinal herniorrhaphy in early infancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(6):CD003669.
6. Costi D, Cyna AM, Ahmed S, et al. Effects of sevoflurane versus other general anaesthesia on emergence agitation in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(9):CD007084.
7. Ortiz AC, Atallah AN, Matos D, da Silva EM. Intravenous versus inhalational anaesthesia for paediatric outpatient surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(2):CD009015.
8. Feriani G, Hatanaka E, Torloni MR, da Silva EM. Infraorbital nerve block for postoperative pain following cleft lip repair in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(4):CD011131.
9. Parekh S, Gardener C, Ashley PF, Walsh T. Intraoperative local anaesthesia for reduction of postoperative pain following general anaesthesia for dental treatment in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(12):CD009742.
10. Ashley PF, Williams CE, Moles DR, Parry J. Sedation versus general anaesthesia for provision of dental treatment to patients younger than 18 years. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(9):CD006334.
11. Black KJ, Bevan CA, Murphy NG, Howard JJ. Nerve blocks for initial pain management of femoral fractures in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(12):CD009587.
12. Brady M, Kinn S, Ness V, et al. Preoperative fasting for preventing perioperative complications in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD005285.
13. Guay J, Suresh S, Kopp S. The use of ultrasound guidance for perioperative neuraxial and peripheral nerve blocks in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(2):CD011436.
14. Lambert P, Cyna AM, Knight N, Middleton P. Clonidine premedication for postoperative analgesia in children. *Cochrane Database Systematic Rev*. 2014;(1):CD009633.
15. Henderson-Smart DJ, Steer PA. Prophylactic caffeine to prevent postoperative apnea following general anaesthesia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(4):CD000048.
16. Shah PS, Shah VS. Propofol for procedural sedation/anaesthesia in neonates. *Cochrane Database Systematic Rev*. 2011;(3):CD007248.
17. Cyna AM, Middleton P. Caudal epidural block versus other methods of postoperative pain relief for circumcision in boys. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(4):CD003005.

Disforia de gênero em indivíduos transexuais adultos: aspectos clínicos e epidemiológicos

Giancarlo Spizzirri¹

Programa de Estudos em Sexualidade (ProSex) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

RESUMO

O Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais, 5ª edição, da Associação Psiquiátrica Americana (APA), esclarece que indivíduo transexual é quem não se identifica com o seu sexo de nascimento e que procura adequar, ou passou por uma adequação para o gênero com o qual se identifica, o que, em vários, mas não em todos os casos, envolve transição somática por tratamento hormonal e cirurgia genital (cirurgia de redesignação sexual). Por sua vez, a classificação diagnóstica disforia de gênero refere-se à incongruência entre o sexo de nascimento e como ele é percebido e manifestado no comportamento do indivíduo, o que vem acompanhado por sofrimento. Embora nem todos os indivíduos venham a sentir desconforto com o resultado de tal incongruência, muitos sentirão, se não estiverem disponíveis as intervenções desejadas sobre o físico, por meio de hormônios e/ou cirurgias. Estudos demonstram associação entre transtornos ansiosos e afetivos com a disforia de gênero em indivíduos transexuais adultos; assim como maior frequência de ideação e/ou tentativas de suicídio ao longo da vida. Não há estudo epidemiológico sobre a prevalência da transexualidade que tenha sido conduzido no Brasil, entretanto são estimados em torno de 1:100.000 a 1:2.900 em estudos europeus e asiáticos. Verificou-se, em um estudo de metanálise recentemente publicado, que tem havido aumento da prevalência de indivíduos transexuais com disforia de gênero ao longo do tempo. A prevalência global verificada neste estudo é de 4,6 em 100.000 mil pessoas.

PALAVRAS-CHAVE: Sexo, identidade de gênero, pessoas transgênero, transexualismo, disforia de gênero

INTRODUÇÃO

A Classificação Internacional de Doenças, 10ª edição (CID-10), elaborada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), inclui, na seção Transtornos de Identidade Sexual, o transexualismo, o travestismo de duplo papel ou bivalente e

o transtorno de identidade sexual na infância. O transexualismo é definido como desejo de viver e ser aceito como pessoa do sexo oposto ao do nascimento, acompanhado pelo sentimento de mal-estar em relação ao próprio sexo anatômico e pela vontade de submeter-se à cirurgia genital, denominada cirurgia de redesignação sexual, e ao tratamento hormonal, a

¹Doutor em Ciências pelo Instituto de Psiquiatria (IPq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HC-FMUSP). Pesquisador do Laboratório de Neuroimagem em Psiquiatria (LIM 21), Departamento de Psiquiatria da FMUSP.

Editor responsável por esta seção:

Carmita Helena Najjar Abdo. Psiquiatra, livre-docente e professora associada do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Fundadora e coordenadora do Programa de Estudos em Sexualidade (ProSex) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Endereço para correspondência:

Giancarlo Spizzirri
Rua Ovídio Pires de Campos, 785 — 4ª andar
São Paulo (SP)
CEP 01060-970
Tel. (11) 2661-6982
E-mail: giancki@uol.com.br

Fonte de fomento: Esta revisão faz parte da introdução da tese de doutorado: “Morfometria cerebral e imagens por tensores de difusão da microestrutura da substância branca em mulheres transexuais antes e durante o processo transexualizador”, apresentada ao Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em setembro de 2016, que recebeu o apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), processo número 2012/19165-7 — Conflito de interesse: Nenhum

Entrada: 7 de novembro de 2016 — Última modificação: 2 de dezembro de 2016 — Aceite: 5 de dezembro de 2016

fim de tornar o corpo tão conforme quanto possível ao sexo desejado. O travestismo de duplo papel ou bivalente caracteriza-se pelo uso de vestimentas do sexo oposto durante parte da existência, de modo a satisfazer a experiência temporária de pertencer ao outro sexo, mas sem o intuito de mudança cirúrgica do sexo de nascimento. Não há excitação sexual nessa experiência. O transtorno de identidade sexual na infância se caracteriza pelo sofrimento persistente e pelo repúdio ao sexo de nascimento.¹

A publicação da 5ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM-5), da Associação Psiquiátrica Americana (APA), ampliou a visão sobre gênero e sexo: sexo refere-se tanto a masculino quanto a feminino, relacionado aos aspectos biológicos (compreendidos no contexto da capacidade reprodutiva) como: cromossomos sexuais, gônadas, hormônios sexuais e genitália interna e externa não ambíguas; e gênero é utilizado para designar o papel social — menino ou menina, homem ou mulher, que, na maioria das pessoas, está relacionado ao sexo de nascimento. Entretanto, o desenvolvimento individual do gênero sofre influências biopsicossociais e nem todos os indivíduos se percebem como homens ou mulheres.²

Daí, várias classificações:

1. **designação de gênero** refere-se à designação inicial como homem ou mulher, e geralmente isso ocorre ao nascimento e, por conseguinte, cria-se o “gênero de nascimento”;
2. **distúrbios do desenvolvimento sexual** denotam condições inatas de desvios somáticos do trato reprodutivo e/ou discrepâncias entre os indicadores biológicos pertinentes ao masculino e feminino;
3. **identidade de gênero** é uma categoria da identidade social e refere-se à identificação do indivíduo como homem ou mulher, ou, ocasionalmente, com alguma categoria diferente de homem ou mulher;
4. **transgênero(s)** refere-se ao amplo espectro de indivíduos que transitoriamente ou persistentemente não se identificam com o seu sexo e/ou gênero de nascimento;
5. **transexual** é quem não se identifica como seu sexo de nascimento e que procura adequar, ou passou por adequação para o gênero com o qual se identifica, o que, em vários, mas não em todos os casos, envolve transição somática por tratamento hormonal e cirurgia de redesignação sexual;
6. **disforia de gênero** refere-se à incongruência entre o sexo de nascimento e como ele é percebido e manifestado no comportamento do indivíduo, o que vem acompanhado por angústia. Embora nem todos os indivíduos venham a sentir desconforto com o resultado de tal incongruência, muitos sentirão, se as intervenções desejadas sobre o físico, por meio de hormônios e/ou cirurgias, não estiverem disponíveis.

OBJETIVO

O objetivo desta revisão é apresentar dados atuais da literatura científica sobre aspectos clínicos e epidemiológicos da transexualidade com disforia de gênero em indivíduos adultos.

DISFORIA DE GÊNERO EM INDIVÍDUOS TRANSEXUAIS ADULTOS: ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS

Embora a CID-10 adote a categoria diagnóstica transexualismo para descrever tal condição,¹ o sufixo “-ismo” pressupõe doença.³ Por essa razão e em acordo com os conceitos atuais que desvinculam a identidade de gênero de situações essencialmente patológicas, empregaremos a transexualidade a determinado tipo de população: mulheres transexuais (MT) se refere a pessoas adultas que nascem com o sexo masculino e que se identificam com o gênero feminino que apresentam disforia de gênero; e homens transexuais (HT), a indivíduos do sexo feminino adultos que se identificam com o gênero masculino, com disforia de gênero. Vale lembrar que as MT e os HT podem ou não apresentar disforia de gênero, segundo o DSM-5.

Pessoas que se identificam como transexuais reportam na sua história desconforto persistente com o sexo que lhe foi designado no nascimento e apresentam forte identificação com o gênero oposto ao seu sexo de nascimento. Muitos relatam sintomas significativos de estresse psicológico e procuram tomar medidas para alterar as características de seus corpos (por exemplo, por meio do uso de hormônios sexuais e cirurgia plástica), de forma a se adequarem, o mais próximo possível, ao gênero com o qual se identificam.⁴

Foram investigados sintomas psiquiátricos numa amostra de 305 indivíduos transexuais adultos com disforia de gênero. Verificou-se que 38% do total apresentavam transtorno mental associado ao momento da coleta dos dados e quase 70% reportavam um diagnóstico psiquiátrico ao longo de suas vidas. Além do mais, observou-se prevalência maior para episódio depressivo, tentativas de e/ou suicídio e história de trauma durante a infância. Mais especificamente, pessoas que apresentam transtorno ansioso associado à transexualidade com disforia gênero tendem a apresentar mais problemas psiquiátricos que a população em geral, além de serem, junto com os transtornos afetivos, os distúrbios mais frequentes nessa população.⁵ O uso abusivo de substâncias psicoativas ilícitas ou sem prescrição médica é outro aspecto relevante: 10% dos transgêneros referiram tratamento para uso abusivo de substâncias em pesquisa realizada na população americana.⁶

A associação entre transtornos dissociativos, traumas durante a infância e insatisfação com o próprio corpo foram investigados em 118 indivíduos com disforia de gênero. Verificaram-se: praticamente um terço deles (29,6%) apresentava algum sintoma dissociativo; alta prevalência de episódio depressivo ao longo da vida (45,8%); tentativas de suicídio (21,2%); traumas durante a infância (45,8%), estes mais frequentes em indivíduos que preenchiam os critérios diagnósticos para qualquer tipo de transtorno dissociativo. A pesquisa sugere que o alívio do sofrimento associado à disforia de gênero correlacionava-se ao tratamento dirigido à cirurgia de redesignação sexual.⁷

No Brasil, a série de intervenções para as MT e os HT que recebem o diagnóstico de transexualismo pela CID-10,¹ que se inicia com a avaliação psiquiátrica, seguida de acompanhamento psicoterapêutico, endocrinológico (hormonioterapia), urológico, ginecológico, cirurgia de redesignação sexual, recebe o nome de processo transexualizador. O Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) conta com equipe multidisciplinar de atendimento aos transexuais com disforia de gênero, da qual o Grupo de Estudos em Sexualidade Humana (ProSex) do Instituto de Psiquiatria (IPq) do HC-FMUSP faz parte.

Vale a ressalva de que não há estudo epidemiológico sobre a prevalência dessa população que tenha sido conduzido nos Estados Unidos ou no Brasil, entretanto são estimados em torno de 1:100.000 a 1:2.900 em artigos europeus e asiáticos.⁸ Recentemente, Arcelus e cols. demonstraram, por meio de um estudo de metanálise, que tem havido aumento da prevalência da transexualidade com disforia de gênero ao longo do tempo. Países que usaram o mesmo banco de dados relatam que cada vez mais pessoas procuraram auxílio clínico, seja para o tratamento hormonal (e/ou), seja para solicitarem a cirurgia de redesignação sexual. Este estudo mostrou que a prevalência global de transexualidade com disforia de gênero de 4,6 em 100.000 mil pessoas, sendo maior para as MT (6,8 em 100 mil) do que os HT (2,6 em 100 mil). Ainda que a

proporção entre sexos tenha se aproximado de 1:1, a relação entre MT e HT foi de 2,6:1. A maior prevalência constatada ao longo dos anos é em decorrência, provavelmente, de uma multiplicidade de fatores, que incluem: o aumento da visibilidade dos transgêneros nos meios de comunicação; maior conscientização dessas pessoas sobre a disponibilidade de tratamento; além da maior tolerância social.⁹

Foi realizada pesquisa com 8.064 pessoas, entre 15 e 70 anos de idade, na Holanda. Averiguou-se que 4,6% dos que nasceram com o sexo masculino e 3,2% das que nasceram com sexo feminino disseram ser ambivalentes em relação à identidade de gênero, e 1,1% do sexo masculino e 0,8% do sexo feminino relataram serem transgêneros. Não se sabe, porém, quantos dessa amostra buscaram avaliação e/ou tratamento.¹⁰

Um estudo sueco avaliou a incidência e prevalência dos pedidos de forma legal (jurídica) para a cirurgia de redesignação sexual entre 1960 e 2010. Matricularam-se 767 pessoas, destes, 89% foram submetidos à cirurgia. A incidência de requisições aumentou, significativamente, de 0,16 para 0,42/100.000/ano para os HT e de 0,23 para 0,73/100.000/ano para as MT, sendo que o aumento mais pronunciado de procura ocorreu após 2000. O número dos HT e das MT que se inscreveram oscilou ao longo dos anos, mas permaneceu estável, entre 1:1,66, durante o período do estudo.¹¹

CONCLUSÕES

Apesar de a conscientização pública sobre o amplo espectro de indivíduos transgêneros estar se desenvolvendo, a compreensão científica sobre o fenômeno do desenvolvimento da identidade de gênero ainda é limitada. Não há nenhuma evidência de que o ambiente social pós-natal desempenhe papel crucial na determinação da identidade de gênero, entretanto, as relações entre as diferenças sexuais estruturais e funcionais de várias áreas do cérebro em relação às variações hormonais no ambiente intrauterino têm sido verificadas.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research. Geneva: World Health Organization; 1993.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington: Arlington; 2013.
3. Barbosa BC. Imaginando trans: saberes e ativismos em torno das regulações das transformações corporais do sexo [tese]. São Paulo: Faculdade de Filosofia, Letras e Ciências Humanas da Universidade de São Paulo; 2015.
4. Sánchez FJ, Vilain E. Collective Self-Esteem as a Coping Resource for Male-to-Female Transsexuals. *J Couns Psychol.* 2009;56(1):202-9.
5. Heylens G, Elaut E, Kreukels BP, et al. Psychiatric characteristics in transsexual individuals: multicentre study in four European countries. *Br J Psychiatry.* 2014;204(2):151-6.
6. Keuroghlian AS, Reisner SL, White JM, Weiss RD. Substance use and treatment of substance use disorders in a community sample of transgender adults. *Drug Alcohol Depend.* 2015;152:139-46.

7. Colizzi M, Costa R, Todarello O. Dissociative symptoms in individuals with gender dysphoria: is the elevated prevalence real? *Psychiatry Res.* 2015;226(1):173-80.
8. De Cuypere G, Van Hemelrijck M, Michel A, et al. Prevalence and demography of transsexualism in Belgium. *Eur Psychiatry.* 2007;22(3):137-41.
9. Arcelus J, Bouman WP, Van Den Noortgate W, et al. Systematic review and meta-analysis of prevalence studies in transsexualism. *Eur Psychiatry.* 2015;30(6):807-15.
10. Keuzenkamp S, Kuyper L. Acceptance of lesbian, gay, bisexual and transgender individuals in the Netherlands. The Netherlands Institute for Social Research; 2013. Disponível em: http://www.advlimburg.nl/media/90899/acceptance_of_lesbian__gay__bisexual_and_transgender_individuals_in_the_netherlands_2013.pdf. Acessado em 2016 (9 nov).
11. Dhejne C, Öberg K, Arver S, Landén M. An analysis of all applications for sex reassignment surgery in Sweden, 1960-2010: prevalence, incidence, and regrets. *Arch Sex Behav.* 2014;43(8):1535-45.

Quimioterapia para o câncer de pulmão de células não pequenas avançado em idosos

Esta é a tradução do resumo da revisão sistemática Cochrane "Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer in the elderly population", publicada na Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, edição 10, art. no. CD010463. DOI: 10.1002/14651858.CD010463.pub2. Para o texto completo e informações sobre os autores, veja referência 1.

Tradução: Centro Cochrane do Brasil e Liga de Saúde Baseada em Evidências da Universidade Federal de Medicina (EPM-Unifesp)

Autoria dos comentários independentes: Célia Tosello de Oliveira¹

RESUMO

Introdução: Aproximadamente 50% dos pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) recentemente diagnosticados têm mais de 70 anos de idade no momento do diagnóstico. Apesar disso, esses pacientes estão sub-representados em ensaios clínicos randomizados (ECR). Como consequência, os regimes terapêuticos mais adequados para esses pacientes são controversos, e o papel da terapia única ou combinada não é claro.

Objetivos: Avaliar a efetividade e a segurança dos diferentes regimes de quimioterapia citotóxica para pacientes idosos não tratados previamente e com o diagnóstico de CPCNP avançado (estágio IIIB e IV).

Métodos:

Métodos de busca: A busca foi feita nas seguintes bases de dados: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2014, edição 10), MEDLINE (1966 a 31 de outubro de 2014), Embase (1974 a 31 de outubro de 2014), e

Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) (1982 a 31 de outubro de 2014). Além disso, foi feita busca manual em anais de congressos, listas de referências de estudos relevantes e no banco de registros de ECR ClinicalTrial.gov.

Critério de seleção: Foram incluídos apenas ECR que compararam:

- terapia sem platina com agente único *versus* combinada, ou;
- terapia sem platina *versus* terapia com platina combinada, em pacientes com mais de 70 anos de idade com CPCNP avançado. Foram incluídos ECRs planejados especificamente para a população idosa e ECRs da população geral que continham um subgrupo de idosos.

Coleta e análise dos dados: Dois revisores avaliaram independentemente os resultados das buscas, e um terceiro revisor resolveu as divergências. Foram analisados os seguintes desfechos: sobrevida global (SG), sobrevida em um ano (S1a), sobrevida livre de progressão (SLP), taxa de

¹Professora doutora, professora adjunta da Faculdade de Medicina de Jundiaí, responsável pela Disciplina de Oncologia. Oncologista Clínica do Hospital São Joaquim da Beneficência Portuguesa de São Paulo.

Tradução e adaptação:

Centro Cochrane do Brasil e Liga de Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina — Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp)
Rua Pedro de Toledo, 598
Vila Clementino — São Paulo (SP)
CEP 04039-001
Tel. (11) 5579-0469/5575-2970
E-mail: cochrane.dmed@epm.br
<http://www.centrocochranedobrasil.org.br/>

O resumo, o texto completo desta revisão (inglês) e um resumo em linguagem clara (para pacientes e consumidores, em inglês, croata, alemão e russo) estão disponíveis em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010463.pub2/full>

resposta objectiva (TRO), eventos adversos graves, e qualidade de vida (QV).

Principais resultados:

Terapia sem platina com agente único versus combinada (sete ECRs)

Evidências de baixa qualidade sugerem que esses tratamentos têm efeitos semelhantes sobre: (a) a SG (hazard ratio (HR): 0,92, intervalo de confiança 95% (IC 95%): 0,72 a 1,17, participantes = 1062; cinco ECRs), (b) a S1a (razão de risco (RR): 0,88, IC 95%: 0,73-1,07; participantes = 992; quatro ECRs) e (c) SLP (HR: 0,94, IC 95%: 0,83-1,07; participantes = 942; quatro ECR). A terapia combinada sem platina teve uma maior TRO quando comparada com a terapia sem platina de agente único (RR: 1,79, IC 95%: 1,41-2,26; participantes = 1014, cinco ECRs; evidência de baixa qualidade).

Com relação aos eventos adversos graves, também não houve diferença entre os dois tratamentos:

- Anemia: RR 1,10, IC 95%: 0,53-2,31; participantes = 983; 4 ECRs; evidências de qualidade muito baixa;
- Neutropenia: RR: 1,26, IC 95%: 0,96-1,65; participantes = 983; 4 ECRs; evidência de baixa qualidade;
- Trombocitopenia: RR: 1,45, IC 95%: 0,73-2,89; participantes = 914; 3 ECRs; evidência de qualidade muito baixa.

Apenas dois ECRs avaliaram a qualidade de vida; no entanto, não foi possível realizar metanálise pois os dados eram insuficientes.

Terapia sem platina versus terapia com platina combinada (44 ECRs)

A terapia combinada com platina foi superior à terapia sem platina quanto à (a) SG (HR: 0,76, IC 95%: 0,69-0,85; participantes = 1.705; 13 ECRs; evidência de qualidade moderada), S1a (RR: 0,89, IC 95%: 0,82-0,96; participantes = 813; 13 ECRs; evidência de qualidade moderada), (c) TRO (RR: 1,57, IC 95% 1,32-1,85; participantes = 1.432; 11 ECRs; evidência de qualidade moderada), e (d) SLP (HR: 0,76, IC 95%: 0,61-0,93; participantes = 1.273; 9 ECRs; evidência de baixa qualidade).

Os eventos adversos graves foram mais frequentes com a terapia combinada com platina:

- Anemia: RR: 2,53, IC 95%: 1,70-3,76; participantes = 1.437; 11 ECRs; evidência de baixa qualidade;
- Trombocitopenia: RR: 3,59, IC 95%: 2,22-5,82; participantes = 1.260; 9 ECRs; evidência de baixa qualidade;
- Fadiga: RR: 1,56, IC 95%: 1,02-2,38; participantes = 1.150; 7 ECRs;

- Emese: RR: 3,64, IC 95%: 1,82-7,29; participantes = 1.193; 8 ECRs;
- Neuropatia periférica: RR: 7,02, IC 95%: 2,42-20,41; participantes = 776; 5 ECRs; evidência de baixa qualidade.

Apenas cinco ECRs avaliaram a qualidade de vida; no entanto, não foi possível realizar metanálise devido à escassez de dados disponíveis.

Conclusões dos autores: Em pessoas com idade superior a 70 anos com CPNPC avançado que não têm significativas comorbidades, o aumento da sobrevida global observado com a terapia combinada com platina precisa ser equilibrado com o maior risco de eventos adversos maiores, quando comparada com a terapia sem platina. Para as pessoas que não são candidatas ao tratamento com platina, encontramos evidências de baixa qualidade sugerindo que a terapia combinada sem platina e esquemas de terapia com agente único tem efeitos similares sobre a sobrevida. Não temos certeza quanto à comparabilidade dos perfis de eventos adversos. Evidências adicionais sobre qualidade de vida a partir de futuros estudos são necessárias para ajudar a tomada de decisão.

REFERÊNCIA

1. Santos FN, de Castria TB, Cruz MR, Riera R. Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer in the elderly population. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(10):CD010463.

COMENTÁRIOS

A indicação de quimioterapia para o tratamento do câncer de pulmão de não pequenas células na população de pacientes idosos, acima de 70 anos, ainda não tem consenso na literatura quanto a seu benefício em relação à sobrevida global, média de sobrevida em um ano, sobrevida livre de progressão, resposta objetiva, efeitos colaterais e qualidade de vida.

O artigo de revisão baseado em estudos randomizados mostrou que, em pacientes sem comorbidades, a quimioterapia com protocolos que contêm platina aumenta a sobrevida quando comparada a protocolos que não contêm platina, desde que sejam observados os riscos de efeitos colaterais. Pacientes que não podem receber platina não se beneficiam de protocolos com mais de um quimioterápico, quando comparados aos que recebem tratamentos com monodroga, desenvolvendo efeitos colaterais semelhantes.

Esteroides anabolizantes para reabilitação após fratura de quadril em idosos

Esta é a tradução do resumo da revisão sistemática Cochrane "Anabolic steroids for rehabilitation after hip fracture in older people", publicada na Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, edição 10, art. no. CD008887. DOI: 10.1002/14651858.CD008887.pub2.

Para acesso ao texto completo e detalhes sobre os autores, veja referência 1.

Tradução: Centro Cochrane do Brasil e Liga de Saúde Baseada em Evidências da Universidade Federal de Medicina (EPM-Unifesp)

Autor dos comentários independentes: Maurício de Miranda Ventura

RESUMO

Introdução: Fratura de quadril ocorre predominantemente em pessoas mais velhas, muitas das quais são frágeis e desnutridas. Após a cirurgia de fratura de quadril e reabilitação, a maioria dos pacientes experimenta um declínio na mobilidade e na função. Esteroides anabolizantes, derivados sintéticos da testosterona, têm sido utilizados em combinação com o exercício para melhorar a massa muscular e a força em atletas. Eles podem ter efeitos similares em idosos que estão se recuperando de fratura de quadril.

Objetivos: Avaliar os efeitos (principalmente em termos de resultado funcional e de eventos adversos) dos esteroides anabolizantes após tratamento cirúrgico de fratura de quadril em idosos.

Métodos:

Métodos de busca: A busca foi feita nas seguintes bases de dados: Cochrane Bone, Joint and Muscle Trauma Group Specialized Register (10 setembro de 2013), the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (The Cochrane Library 2013, edição 8), MEDLINE (1946 a

agosto de 2013), Embase (1974 a setembro de 2013), registros de ensaios clínicos, anais de congressos, e listas de referências de artigos relevantes.

Crítérios de seleção: Ensaios clínicos randomizados sobre o uso de esteroides anabolizantes após cirurgia de fratura de quadril, em regime hospitalar ou ambulatorial, para melhorar a função física em idosos com fratura de quadril.

Coleta e análise de dados: Dois revisores, de forma independente (com base em critérios de inclusão pré-definidos), selecionaram, extraíram os dados e avaliaram o risco de viés de cada estudo incluído. Um terceiro revisor resolveu as divergências. Foi possível fazer a síntese quantitativa de poucos dados. Desfechos primários foram relacionados à função (independência para mobilidade e atividades da vida diária, por exemplo) e eventos adversos, incluindo morte.

Principais resultados: Foram avaliadas 1.290 referências e foram incluídos apenas 3 estudos envolvendo 154 participantes do gênero feminino, com mais de 65 anos. Os estudos apresentaram deficiências metodológicas e foram classificados como tendo risco de viés alto ou incerto. Devido a esse alto risco de viés, à imprecisão dos resultados e à probabilidade

¹Diretor Técnico do Serviço de Geriatria do Hospital do Servidor Público Estadual. Secretário-Geral da Diretoria da Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia, seção São Paulo, Presidente do Departamento de Geriatria da Associação Paulista de Medicina, Coordenador do Internato em Saúde do Idoso da Universidade Cidade de São Paulo.

Tradução e adaptação:

Centro Cochrane do Brasil e Liga de Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina — Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp)

Rua Pedro de Toledo, 598

Vila Clementino — São Paulo (SP)

CEP 04039-001

Tel. (11) 5579-0469/5575-2970

E-mail: cochrane.dmed@epm.br

<http://www.centrocochranedobrasil.org.br/>

O texto completo desta revisão em inglês, o resumo em inglês e francês, e um resumo para pacientes e consumidores em inglês, croata e francês, está disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008887.pub2/full>

de viés de publicação, a qualidade da evidência para todos os desfechos primários foi considerada muito baixa.

Dois estudos heterogêneos compararam esteroides anabolizantes *versus* controle (nenhuma intervenção ou placebo). Um deles comparou injeções de anabolizantes esteroides (semanais até a alta hospitalar ou por quatro semanas, o que viesse primeiro) *versus* injeções de placebo em 29 “mulheres idosas frágeis”. Não foi encontrada diferença entre os dois grupos (evidências de muito baixa qualidade) quanto ao número de idosas que morreram ou que foram transferidas para uma unidade de cuidados mais intensivos: 8/15 *versus* 10/14, risco relativo (RR): 0,75, intervalo de confiança de 95% (IC 95%): 0,42-1,33, $P = 0,32$, quanto ao tempo para se movimentar com independência ou quanto a frequência de eventos adversos.

Um estudo comparou injeções de anabolizante esteroide (a cada três semanas durante seis meses) e suplementação diária de proteína *versus* suplementação diária de proteína apenas em 40 “mulheres idosas magras” que foram acompanhadas por um ano após a cirurgia. Este estudo forneceu evidências de qualidade muito baixa mostrando que não houve diferença entre os dois grupos quanto à dependência em 6 e 12 meses (1/17 *versus* 5/19, RR: 0,22, IC 95%: 0,03-1,73, $P = 0,15$, aos 12 meses) e à frequência de eventos adversos.

Dois estudos compararam os esteroides anabolizantes combinados com outra intervenção nutricional *versus* nenhuma intervenção. Um deles comparou injeções de esteroides anabolizantes a cada 3 semanas durante 12 meses em combinação com suplementação diária de vitamina D e cálcio *versus* cálcio apenas em 63 mulheres que estavam vivendo de forma independente em casa. O outro estudo comparou injeções de esteroides anabolizantes a cada 3 semanas durante 6 meses e suplementação diária de proteína *versus* nenhuma intervenção em 40 “mulheres idosas magras”. Ambos os estudos mostraram melhora da função no grupo que usou esteroides. Um estudo relatou maior independência e maior velocidade de marcha no grupo esteroide aos 12 meses. O outro estudo não observou diferença entre os grupos quanto ao número de participantes independentes (1/17 *versus* 7/18; RR: 0,15, IC 95%: 0,02-1,10, $P = 0,06$). A metanálise com dados dos dois estudos não mostrou diferença entre os dois grupos quanto à função (2/51 *versus* 3/51) e quanto à frequência de eventos adversos após um ano.

Conclusões dos autores: As evidências disponíveis são insuficientes para permitir conclusões sobre os efeitos, principalmente desfechos funcionais e eventos adversos, dos esteroides anabolizantes, separadamente ou em combinação com suplementos nutricionais, após o tratamento cirúrgico de fratura de quadril em idosos. Considerando que dados disponíveis sugerem efeito promissor com o uso de esteroide anabolizante combinado com suplemento nutricional, sugerimos que pesquisas futuras devam se concentrar em avaliar esta combinação.

REFERÊNCIA

1. Farooqi V, van den Berg ME, Cameron ID, Crotty M. Anabolic steroids for rehabilitation after hip fracture in older people. *Cochrane Database Syst ver.* 2014;(10):CD008887.

COMENTÁRIOS

Marca registrada do envelhecimento é a sarcopenia, que se caracteriza pela perda progressiva de massa muscular. Quando vem acompanhada de prejuízo funcional, comprometendo a independência e a autonomia do idoso, fica caracterizada a síndrome da fragilidade. Diante dessa condição, há diminuição de atividades, da mobilidade, da massa óssea e predisposição a quedas, outra síndrome geriátrica de grande importância. Ambas as condições, síndrome de fragilidade e de quedas, trazem em seu bojo aumento da morbidade, mortalidade, comprometimento da independência e autonomia do idoso.

Supor que, após cirurgia para corrigir fratura de fêmur decorrente de queda, somente a reposição de esteroides possa ser benéfica na recuperação da mobilidade, independência e autonomia do idoso é desconhecer todo o processo e fisiopatologia que o levou a esse evento. Fundamental é conhecer o paciente que caiu: previamente era independente e autônomo? É portador de alguma doença crônica-degenerativa (hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, insuficiência cardíaca, sequelas de acidente vascular cerebral)? Qual seu nível de cognição previamente à queda (apresenta demência)? Podemos encontrar, nessa faixa etária, grande variabilidade de pacientes em diferentes condições de funcionalidade, o que sabidamente interfere no prognóstico. Questão importante na avaliação da recuperação de um idoso é o que diz respeito à funcionalidade, particularmente quando comparamos à condição prévia. Objetivo principal de qualquer procedimento e tratamento de pacientes nessa faixa etária é o de manter a independência e autonomia.

Quando analisamos a sarcopenia em idosos, associada à síndrome de fragilidade e quedas, temos que entender esse processo como fazendo parte de um conjunto de fatores, onde a desnutrição *per se* não tem papel tão importante em relação à prevalência quanto a baixa ingestão proteica, além do sedentarismo (que acentua as perdas de massa muscular), a desregulação neuroendócrina (cujos exemplos mais clássicos são a intolerância à glicose, o hipotireoidismo) e a disfunção imunológica (citando como exemplo o aumento nos níveis de interleucina 1 e 6, assim como do fator de necrose tumoral e diminuição da imunidade celular). Diante dessa complexidade de eventos que culminam na sarcopenia do idoso, o que observamos é que raramente os níveis de testosterona estão diminuídos nesses pacientes, e que já está demonstrado que a

suplementação hormonal não atende as expectativas de melhora de massa muscular e desempenho funcional, principalmente quando realizada de forma isolada, esquecendo-se dos demais fatores, como já relatado. Não é à toa que, quando se acrescenta à administração de esteroides à prática de atividade física, os resultados tendem a ser um pouco melhores, mas sem atingir valores significativos que autorizem sua utilização.

Não há relato de que a reposição de cálcio possa melhorar o desempenho de idosos frágeis, melhorando sua força muscular. Até a pouco tempo, acreditava-se que a reposição de vitamina D em doses elevadas poderia diminuir a perda de força muscular, diminuir o risco de quedas e de fraturas, mas até isso foi questionado recentemente.

Por fim, a questão da tolerabilidade foi subvalorizada nesses estudos, visto que doenças fortemente associadas à reposição de esteroides, como doenças ateroscleróticas, vasculares e neoplásicas (fígado, testículo, próstata), nem sequer foram mencionadas. Obviamente que o pouco tempo de estudo deve ter interferido nessa associação, mas algum tipo de avaliação nesse sentido, garantindo a tolerabilidade da terapêutica, deveria ter sido realizado.

Portanto, não surpreende que o resultado dessa revisão sistemática não indique a reposição de esteroides na melhora da força muscular de idosos no pós-operatório de correção de fratura de fêmur. A realidade do idoso frágil que cai é muito mais complexa do que isso.

INDEXAÇÃO E ESCOPO

A Revista Diagnóstico & Tratamento (ISSN 1413-9979) tem por objetivo oferecer atualização médica, baseada nas melhores evidências disponíveis, em artigos escritos por especialistas. Seus artigos são indexados na base de dados Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde). São aceitos artigos originais (ensaios clínicos, estudos coorte, estudos caso-controle, revisões sistemáticas, estudos transversais, avaliações econômicas), relatos de caso, revisões narrativas da literatura (artigos de atualização) e cartas ao editor, que devem enquadrar-se nas normas editoriais dos manuscritos submetidos a revistas biomédicas (do International Committee of Medical Journal Editors¹).

POLÍTICAS E PROCEDIMENTOS DA REVISTA

Após o recebimento do manuscrito pelo setor de Publicações Científicas, os autores receberão um número de protocolo que servirá para manter o bom entendimento entre os autores e o setor. Em seguida, o artigo será lido pelo editor, que verificará se está de acordo com a política e o interesse da revista. Em caso afirmativo, o setor de Publicações Científicas vai verificar se o texto cumpre as normas de publicação expressas nestas Instruções para Autores. Se o texto estiver incompleto ou se não estiver organizado como exigido, os autores deverão resolver os problemas e submetê-lo novamente.

Quando o formato estiver aceitável, o setor enviará o trabalho para a revisão por pares, na qual os revisores não assinarão seus veredictos e não conhecerão os nomes dos autores do trabalho. Cada manuscrito será avaliado por dois revisores: um especialista no assunto e um consultor *ad hoc* (que vai avaliar aspectos metodológicos do trabalho); as discordâncias serão resolvidas pelos editores.

Os autores então receberão a avaliação e será solicitado que resolvam os problemas apontados. Uma vez que o setor de Publicações Científicas receba o texto novamente, o artigo será enviado ao editor científico e revisor de provas, que identificará problemas na construção de frases, ortografia, gramática, referências bibliográficas e outros. Os autores deverão providenciar todas as informações e correções solicitadas e deverão marcar, no texto, todos os pontos em que realizaram modificações, utilizando cores diferentes ou sistemas eletrônicos de marcação de alterações, de maneira que elas fiquem evidentes.

Quando o texto for considerado aceitável para publicação, e só então, entrará na pauta. O setor de Publicações Científicas fornecerá uma prova, incluindo Tabelas e Figuras, para que os autores aprovelem. Nenhum artigo é publicado sem este último procedimento.

INSTRUÇÕES PARA AUTORES

Diretriz geral: para todos os tipos de artigos

Os artigos devem ser submetidos exclusivamente pela internet para o e-mail revistas@apm.org.br e/ou publicacoes@apm.org.br.

O manuscrito deve ser submetido em português e deve conter um resumo e cinco palavras-chave em português, que devem ser selecionadas das listas DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), conforme explicado em detalhes abaixo (nenhuma outra palavra-chave será aceita).

Artigos submetidos devem ser originais e todos os autores precisam declarar que o texto não foi e não será submetido para publicação em outra revista. Artigos envolvendo seres humanos (individual ou coletivamente, direta ou indireta ou indiretamente, total ou parcialmente, incluindo o gerenciamento de informações e materiais) devem ser acompanhados de uma cópia da autorização do Comitê de Ética em Pesquisa da instituição onde o experimento foi realizado.

Todo artigo submetido deve cumprir os padrões editoriais estabelecidos na Convenção de Vancouver (Requerimentos Uniformes para Manuscritos Submetidos a Revistas Biomédicas),¹ e as diretrizes de qualidade para relatórios de estudos clínicos,² revisões sistemáticas (com ou sem metanálises)³ e estudos observacionais.⁴ O estilo conhecido como “estilo Vancouver” deve ser usado não somente quanto ao formato de referências, mas para todo o texto. Os editores recomendam que os autores se familiarizem com esse estilo acessando www.icmje.org.

Para a classificação dos níveis de evidência e grau de recomendação de evidências, a Revista Diagnóstico e Tratamento adota a nova classificação elaborada pelo Centro de Medicina Baseada em Evidências de Oxford (Centre for Evidence-Based Medicine - CEBM) e disponível em http://www.cebm.net/mod_product/design/files/CEBM-Levels-of-Evidence-2.pdf. Abreviações não devem ser empregadas, mesmo as que são de uso comum. Drogas ou medicações devem ser citadas usando-se os nomes genéricos, evitando-se a menção desnecessária a marcas ou nomes comerciais. Qualquer produto citado no capítulo de Métodos, tal como equipamento diagnóstico, testes, reagentes, instrumentos, utensílios, próteses, órteses e dispositivos intraoperatórios devem ser descritos juntamente como o nome do fabricante e o local (cidade e país) de produção entre parênteses. Medicamentos administrados devem ser descritos pelo nome genérico (não a marca), seguidos da dosagem e posologia.

Para qualquer tipo de estudo, todas as afirmações no texto que não sejam resultado da pesquisa apresentada para publicação à revista Diagnóstico & Tratamento, mas sim dados de outras pesquisas já publicadas em outros locais, devem ser acompanhadas de citações da literatura pertinente.

Os relatos de caso e as revisões narrativas deverão conter uma busca sistematizada (atenção: o que é diferente de uma revisão sistemática) do assunto apresentado, realizada nas principais bases de dados (Cochrane Library, Embase, Lilacs, PubMed, outras bases específicas do tema).

Bolsas, apoios e qualquer suporte financeiro a estudos devem ser mencionados separadamente na última página. Agradecimentos, se necessário, devem ser colocados após as referências bibliográficas.

A Diagnóstico & Tratamento apóia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), reconhecendo a importância dessas iniciativas para o registro e divulgação internacional de informação sobre estudos clínicos, em acesso aberto. Sendo assim, somente serão aceitos para publicação, a partir de 2007, os artigos de pesquisa clínicas que tenham recebido um número de identificação em um dos Registros de Ensaios Clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE, cujos endereços estão disponíveis no site do ICMJE (<http://www.icmje.org/>). O número de identificação deverá ser registrado ao final do resumo.

FORMATO

Primeira página (capa)

A primeira página deve conter:

- 1) classificação do artigo (original, revisão narrativa da literatura, relato de caso e carta ao editor);
- 2) o título do artigo, que deverá ser conciso, mas informativo;
- 3) o nome de cada autor (a política editorial da revista Diagnóstico & Tratamento é não utilizar abreviações dos nomes dos autores. Assim, solicitamos que os nomes sejam enviados completos), sua titulação acadêmica mais alta e a instituição onde trabalha;
- 4) o local onde o trabalho foi desenvolvido;

Segunda página

Artigos originais: a segunda página, neste caso, deve conter um resumo⁵ (máximo de 250 palavras) estruturado da seguinte forma:

- 1) contexto e objetivo;
- 2) desenho e local (onde o estudo se desenvolveu);
- 3) métodos (descritos em detalhes);
- 4) resultados;
- 5) discussão;
- 6) conclusões.

Relatos de caso: devem conter um resumo⁵ (máximo de 250 palavras) estruturado da seguinte forma:

- 1) contexto;
- 2) descrição do caso;
- 3) discussão;
- 4) conclusões.

Revisão da narrativa da literatura: deve conter um resumo (máximo de 250 palavras) com formato livre.

O resumo deve conter cinco palavras-chave, que devem ser escolhidas a partir dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), desenvolvidos pela Bireme, que estão disponíveis na internet (<http://decs.bvs.br/>).⁵

Referências

As referências bibliográficas (no estilo "Vancouver", como indicado pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Biomédicas, ICMJE) devem ser dispostas na parte final do artigo e numeradas de acordo com a ordem de citação. Os números das citações devem ser inseridos após pontos finais ou vírgulas nas frases, e sobrescritos (sem parênteses ou colchetes). Referências citadas nas legendas de Tabelas e Figuras devem manter a sequência com as referências citadas no texto. Todos os autores devem ser citados se houver menos de seis; se houver mais de seis autores, os primeiros três devem ser citados seguidos de "et al." Para livros, a cidade de publicação e o nome da editora são indispensáveis. Para textos publicados na internet, a fonte localizadora completa (URL) ou endereço completo é necessário (não apenas a página principal ou *link*), de maneira que, copiando o endereço completo em seus programas para navegação na internet, os leitores possam ser levados diretamente ao documento citado, e não a um site geral. A seguir estão dispostos alguns exemplos dos tipos mais comuns de referências:

• Artigo em periódico

Lahita R, Kluger J, Drayer DE, Koffler D, Reidenberg MM. Antibodies

to nuclear antigens in patients treated with procainamide or acetylprocainamide. *N Engl J Med.* 1979;301(25):1382-5.

• Livro

Styne DM, Brook CGD. *Current concepts in pediatric endocrinology.* New York: Elsevier; 1987.

• Capítulo de livro

Reppert SM. Circadian rhythms: basic aspects and pediatric implications. In: Styne DM, Brook CGD, editors. *Current concepts in pediatric endocrinology.* New York: Elsevier; 1987. p. 91-125.

• Texto na internet

World Health Organization. WHO calls for protection of women and girls from tobacco. Disponível em: http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2010/women_tobacco_20100528/en/index.html. Acessado em 2010 (8 jun).

• Dissertações e teses

Neves SRB. Distribuição da proteína IMPACT em encéfalos de camundongos, ratos e saguis. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade Federal de São Paulo; 2009.

Última página

A última página deve conter:

- 1) a data e o local do evento no qual o artigo foi apresentado, se aplicável, como congressos ou defesas de dissertações ou teses;
- 2) fontes de apoio na forma de suporte financeiro, equipamentos ou drogas e número do protocolo;
- 3) descrição de qualquer conflito de interesse por parte dos autores;
- 4) endereço completo, e-mail e telefone do autor a ser contatado quanto à publicação na revista.

Figuras e tabelas

As imagens devem ter boa resolução (mínimo de 300 DPI) e ser gravadas em formato "jpg" ou "tif". Imagens não devem ser incluídas em documentos do Microsoft PowerPoint. Se as fotografias forem inseridas num documento Microsoft Word, as imagens também devem ser enviadas separadamente. Gráficos devem ser preparados com o Microsoft Excel (não devem ser enviados como imagem) e devem ser acompanhados das tabelas de dados a partir dos quais foram gerados. O número de ilustrações não deve exceder o número total de páginas menos um.

Todas as figuras e tabelas devem conter legendas ou títulos que descrevam precisamente seu conteúdo e o contexto ou amostra a partir da qual a informação foi obtida (por exemplo, quais foram os resultados apresentados e qual foi o tipo de amostra e local). A legenda ou título devem ser curtos, mas compreensíveis independentemente da leitura do artigo.

O MANUSCRITO

Relatos de caso devem conter Introdução, Descrição do Caso, Discussão (contendo a busca sistematizada sobre o tema) e Conclusão.

Artigos originais e revisões narrativas devem ser estruturados de maneira que contenham as seguintes partes: Introdução, Objetivo, Método, Resultados, Discussão e Conclusão. A Revista publica revisões narrativas desde que contenham busca sistematizada da literatura. O texto não deve exceder 2.200 palavras (excluindo tabelas, figuras e referências), da introdução até o final da conclusão. A estrutura do documento deve seguir o formato abaixo:

1. Introdução: as razões para que o estudo fosse realizado devem ser explicitadas, descrevendo-se o atual estado da arte do assunto. Deve ser descrito o contexto, o que se sabe a respeito. Aqui não devem ser inseridos resultados ou conclusões do estudo. No último parágrafo, deve ser especificada a principal questão do estudo e a principal hipótese, se houver. Não se deve fazer discussões sobre a literatura na introdução; a seção de introdução deve ser curta.

2. Objetivo: deve ser descrito o principal objetivo do estudo, brevemente. Hipóteses pré-estabelecidas devem ser descritas claramente. De preferência deve-se estruturar a pergunta do estudo no formato "PICO", onde P é a população ou problema, I é intervenção ou fator de risco, C é o grupo controle e O vem de "outcome", ou desfecho.

3. Métodos

3.1. Tipo de estudo: deve-se descrever o desenho do estudo, adequado para responder a pergunta, e especificando, se apropriado, o tipo de randomização, cegamento, padrões de testes diagnósticos e a direção temporal (se retrospectivo ou prospectivo). Por exemplo: "estudo clínico randomizado", "estudo clínico duplo-cego controlado por placebo", "estudo de acurácia", "relato de caso"

3.2. Local: deve ser indicado o local onde o estudo foi desenvolvido, o tipo de instituição: se primária ou terciária, se hospital público ou privado. Deve-se evitar o nome da instituição onde o estudo foi desenvolvido (para cegamento do texto para revisão); apenas o tipo de instituição deve ficar claro. Por exemplo: hospital universitário público.

3.3. Amostra, participantes ou pacientes: devem ser descritos os critérios de elegibilidade para os participantes (de inclusão e exclusão), as fontes e os procedimentos de seleção ou recrutamento. Em estudos de caso-controle, a lógica de distribuição de casos como casos e controles como controles deve ser descrita, assim como a forma de pareamento. O número de participantes no início e no final do estudo (após exclusões) deve ficar claro.

3.4. Tamanho de amostra e análise estatística: descrever o cálculo do tamanho da amostra, a análise estatística planejada, os testes utilizados e o nível de significância, e também qualquer análise *post hoc*. Descrever os métodos usados para o controle de variáveis e fatores de confusão, como se lidou com dados faltantes ("missing data") e como se lidou com casos cujo acompanhamento foi perdido ("loss from follow-up").

3.5. Randomização: descrever qual foi o método usado para implementação da alocação de sequência aleatória (por exemplo, "envelopes selados contendo sequências aleatórias de números gerados por computador"). Adicionalmente, descrever quem gerou a sequência aleatória, quem alocou participantes nos grupos (no caso de estudos controlados) e quem os recrutou.

3.6. Procedimentos de intervenção, teste diagnóstico ou exposição: descrever quais as principais características da intervenção, incluindo o método, o período e a duração de sua administração ou de coleta de dados. Descrever as diferenças nas intervenções administradas a cada grupo (se a pesquisa é controlada).

3.7. Principais medidas, variáveis e desfecho: descrever o método de medida do principal resultado, da maneira pela qual foi planejado antes da coleta de dados. Afirmar quais são os desfechos primário e secundário esperados. Para cada variável de interesse, detalhar os métodos de avaliação. Se a hipótese do estudo foi formulada durante ou após a coleta de dados (não antes), isso deve ser declarado. Descrever os métodos utilizados para melhorar a qualidade das medidas (por exemplo, múltiplos observadores, treinamento etc.). Explicar como se lidou com as variáveis quantitativas na análise.

4. Resultados: descrever os principais achados. Se possível, estes devem conter os intervalos de confiança de 95% e o exato

nível de significância estatística. Para estudos comparativos, o intervalo de confiança para as diferenças deve ser afirmado.

4.1. Fluxo de participantes: descreva o fluxo dos participantes em cada fase do estudo (inclusões e exclusões), o período de acompanhamento e o número de participantes que concluiu o estudo (ou com acompanhamento perdido). Considerar usar um fluxograma. Se houver análise do tipo "intenção de tratar", esta deve ser descrita.

4.2. Desvios: se houve qualquer desvio do protocolo, fora do que foi inicialmente planejado, ele deve ser descrito, assim como as razões para o acontecimento.

4.3. Efeitos adversos: devem ser descritos quaisquer efeitos ou eventos adversos ou complicações.

5. Discussão: deve seguir a sequência: começar com um resumo dos objetivos e das conclusões mais relevantes; comparar métodos e resultados com a literatura; enfatizar os pontos fortes da metodologia aplicada; explicar possíveis pontos fracos e vieses; incluir implicações para a prática clínica e implicações para pesquisas futuras.

6. Conclusões: especificar apenas as conclusões que podem ser sustentadas, junto com a significância clínica (evitando excessiva generalização). Tirar conclusões baseadas nos objetivos e hipóteses do estudo. A mesma ênfase deve ser dada a estudos com resultados negativos ou positivos.

CARTAS AO EDITOR

É uma parte da revista destinada à recepção de comentários e críticas e/ou sugestões sobre assuntos abordados na revista ou outros que mereçam destaque. Tem formato livre e não segue as recomendações anteriores destinadas aos artigos originais, relatos de casos e revisão da literatura.

DOCUMENTOS CITADOS

1. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Disponível em: http://www.icmje.org/urm_main.html. Acessado em 2010 (7 jun).
2. CONSORT Transparent Reporting of Trials. Welcome to the CONSORT statement website. Disponível em: <http://www.consort-statement.org>. Acessado em 2010 (7 jun).
3. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet*. 1999;354(9193):1896-900.
4. STROBE Statement Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology. Checklist on items that should be included in reports of observational studies. Disponível em: http://www.strobe-statement.org/index.php?eID=tx_nawsecuredl&u=0&file=fileadmin/Stroke/uploads/checklists/STROBE_checklist_v4_combined.pdf&t=1257007091&hash=7713ea8f7f2662b288689b3dab40c1cb. Acessado em 2010 (7 jun).
5. Haynes RB, Mulrow CD, Huth EJ, Altman DG, Gardner MJ. More informative abstracts revisited. *Ann Intern Med*. 1990;113(1):69-76.
6. BVS Biblioteca Virtual em Saúde. Descritores em Ciências da Saúde. Disponível em: <http://decs.bvs.br/>. Acessado em 2010 (7 jun).



JUNTOS PARA TRANSFORMAR HORAS EM VIDAS!

Contamos com você para melhorar a saúde e a qualidade de vida de muitas pessoas, por meio de um atendimento para o bem. E é assim, que, o Programa Doe Horas, da **APM**, em parceria com o **Instituto Horas da Vida**, aproxima médicos voluntários de pacientes que precisam de atendimento, mas não podem pagar por ele.

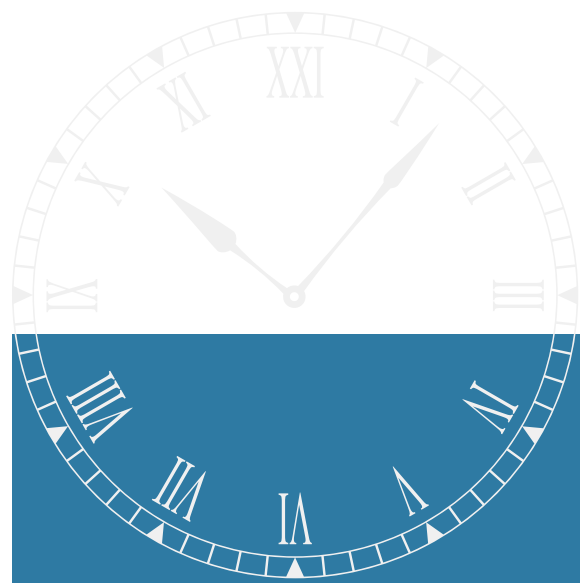
Conheça mais sobre o Programa e saiba como participar pelo site www.apm.org.br/doehoras

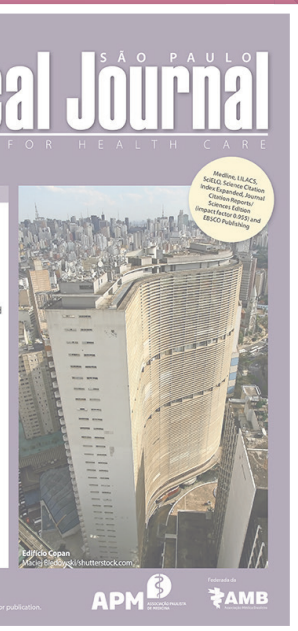
Mais informações:

Central de Relacionamento

Tels.: (11) 3188-4329 / 4370 / 4579

central.relacionamento@apm.org.br





ISSN 1516-3180

SÃO PAULO Medical Journal

EVIDENCE FOR HEALTH CARE

São Paulo Medical Journal/Evidence for Health Care, 2016, October 6, 134(6):659-557

December 1 - Volume 134 - Number 6

Cross-sectional study:

- Prevalence of vitamin B12 deficiency in type 2 diabetic patients using metformin

Cross-sectional study:

- Cutoffs and cardiovascular risk factors associated with neck circumference among community-dwelling elderly adults

Cross-cultural validation study:

- Body Dysmorphic Symptoms Scale for patients seeking esthetic surgery

Prospective community-based cohort:

- A Brazilian community-based cohort study of stroke mortality and morbidity



Vista interna do Teatro Municipal de São Paulo
AlfRibeiro /shutterstock.com

Medline, LILACS, SciELO, Science Citation Index Expanded, Journal Citation Reports/Sciences Edition (impact factor 0.955) and EBSCO Publishing

ISSN 1516-3180

Medica

EVIDENCE FOR

October 6 - Volume 134 - Number 5

Translation and validation study:

- Translation to Brazilian Portuguese, cultural adaptation and reproducibility of the questionnaire "Ankylosing Spondylitis: What do you know?"

Cross-sectional study

- Stages of hyperglycemia and common mental disorders in adults - The Brazilian Study of Adult Health (ELSA-Brasil)

Ecological study:

- Trends in mortality from ill-defined causes among the elderly in Brazil, 1979-2013

São Paulo Medical Journal does not charge authors for publication.

São Paulo Medical Journal does not charge authors for publication.



A Revista São Paulo Medical Journal está indexada nas principais bases de dados, e se baseia nas mais autênticas evidências científicas para oferecer artigos e atualização para a classe médica.

A revista também está disponível gratuitamente em aplicativo para smartphones e tablets (iOS e Android). Faça o download dos aplicativos e tenha acesso aos conteúdos ao alcance das mãos. Acesse o Portal da APM e saiba mais: www.apm.org.br.



XV CONGRESSO PAULISTA DE MEDICINA DO SONO



Foto: André Stefano/SPCVB

São Paulo, 12 e 13 de maio de 2017

TEMAS PRINCIPAIS

- Métodos Diagnósticos em Sono
- Distúrbios Respiratórios do Sono
- Insônia
- Sono e Psiquiatria
- Tratamento da SAOS
- Distúrbios do Movimento
- Ciclo de Conferências
- Discussão de Caso

LOCAL DO EVENTO

Maksoud Plaza
Rua São Carlos do Pinhal, 424
Bela Vista - São Paulo / SP

INFORMAÇÕES E INSCRIÇÕES

Depto. de Eventos - APM
(11) 3188-4250 / inscricoes@apm.org.br

Acesse: www.apm.org.br/eventos/congressodosono

Certificação:



Apoio:



Realização:





*Médico,
aproveite esta oportunidade:
**Planos de saúde
a partir de R\$ 195.¹***

Só a Qualicorp e a APM oferecem inúmeras e excelentes alternativas para você escolher uma que atenda às suas necessidades. Líder de mercado, temos parceria com a APM e mais de 470 entidades de classe para negociar o melhor para você.



**Opção, qualidade
e credibilidade.**



Deixe a Qualicorp oferecer o melhor para você.

0800 799 3003

De segunda a sexta-feira, das 9h às 21h; aos sábados, das 10h às 16h.

www.qualicorp.com.br/anuncio



Qualicorp

Sempre do seu lado.

Bradesco Saúde:

ANS nº 005711

Amil:

ANS nº 326305

SulAmérica:

ANS nº 006246

¹R\$ 194,16 - Bradesco Saúde Nacional Flex E CA Copart (registro na ANS nº 471.796/14-1), da Bradesco Saúde, faixa etária até 18 anos, com coparticipação e acomodação coletiva (tabela de julho/2016 - SP).

Planos de saúde coletivos por adesão, conforme as regras da ANS. Informações resumidas. A comercialização dos planos respeita a área de abrangência das respectivas operadoras de saúde. Os preços e as redes estão sujeitos a alterações, por parte das respectivas operadoras de saúde, respeitadas as disposições contratuais e legais (Lei nº 9.656/98). Condições contratuais disponíveis para análise. Fevereiro/2017.

Qualicorp
Adm. de Benefícios:
ANS nº 417173