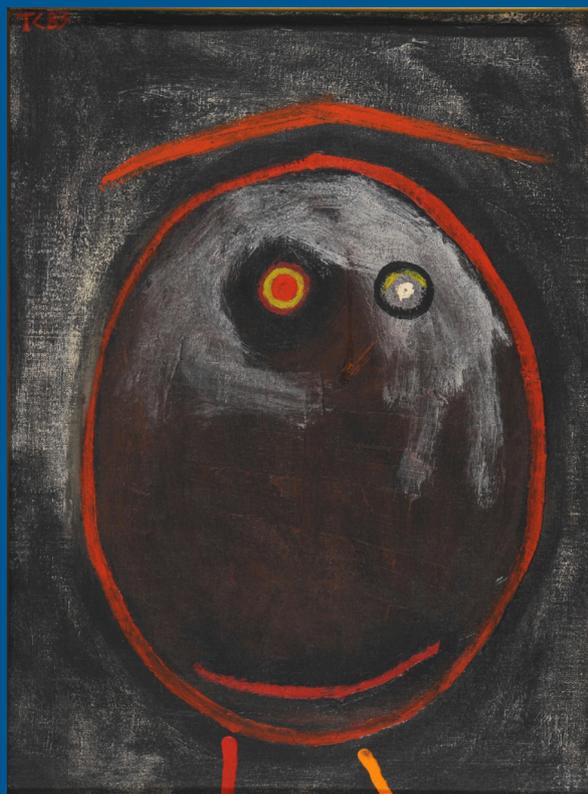


REVISTA

DIAGNÓSTICO & TRATAMENTO

VOLUME 24 • EDIÇÃO 1

- O que as revisões sistemáticas Cochrane dizem sobre o uso das 10 novas práticas de medicina integrativa incorporadas ao Sistema Único de Saúde
- Todo passo conta! Novas recomendações para atividade física e saúde
- Terapia com testosterona





PACOTE MELHOR IDADE

A TRANQUILIDADE É AINDA MAIS PLENA COM A SABEDORIA.

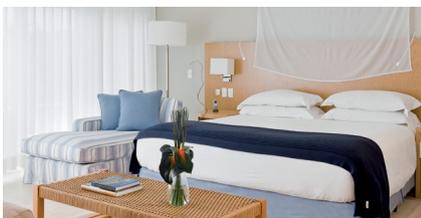
O Sofitel Jequitimar reuniu a melhor programação para quem sabe aproveitar todas as fases da vida. Viva uma experiência inesquecível no seu hotel pé na areia, próximo a São Paulo, com atrações de lazer, alta gastronomia e bem estar.

- Piscina e serviço de praia • Caminhada e alongamento • Hidroginástica
- Café da manhã e estacionamento inclusos

R\$275,*

*Por pessoa

- Apartamento duplo
- De domingo a quinta-feira
- Reservas de Fevereiro a Outubro/2019
- Parcelamento em até 6X sem juros



*Valor por pessoa, em apartamento duplo, categoria Classic, de domingo a quinta-feira, válido para hospedagens de Fevereiro a Outubro/2019. Reservas para hóspedes com 60 anos ou mais, sem mínimo de noites. Não é válido para feriados, datas comemorativas e eventos especiais. Mediante disponibilidade do hotel. Consulte condições gerais com o Departamento de Reservas. Acréscimo de 3% de ISS.

✉ sofiteljequitimar@sofitel.com
f @ /sofiteljequitimar

S O F I T E L
HOTELS & RESORTS
GUARUJÁ JEQUITIMAR

Faça sua reserva

Reservas e informações
55 13 2104 2000
55 13 99209 8598



SUMÁRIO

REVISTA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO • VOLUME 24 • EDIÇÃO 1

Expediente	ii	
Editorial	1	A queda das taxas de mortalidade cardiovascular no Brasil (1990 a 2017) está diminuindo <i>Paulo Andrade Lotufo</i>
POEMs: Patients-oriented evidence that matters	4	Atividade física parece reduzir o risco de depressão <i>Autores da tradução: Marcelo Rozenfeld Levites, Pedro Subtil de Paula, Laura Bogea Müller de Almeida</i>
	6	Escitalopram reduz o risco de infarto em adultos com depressão e síndrome coronariana aguda, mas não diminui a mortalidade <i>Autores da tradução: Marcelo Rozenfeld Levites, Pedro Subtil de Paula, Laura Bogea Müller de Almeida</i>
Linguagens	8	Elaboração <i>Alfredo José Mansur</i>
Eletrocardiograma	10	Fenômeno de Ashman <i>Antonio Américo Friedmann</i>
Medicina baseada em evidências	12	Iniciativa COMET. Escolhendo desfechos em ensaios clínicos randomizados <i>Rafael Leite Pacheco, Carolina de Oliveira Cruz Latorraca, Ricardo de Ávila Oliveira, Vanessa Serra Carmo, Rachel Riera</i>
Medicina sexual	16	Terapia com testosterona <i>Carmita Helena Najjar Abdo</i>
Nutrição, saúde e atividade física	21	Todo passo conta! Novas recomendações para atividade física e saúde <i>Victor Keihan Rodrigues Matsudo, Diana Carolina Gonzalez Beltran, José da Silva Guedes</i>
Destaques Cochrane	25	O que as revisões sistemáticas Cochrane dizem sobre o uso das 10 novas práticas de medicina integrativa incorporadas ao Sistema Único de Saúde <i>Rachel Riera, Rafael Leite Pacheco, Nicole Dittrich Hosni, Vinicius Lopes Braga, Luana Pompeu dos Santos Rocha, Daniel Damasceno Bernardo, Luisa Avelar Fernandes de Andrade, Jessica Chiu Hsu, Luciana Di Giovanni Marques da Silva, Rodrigo Cesar de Sá Suetsugu, Lucas Riquete Pereira de Lima, Vicente Penido da Silveira, Barbara Caon Kruglensky, Letícia de Freitas Leonel, Edivando de Moura Barros, Anderson Adriano Leal Freitas da Costa, Miguel Lins Quintella, Carolina de Oliveira Cruz, Ana Luiza Cabrera Martimbianco, Daniela Vianna Pachito, Vania Mozetic, Tatiana de Bruyn Ferraz Teixeira, Maria Regina Torloni, Álvaro Nagib Atallah</i>
Instruções aos autores	I	

Imagem da capa:

Casal H, 1983

Tito Luiz Fadel Camargo - Acrílica sobre tela - 40 cm x 30 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

Álvaro Nagib Atallah
Paulo Andrade Lotufo
José Luiz Gomes do Amaral

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

Produção Editorial

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

Conselho Editorial

Adaudo 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 (Ginecologia)
Carmita Helena Najjar Abdo (Psiquiatria)
Délcio Matos (Coloproctologia/Gastroenterologia Cirúrgica)
Eduardo Katchburian (Microscopia Eletrônica)
Edmund Chada Baracat (Pneumologia)
Enio Buffolo (Cirurgia Cardiovascular)
Ernani Geraldo Rolim (Gastroenterologia)
Flávia Tavares Elias (Avaliação Tecnológica em Saúde)
Guilherme Carvalhal 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 Alchorne (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 – 7ª 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 2017-2020)

Presidente	José Luiz Gomes do Amaral	Diretor Social	Renato Azevedo Junior
1º Vice-Presidente	Donaldo Cerchi da Cunha	Diretora Social Adjunto	Alfredo de Freitas Santos Filho
2º Vice-Presidente	Akira Ishida	Diretora de Responsabilidade Social	Evangelina de Araujo Vormittag
3º Vice-Presidente	Jorge Carlos Machado Curi	Diretor de Responsabilidade Social Adjunto	Wilson Capagnone
4º Vice-Presidente	Roberto Lotfi Júnior	Diretor Cultural	Ivan de Melo Araújo
Secretário Geral	Antonio José Gonçalves	Diretor Cultural Adjunto	Guido Arturo Palomba
1º Secretário	Paulo Cezar Mariani	Diretora de Serviços aos Associados	Vera Lúcia Nocchi Cardim
Diretor Administrativo	Florisval Meinão	Diretor de Serviços aos Associados Adjunto	Roberto de Mello
Diretor Administrativo Adjunto	João Carlos Sanches Anéas	Diretor de Economia Médica	Paulo De Conti
1º Diretor de Patrimônio e Finanças	Lacildes Rovella Júnior	Diretor de Economia Médica Adjunto	Carlos Alberto Martins Tosta
2º Diretor de Patrimônio e Finanças	Luiz Carlos João	1ª Diretora Distrital	Márcia Pachiegas Lanzieri
Diretor Científico	Álvaro Nagib Atallah	2ª Diretora Distrital	Sara Bittante da Silva Albino
Diretor Científico Adjunto	Paulo Andrade Lotufo	3ª Diretora Distrital	Camillo Soubhia Júnior
Diretor de Defesa Profissional	Marun David Cury	4ª Diretora Distrital	Eduardo Cruells
Diretor de Defesa Profissional Adjunto	João Sobreira de Moura Neto	5ª Diretora Distrital	Clóvis Acurcio Machado
Diretor de Comunicações	Everaldo Porto Cunha	6ª Diretora Distrital	Cleusa Cascaes Dias
Diretor de Comunicações Adjunto	José Eduardo Paciência Rodrigues	7ª Diretora Distrital	Irene Pinto Silva Masci
Diretor de Marketing	Ademar Anzai	8ª Diretora Distrital	Geovanne Furtado Souza
Diretor de Marketing Adjunto	Nicolau D'Amico Filho	9ª Diretora Distrital	Margarete Assis Lemos
Diretora de Eventos	Regina Maria Volpato Bedone	10ª Diretora Distrital	Marisa Lopes Miranda
Diretora de Eventos Adjunta	Mara Edwirges Rocha Gândara	11ª Diretora Distrital	Zilda Maria Tosta Ribeiro
Diretor de Tecnologia de Informação	Antonio Carlos Endrigo	12ª Diretora Distrital	Luís Eduardo Andreossi
Diretor de Tecnologia de Informação Adjunto	Marcelo Ferraz de Campos	13ª Diretora Distrital	Oswaldo Ciel Filho
Diretor de Previdência e Mutualismo	Clóvis Francisco Constantino	14ª Diretora Distrital	Romar William Cullen Dellapiazza
Diretor de Previdência e Mutualismo Adjunto	Paulo Tadeu Falanghe		

A queda das taxas de mortalidade cardiovascular no Brasil (1990 a 2017) está diminuindo*

Paulo Andrade Lotufo¹

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

O risco de morte por doenças cardiovasculares, tanto a doença isquêmica do coração como o acidente vascular cerebral, vem diminuindo desde a década de 1980 no Brasil.¹ Porém, duas análises relacionadas às tendências de mortalidade dessas duas doenças em nosso país revelaram que a tendência descendente persistiu nos últimos anos.^{2,3} Por outro lado, nos Estados Unidos, observou-se a estagnação nas taxas de mortalidade por doenças cardiovasculares.⁴

Importante frisar que desde a primeira década dos anos 2000, a cobertura do sistema de informação sobre mortalidade do Ministério da Saúde tem aumentado (ou seja, houve maior proporção de óbitos identificados) e a qualidade da certificação de causa de morte tem melhorado (isto é, redução de diagnósticos inespecíficos como parada cardíaca). Isso resultou em maior proporção de informações precisas sobre os diagnósticos em comparação aos diagnósticos inespecíficos denominados na língua inglesa como “*garbage codes*”. Desse modo, por exemplo, existem hoje menos casos de mortalidade por “insuficiência cardíaca” (um código “*garbage*”) e mais por doença isquêmica do coração; e menos casos de mortalidade por “hipertensão” (também um código “*garbage*”) e mais por acidente vascular cerebral.⁵

A hipótese por mim levantada foi a de que essa melhora na qualidade da informação poderia alterar a tendência real da mortalidade por doença isquêmica do coração e acidente vascular cerebral. Para verificar essa possibilidade, usei informações do Estudo de Carga Global de Doença (Global Burden of Disease), o qual corrige esses dois fenômenos (ou seja, aumento da cobertura e melhora da qualidade) por meio de um

s sofisticado sistema de inteligência artificial que corrige os dados originais.⁶ Para analisar as diferenças nas tendências entre 1990 e 2017, a mudança percentual anual foi calculada por meio da aplicação do *software* de regressão “Joinpoint regression program”.⁷

A **Figura 1** mostra que as quedas nas taxas de mortalidade ajustadas por idade para homens (A) e mulheres (B) têm diminuído ao longo desse período de cerca de três décadas. No entanto, visualmente, não é possível concluir se as taxas se nivelaram ou continuaram a cair nos últimos cinco anos (2013-2017). A **Tabela 1** mostra a mudança percentual anual de acordo com sexo e tipo de doença. Para todas as doenças cardiovasculares, o declínio se manteve para homens, mas não para mulheres. De fato, o nivelamento da tendência da taxa de doenças cardiovasculares ocorreu em função da tendência observada para a mortalidade decorrente do acidente vascular cerebral, mas não para mortalidade por doença isquêmica do coração. As reduções nas mortes por doença isquêmica do coração ocorreram tanto entre homens quanto entre mulheres. Entretanto, a redução ano a ano da mortalidade por doença isquêmica do coração tem desacelerado nos últimos anos comparada à situação de quando essas observações começaram a ser realizadas nos anos 1980. Esse padrão de “quase estagnação” das taxas de mortalidade por acidente vascular cerebral e todas as doenças cardiovasculares, exceto doença isquêmica do coração, deverá servir para alertar os epidemiologistas sobre a necessidade de continuarem o estudo dos determinantes das doenças cardiovasculares.

¹Professor titular do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Endereço para correspondência:

Centro de Pesquisa Clínica e Epidemiologia, Hospital Universitário (HU), Universidade de São Paulo (USP)
Av. Prof. Lineu Prestes, 2.565 — Butantã — São Paulo (SP) — Brasil
Tel. (+55 11) 3091-9300 — E-mail: palotufo@usp.br

*Este editorial foi previamente publicado em inglês no periódico São Paulo Medical Journal, volume 137, edição número 1, janeiro e fevereiro de 2019.

Fonte de fomento: nenhuma. Conflito de interesse: nenhum.

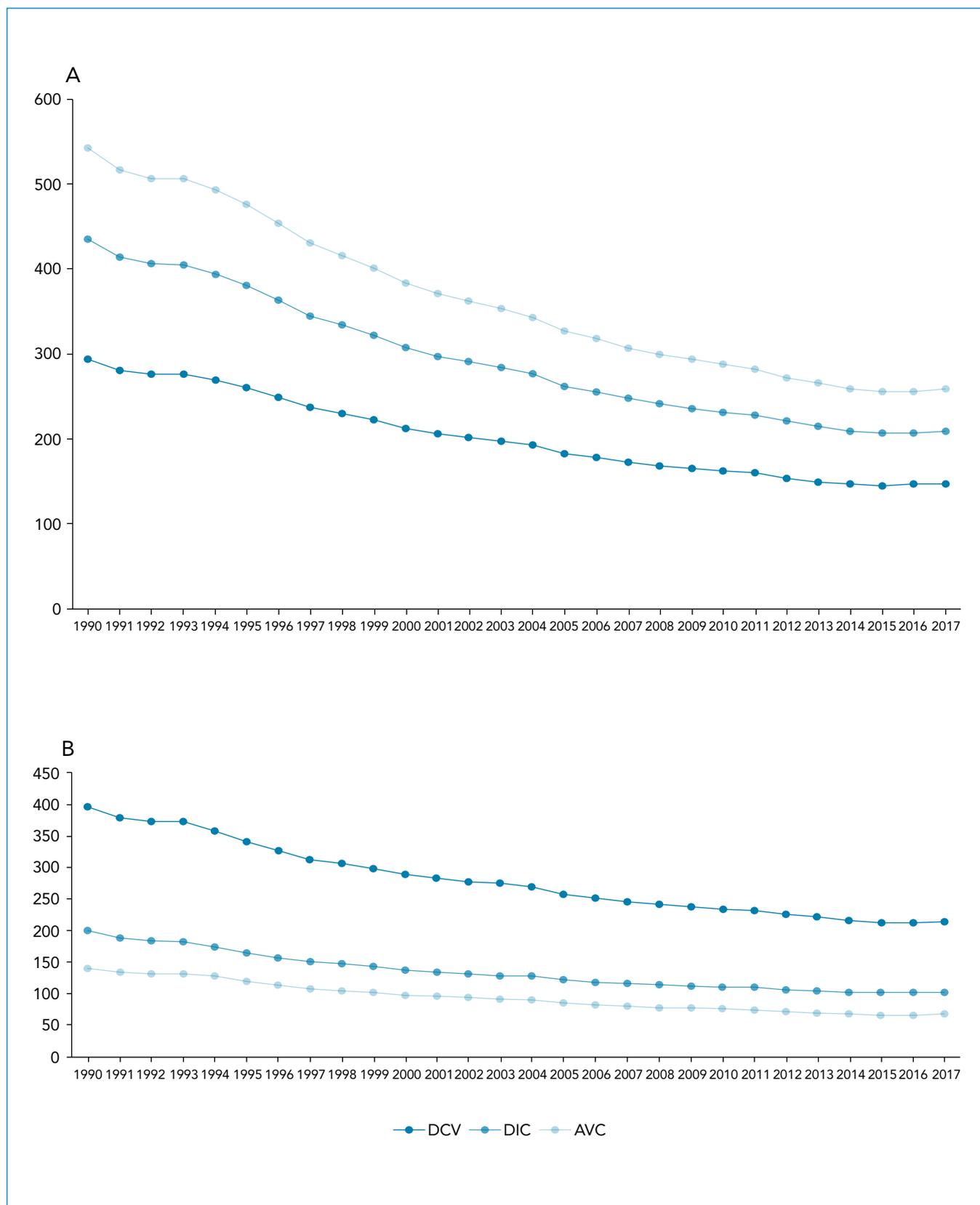


Figura 1. Taxas de mortalidade ajustadas por idade como consequência de doenças cardiovasculares (DCV), doença isquêmica do coração (DIC) e acidente vascular cerebral (AVC) entre homens (A) e mulheres (B) no Brasil no período entre 1990 e 2017.⁵

Tabela 1. Mudança percentual anual (e intervalo de confiança de 95%) das taxas de mortalidade ajustadas por idade entre homens e mulheres no Brasil no período entre 1990 e 2017

	Período		Mudança percentual anual (intervalo de confiança de 95%)
Homens			
Doenças cardiovasculares	1990	1994	-1,8 (-2,6 a 0,9)
	1994	1998	-4,0 (-5,4 a -2,7)
	1998	2007	-3,1 (-3,3 a -2,8)
	2007	2015	-2,2 (-2,6 a -1,8)
	2015	2017	0,9 (-1,8 a 3,8)
Doença isquêmica do coração	1990	1994	-2,6 (-3,8 a -1,4)
	1994	2000	-4,4 (-5,3 a -3,6)
	2000	2009	-3,2 (-3,7 a -2,8)
Acidente vascular cerebral	2009	2017	-1,9 (-2,3 a -1,5)
	1990	1994	-1,8 (-2,8 a 0,8)
	1994	1998	-4,7 (-6,2 a -3,2)
	1998	2008	-3,3 (-3,6 a -3,1)
	2008	2015	-2,8 (-3,3 a -2,2)
2015	2017	1,2 (-2,0 a 4,4)	
Mulheres			
Doenças cardiovasculares	1990	1994	-2,1 (-3,0 a -1,3)
	1994	1997	-4,5 (-7,1 a -1,8)
	1997	2007	-2,3 (-2,6 a -2,1)
	2007	2015	-1,9 (-2,2 a -1,5)
	2015	2017	0,4 (-2,4 a 3,2)
Doença isquêmica coronariana	1990	1994	-3,1 (-4,1 a -2,0)
	1994	1997	-5,1 (-8,2 a 1,8)
	1997	2007	-2,5 (-2,8 a -2,2)
	2007	2017	-1,6 (-1,8 a -1,3)
Acidente vascular cerebral	1990	1994	-2,1 (-3,2 a -1,1)
	1994	1997	-5,4 (-8,4 a 2,2)
	1997	2015	-2,7 (-2,8 a -2,6)
	2015	2017	0,9 (-2,4 a 4,3)

REFERÊNCIAS

- Lotufo PA, de Lolio CA. Tendência da mortalidade por doença cerebrovascular no Estado de São Paulo, 1970-1989 [Mortality trends in ischemic heart disease in São Paulo State: 1970-1989]. *Arq Bras Cardiol.* 1993;61(3):149-53. PMID: 8110043.
- Lotufo PA, Goulart AC, Fernandes TG, Benseñor IM. A reappraisal of stroke mortality trends in Brazil (1979-2009). *Int J Stroke.* 2013;8(3):155-63. PMID: 22297034; doi: 10.1111/j.1747-4949.2011.00757.x.
- Brant LCC, Nascimento BR, Passos VMA, et al. Variações e diferenciais da mortalidade por doença cardiovascular no Brasil e em seus estados, em 1990 e 2015: estimativas do Estudo Carga Global de Doença [Variations and particularities in cardiovascular disease mortality in Brazil and Brazilian states in 1990 and 2015: estimates from the Global Burden of Disease]. *Rev Bras Epidemiol.* 2017;20(Suppl 01(Suppl 01):116-28. PMID: 28658377; doi: 10.1590/1980-5497201700050010.
- Wilmot KA, O'Flaherty M, Capewell S, Ford ES, Vaccarino V. Coronary Heart Disease Mortality Declines in the United States From 1979 Through 2011: Evidence for Stagnation in Young Adults, Especially Women. *Circulation.* 2015 Sep 15;132(11):997-1002. PMID: 26302759; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015293.
- França EB, Passos VMA, Malta DC, et al. Cause-specific mortality for 249 causes in Brazil and states during 1990-2015: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015. *Popul Health Metr.* 2017;15(1):39. PMID: 29166948; doi: 10.1186/s12963-017-0156-y.
- GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392(10159):1736-88. PMID: 30496103; doi: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7.
- Joinpoint Regression Program, Version 4.6.0.0 - April 2018; Statistical Methodology and Applications Branch, Surveillance Research Program, National Cancer Institute. Disponível em: <https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>. Acessado em 2019 (5 de março).

Atividade física parece reduzir o risco de depressão

Autores da tradução:

Marcelo Rozenfeld Levites¹, Pedro Subtil de Paula^{II}, Laura Boguea Müller de Almeida^{III}

Sociedade Brasileira de Medicina de Família (Sobramfa) - Educação Médica e Humanismo

PERGUNTA CLÍNICA

A atividade física está associada a risco reduzido de depressão?

FINANCIAMENTO

Desconhecido.

PONTO DE PARTIDA

Essa foi uma revisão sistemática¹ que incluiu estudos de coorte prospectivos avaliando 266.939 indivíduos de todas as idades sem depressão no início do estudo. Os estudos incluídos tiveram um período de seguimento de pelo menos um ano. Participantes que praticavam alta atividade física (> 150 minutos por semana com atividade de intensidade pelo menos moderada) apresentaram menor risco de depressão do que aqueles com baixos níveis de atividade física. Os achados desta revisão sugerem que o exercício é um fator preventivo para depressão, porém a natureza observacional dos estudos incluídos pode limitar a confiança nesses achados. Outra limitação é que a prática de atividade física foi autorreferida em muitos estudos e avaliada por meio de questionários.

CENÁRIO

Variado.

ALOCAÇÃO

Desconhecida.

SINOPSE

Para essa revisão sistemática¹ de estudos de coorte prospectivos, os autores incluíram 49 estudos, com um total de 266.939 participantes (53% de mulheres, seguimento de 1,8 milhões de pessoas por ano). Os critérios de elegibilidade dos estudos incluíam: (a) desenho: coorte prospectiva com pelo menos um ano de seguimento; (b) participantes: ausência de diagnóstico de depressão ou limiar de sintomas depressivos, de acordo com qualquer ferramenta; (c) exposição: prática de atividade física (geralmente com um questionário de autorrelato; considerando maior nível de

DESENHO DO ESTUDO

Revisão sistemática de estudos de coorte prospectivos.

Nível de evidência: 2a.²

^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).

^{III}Médica de família da Sociedade Brasileira de Medicina de Família (Sobramfa).

Editores responsáveis por esta seção:

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>

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

Data de entrada: 14 de novembro 2018. Última modificação: 3 de dezembro de 2018. Aceite: 17 de janeiro de 2019.

atividade física como mais de 150 minutos por semana de atividade de intensidade moderada, como caminhada rápida); (d) desfecho: incidência de depressão.

Os resultados mostraram que participantes com níveis mais altos de atividade física apresentaram menor risco de depressão (*odds ratio* ajustado 0,83; intervalo de confiança

de 95%: 0,79-0,88; $P < 0,001$). Fatores de confusão (incluindo idade, sexo, índice de massa corporal, tabagismo e sintomas depressivos iniciais) foram considerados e não alteraram significativamente os resultados. Análises de subgrupo por faixa etária (< 18 anos, 18-65 anos, > 65 anos) não apresentaram diferenças significativas em relação à análise principal.

REFERÊNCIAS

1. Schuch FB, Vancampfort D, Firth J, et al. Physical activity and incident depression: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Psychiatry*. 2018;175(7):631-48. PMID: 29690792; doi: 10.1176/appi.ajp.2018.17111194.
2. Brunström M, Carlberg B. Association of Blood Pressure Lowering With Mortality and Cardiovascular Disease Across Blood Pressure Levels: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2018;178(1):28-36. PMID: 29131895; doi: 10.1001/jamainternmed.2017.6015.

RESPONSÁVEL PELA EDIÇÃO DESTA SEÇÃO: SOBAMFA



Escitalopram reduz o risco de infarto em adultos com depressão e síndrome coronariana aguda, mas não diminui a mortalidade

Autores da tradução:

Marcelo Rozenfeld Levites¹, Pedro Subtil de Paula^{II}, Laura Bogea Müller de Almeida^{III}

Sociedade Brasileira de Medicina de Família (Sobramfa) - Educação Médica e Humanismo

PERGUNTA CLÍNICA

O tratamento da depressão com escitalopram em adultos com síndrome coronariana aguda recente reduz o risco de eventos adversos cardiovasculares maiores subsequentes (mortalidade por todas as causas, infarto agudo do miocárdio e intervenção coronária percutânea)?

PONTO DE PARTIDA

O uso de escitalopram no tratamento da depressão em adultos com síndrome coronariana aguda recente é significativamente superior ao placebo na redução dos sintomas depressivos, e também reduz o risco de infarto agudo do miocárdio.

DESENHO DO ESTUDO

Ensaio clínico randomizado, duplo-cego.

Nível de evidência: 1b.¹

FINANCIAMENTO

Governmental.

CENÁRIO

Ambulatorial.

ALOCAÇÃO

Randomizada.

SINOPSE

O escitalopram é eficaz na redução dos sintomas depressivos em adultos clinicamente deprimidos após síndrome coronariana aguda, mas é incerto se o tratamento também reduz o risco de eventos adversos cardiovasculares maiores subsequentes.

^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).

^{III}Médica de família da Sociedade Brasileira de Medicina de Família (Sobramfa).

Editores responsáveis por esta seção:

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>

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

Data de entrada: 5 de novembro de 2018. Última modificação: 4 de dezembro de 2018. Aceite: 17 de janeiro de 2019.

Esse ensaio clínico randomizado controlado por placebo,² iniciado em 2007, avaliou o efeito do escitalopram no longo prazo (média de seguimento de 8,1 anos) no tratamento da depressão em 300 adultos após síndrome coronariana aguda. Os resultados da análise por intenção de tratar mostraram que a incidência de pelo menos um evento adverso cardiovascular maior (desfecho composto incluindo mortalidade por todas as causas, infarto do miocárdio recorrente e intervenção coronária percutânea) foi menor no grupo que recebeu escitalopram do que no grupo placebo (40,9% *versus* 53,6%; razão de risco = 0,69; intervalo de confiança de 95% = 0,49-0,96; P = 0,03; número necessário para tratar = 7,9, intervalo de confiança de 95% 4,2-71,0). Pacientes com remissão significativa da depressão também tiveram risco significativamente menor de eventos adversos cardiovasculares maiores do que aqueles sem remissão da depressão.

NOTA DO TRADUTOR

A depressão após síndrome coronariana aguda é comum³ e o diagnóstico e tratamento adequados são essenciais. As doenças cardíacas e a depressão estão entre as principais causas de anos de vida perdidos ajustados por incapacidade.⁴ Um evento coronariano agudo aumenta o risco de depressão que, por sua vez, aumenta o risco de morte nos pacientes com síndrome coronariana aguda.

Quanto à metodologia, este estudo tem limitação importante relacionada a escolha do desfecho primário. Desfechos combinados (quando a ocorrência de pelo menos um dos desfechos é considerada um evento) não são apropriados na maior parte das vezes. Esse parece ter sido o caso. Os desfechos combinados, quando agrupados, aumentam o poder da amostra para detectar diferença entre os grupos de intervenção, e essa diferença pode não ser observada quando os mesmos desfechos são avaliados individualmente. Além disso, os desfechos podem apresentar gravidade diferente (mortalidade por todas as causas, infarto do miocárdio recorrente e intervenção coronária percutânea), podendo enviesar os resultados encontrados.

Assim, é importante avaliar o efeito da intervenção em desfechos isolados e não combinados, conforme a seguir:

- mortalidade por todas as causas: sem diferença entre os grupos (20,8% *versus* 24,5%; razão de risco: 0,82; intervalo de confiança de 95%: 0,51-1,33; P = 0,43)
- mortalidade por causa cardíaca: sem diferença entre os grupos (10,7% *versus* 13,2%; razão de risco: 0,79; intervalo de confiança de 95%, 0,41-1,52; P = 0,48);
- risco de infarto agudo do miocárdio: menor no grupo escitalopram (8,7% *versus* 15,2%; razão de risco: 0,54; intervalo de confiança de 95%, 0,27-0,96; P = 0,04);
- risco de intervenção coronária percutânea: sem diferença entre os grupos (2,8% *versus* 19,9%; razão de risco: 0,58; intervalo de confiança de 95%: 0,33-1,04 ; P = 0,07)

REFERÊNCIAS

1. Brunström M, Carlberg B. Association of Blood Pressure Lowering With Mortality and Cardiovascular Disease Across Blood Pressure Levels: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2018;178(1):28-36. PMID: 29131895; doi: 10.1001/jamainternmed.2017.6015.
2. Kim JM, Stewart R, Lee YS, et al. Effect of escitalopram vs placebo treatment for depression on long-term cardiac outcomes in patients with acute coronary syndrome. A randomized clinical trial. *JAMA.* 2018;320(4):350-8. PMID: 30043065; doi: 10.1001/jama.2018.9422.
3. Thombs BD, Bass EB, Ford DE, et al. Prevalence of depression in survivors of acute myocardial infarction. *J Gen Intern Med.* 2006;21(1):30-8. PMID: 16423120; doi: 10.1111/j.1525-1497.2005.00269.x.
4. Murray CJ, Atkinson C, Bhalla K, et al. The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. *JAMA.* 2013;310(6):591-608. PMID: 23842577; doi: 10.1001/jama.2013.13805.

RESPONSÁVEL PELA EDIÇÃO DESTA SEÇÃO: SOBAMFA



Elaboração

Alfredo José Mansur¹

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

Elaborar significa, segundo o dicionário, a preparação cuidadosa, a construção de pensamento que utiliza dados ou elementos para fins conceituais, entre outras acepções correlatas. A etimologia é latina, com o significado de trabalho, aplicação, cuidado, empenho.¹ Não seria impróprio incluir nas atividades humanas que são dependentes de contínua elaboração a prática clínica e outros cuidados de profissionais de saúde com a pessoa enferma, na qual bases conceituais sólidas, bem fundamentadas e bem treinadas precedem ou pelo menos deveriam preceder a atividade clínica. Dizendo de outro modo, não são o contexto de ações automáticas, impen­sadas, reflexas, autônomas, algorítmicas.

Quando elas conseguem ser rápidas por necessidade de ofício, significa que a sua elaboração já ocorreu, podem até decorrer de conhecimento tradicional. Sua aplicação operacional resulta de processos de natureza diversa, entre eles, os que vão de abordagens experimentais até a solução de problemas, mediante tentativa e erro, *insights* e processos lógicos formais, modulados por motivação e circunstâncias sociopsicológicas. Também pode participar o pensamento criativo entendido em preparação, incubação, iluminação e verificação.² Neste último caso, pode representar uma repentina contribuição para o conhecimento.

Mas a elaboração no âmbito da atividade clínica tem lá suas peculiaridades, particularmente na atualidade, com o acostumar-se progressivo à incorporação de processos muito rápidos, principalmente os de transmissão de informações (em geral muito superior à velocidade de geração de conhecimento).

No âmbito da atividade clínica, atuam, entre outros: a) a coisa de que se trata (mecanismo fisiopatológico? fator de

risco? doença? preocupação? prevenção? saúde de modo geral?); b) a pessoa humana com as duas dimensões socio-culturais ou um grupo de pessoas reunidos em uma população ou comunidade; c) circunstâncias no entorno que dizem respeito à organização dos acessos a serviços de saúde e dos próprios profissionais de saúde com suas atuações mais específicas. Tais elaborações estimulam e suscitam continuamente reflexões. Seguem algumas delas.

Tempo – a elaboração de processos de doença é tempo-dependente. Manifestações de doença podem ser abruptas, agudas, limitantes e ameaça imediata à vida; nesse caso, a manifestação clínica pode ser bem aparente.

Por outro lado, doenças (inclusive aquelas consideradas exemplos de manifestação aguda) podem ter manifestação sutil, como por exemplo, a dor: gradual, insidiosa, com períodos de melhora ou com períodos de piora (recorrente). Captar essa flutuação — tanto na percepção do próprio paciente e sua expressão, quanto na percepção do médico ou profissional de saúde — pode ser desafio sempre renovado.

A depender do tempo no qual o processo da doença na sua própria elaboração alcança a interação com serviços ou profissionais de saúde, podem ou não ser acessíveis elementos diagnósticos, independentemente de se recorrer a todos os possíveis recursos de tecnologia disponível. Lembro-me de ter ouvido de um professor de Medicina ainda dos bancos acadêmicos, que, ao elogiar um colega de profissão, saudava-o como hábil no reconhecimento dos “embustes das doenças”. Nos sistemas segmentados ou fragmentários de cuidado, às vezes o tempo também fica segmentado de tal modo a se tornar a visão evolutiva.

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: 16 de janeiro de 2019. Última modificação: 16 de janeiro de 2019. Aceite: 11 de fevereiro de 2019.

Essas características fazem com que os cuidados com pacientes sejam cercados de precauções. Não é possível ser muito rápido e executivo quando a doença não o é; é necessário sê-lo quando a doença o é.

Bases de elaboração – pode-se elaborar o raciocínio clínico a partir de várias estruturas de pensamento: hipóteses, pressupostos, conjunto de dados, e mais recentemente sobre protocolos, diretrizes e algoritmos. Também influi a serviço de quem está esta elaboração: o paciente individual, um conjunto de pacientes, uma população ou uma política pública. Há publicações que sugerem pressupostos de criação de doenças.³

Sobre os dados, uma há uma curiosa circunstância: para o paciente individual, o dado é aquilo que é obtido na história clínica ou no exame clínico, e às vezes no exame complementar. No aspecto científico, o dado é algo observado em um grupo de pacientes – nem sempre o dado de grupo se aplica a um paciente individual. O mesmo vale para a aplicação de alguns processos estruturados como protocolos. Um dos desafios cotidianos é a aplicação apropriada de observações feitas em um grupo de pacientes (por exemplo, participantes de estudos clínicos) a pacientes individuais.

Uma outra questão interessante é que, atualmente, as diretrizes, protocolos e algoritmos são o resultado de elaboração prévia, guiada por princípios que os nortearam. Assim a remissão a esses códigos não seria uma elaboração, mas tão somente a aplicação operacional de conhecimentos reunidos por outrem, respeitado o adequar-se a necessidade dos pacientes (ao contrário de o paciente “adequar-se” ao protocolo).

Ainda sobre as bases da elaboração, é útil preservar a advertência de douto filósofo da ciência: “por mais intenso que seja um sentimento de convicção, ele jamais pode justificar um enunciado”.⁴

Elaboração diagnóstica – questão frequentemente levantada por pacientes e familiares é qual seria o método mais importante em determinado caso; em geral, a curiosidade é dirigida para um exame complementar. Do mesmo modo, poderíamos indagar qual é o processo de pensamento mais apropriado para determinada situação clínica.

No caso de exames complementares, informa-se que, a depender do paciente, o dado mais relevante é o sintoma na história clínica; para outro, é o achado do exame físico, para um terceiro, pode ser um exame complementar não invasivo, e assim sucessivamente. Dependendo da natureza do doente e da doença, o método clínico hipocrático tradicional tem a maleabilidade suficiente para se adaptar às diferentes necessidades e colocar a serviço de pacientes o diagnóstico e a terapêutica mais apropriada. O mesmo poderia ser dito para as estratégias de elaboração diagnóstica e terapêutica, que podem variar de acordo com a necessidade dos pacientes.

Elaboração em voz alta – às vezes pacientes comentam que profissionais de saúde fazem elaborações em voz alta, sobre diagnóstico, diagnóstico diferencial, achados de exames laboratoriais ou de imagem, de tratamento e de resposta a tratamento, às vezes à guisa de dever de informação. Há, entretanto, pacientes que se ressentem de participar nesta cruzada de possibilidades.

Execução – profissionais de saúde de modo geral são profissionais práticos e a sua atuação profissional é prática, aplicada. Às vezes a dimensão executiva propõe um formidável diálogo com as múltiplas facetas da elaboração profissional, para que não se resvalém industriais e tornadas uniformes, todas elas mediadas pelo tempo, além de outros fatores.

Finalizamos, sempre lembrando que a experiência dos demais colegas pode ampliar e aprofundar as reflexões ora apresentadas.

REFERÊNCIAS

1. Houaiss A, Villar MS. Dicionário Houaiss da Língua Portuguesa. Rio de Janeiro: Objetiva; 2001. ISBN 10: 857302383X; ISBN 13: 9788573023831.
2. Thought and thought processes. The New Encyclopedia Britannica. 15th ed. Chicago: Encyclopedia Britannica; 1974.
3. Frances A. Saving normal. New York: Harper Collins; 2013.
4. Popper K. A lógica da pesquisa científica. 16^a ed. São Paulo: Cultrix; 2003.

Fenômeno de Ashman

Antonio Américo Friedmann¹

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

As taquiarritmias ventriculares de um modo geral são potencialmente mais graves que as supraventriculares e se caracterizam por apresentar QRS anômalo, alargado em relação ao QRS do ritmo sinusal de base. Entretanto, nem toda taquicardia com QRS alargado é ventricular; pode ser supraventricular, com distúrbio de condução por bloqueio de ramo preexistente, distúrbio de condução frequência-dependente ou ainda por reentrada antidrômica da síndrome de Wolff-Parkinson-White. O diagnóstico diferencial entre estes tipos de taquicardia é tão importante que vários algoritmos foram desenvolvidos para diferenciá-las.¹

Nas taquicardias com ritmo muito irregular, como a fibrilação atrial, verifica-se ocasionalmente um tipo particular de distúrbio de condução intraventricular dependente da variação da frequência cardíaca, denominado fenômeno de Ashman. A fibrilação atrial pode ter ciclos longos (RR com grande distância entre si) e ciclos curtos (RR muito próximos entre si). Após a ocorrência de um ciclo longo seguido de um ciclo curto, os complexos QRS podem se tornar alargados, com morfologia de bloqueio do ramo direito (BRD), como se observa na **Figura 1**. A aberrância de condução depende do

período refratário dos componentes dos feixes de His. O período refratário, por sua vez, varia inversamente com a duração do intervalo RR do ciclo precedente. Assim, o fenômeno de Ashman ocorre porque, após um ciclo longo, o período refratário do sistema de condução intraventricular é maior e um batimento seguinte, muito precoce, vai encontrar um dos ramos do feixe de His, geralmente o direito, em período refratário, determinando um padrão de BRD. Esta anomalia resulta da diminuição da velocidade de condução ou interrupção do estímulo elétrico no ramo direito do feixe de His, que tem período refratário maior que o esquerdo, mesmo na ausência de doença do sistema de condução intraventricular.²

Esses batimentos com aberrância de condução na maioria das vezes são erroneamente interpretados como extrassístoles ventriculares. Quando o fenômeno permanece durante certo tempo, enquanto os ciclos permanecem curtos e, portanto, com frequência ventricular elevada, ele pode ser confundido com taquicardia ventricular (**Figura 2**). Os complexos alargados têm a mesma morfologia: BRD ou BRD + BDAS (bloqueio divisional anterossuperior). Quando as morfologias



Figura 1. Fibrilação atrial com fenômeno de Ashman. Após um ciclo longo seguido de um ciclo mais curto, o QRS é alargado com morfologia de bloqueio do ramo direito. Se os ciclos permanecem curtos, a aberrância de condução persiste. Estes complexos aberrantes simulam ectopias ventriculares.

¹Professor 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:

Rua Itapeva, 574 — 5º andar — São Paulo (SP) — CEP 05403-000

E-mail: aafriedmann@gmail.com

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

Entrada: 5 de novembro de 2018. Última modificação: 5 de novembro de 2018. Aceite: 2 de dezembro de 2018.

são muito diferentes, o diagnóstico deve ser extrassístole ventricular polimórfica. Na presença de fibrilação atrial, a distinção entre ectopia ventricular e aberrância de condução pode ser difícil³ e induzir a erro diagnóstico e, eventualmente, a um tratamento antiarrítmico desnecessário.

O fenômeno de Ashman não é exclusivo da fibrilação atrial. Pode ocorrer também em outras taquiarritmias, como o *flutter* atrial com bloqueio atrioventricular variável e a taquicardia atrial com ritmo irregular por hiperautomatismo (**Figura 3**).

CONCLUSÃO

O fenômeno de Ashman é um distúrbio de condução encontrado em taquicardias supraventriculares, que simula arritmia ventricular. Observado no eletrocardiograma de repouso, no registro do Holter ou no monitor de eletrocardiograma do paciente internado, pode resultar em erros de interpretação diagnóstica e de tratamento, mais preocupante quando simula taquicardia ventricular. Por este motivo, é relevante o seu conhecimento.

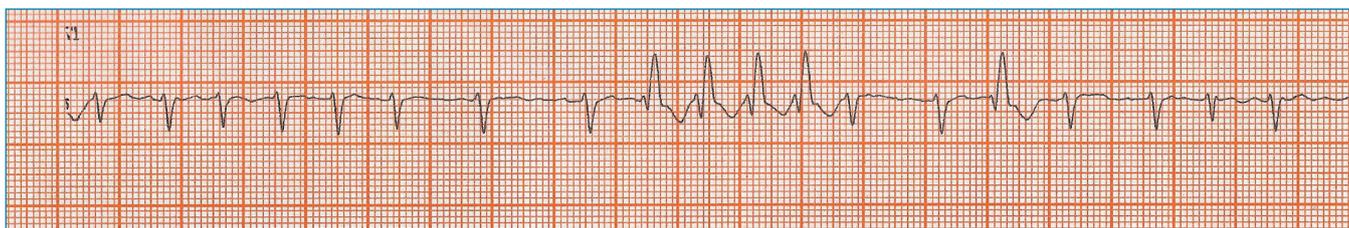


Figura 2. Fibrilação atrial com fenômeno de Ashman simulando taquicardia ventricular. Após um ciclo longo seguido de um ciclo mais curto, o QRS é alargado com morfologia de bloqueio do ramo direito. Se os ciclos permanecem curtos durante três ou mais batimentos, a aberrância de condução se mantém e simula taquicardia ventricular.

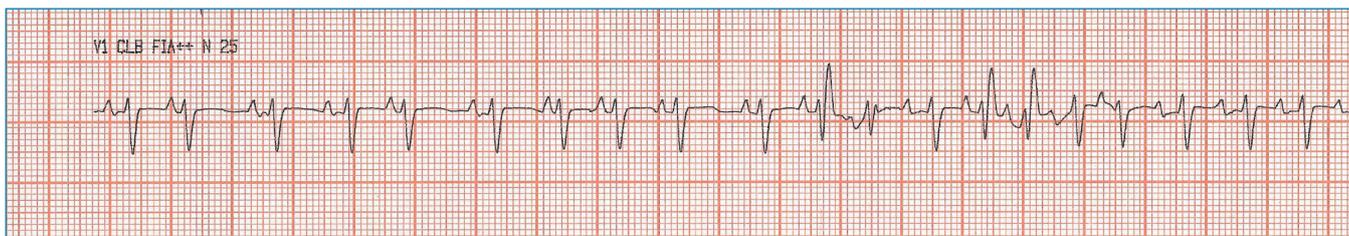


Figura 3. Taquicardia atrial com fenômeno de Ashman. Após um ciclo longo seguido de um ciclo mais curto, o QRS é alargado com morfologia de bloqueio do ramo direito. Neste caso, a origem supraventricular dos complexos aberrantes é evidente porque eles são precedidos por ondas P.

REFERÊNCIAS

1. Friedmann AA, Nishisawa WAT, Grindler J, Oliveira CAR. Taquicardias com QRS alargado. In: Friedmann AA, Grindler J, Oliveira CAR, Fonseca AJ, editores. Diagnóstico diferencial no eletrocardiograma. 2ª ed. São Paulo: Editora Manole; 2011. p. 219-36. ISBN-10: 8520432050; ISBN-13: 978-8520432051.
2. Olgin JE, Zipes DP. Specific arrhythmias: diagnosis and treatment. In: Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, editors. Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. 10th ed. Rio de Janeiro: Saunders Elsevier; 2015. p. 748-97. ISBN-10: 0323294294; SBN-13: 978-0323294294.
3. Friedmann AA – Taquiarritmias. In: Friedmann AA, editor. Eletrocardiograma em 7 aulas. Temas avançados e outros métodos. 2ª ed. São Paulo: Editora Manole; 2016. p. 55-78. ISBN-10: 8520451489; ISBN-13: 978-8520451489.

Iniciativa COMET. Escolhendo desfechos em ensaios clínicos randomizados

Rafael Leite Pacheco^I, Carolina de Oliveira Cruz Latorraca^{II},
Ricardo de Ávila Oliveira^{III}, Vanessa Serra Carmo^{IV}, Rachel Riera^V

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

RESUMO

Introdução: A escolha dos desfechos de um ensaio clínico é complexa e, muitas vezes, subjetiva. Muitas variáveis podem interferir no processo de escolha, aumentando a heterogeneidade clínica entre os ensaios clínicos que se propõem a avaliar uma mesma questão clínica, além de aumentar o risco de viés de relato e levar a custos desnecessários com desfechos de pouca relevância. **Objetivos:** Apresentar a iniciativa COMET (Core Outcomes Measures in Effectiveness Trials, ou, em português, Medidas de Desfechos Principais em Ensaios Clínicos de Efetividade) e discutir a importância desta base de dados de desfechos para a avaliação da efetividade de intervenções em saúde. **Métodos:** Estudo descritivo realizado na Disciplina de Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). **Resultados:** A iniciativa COMET tem como objetivo identificar os desfechos mais relevantes para cada situação clínica e promover a sua disseminação. Por meio de uma base de dados, a iniciativa COMET disponibiliza os vários conjuntos de desfechos relevantes identificados. Esta base está disponível gratuitamente (<http://www.comet-initiative.org/resources>), ainda apenas na língua inglesa, para ser acessada por pesquisadores, gestores, profissionais da saúde e pacientes, e com o objetivo de orientar o processo de escolha dos desfechos de um ensaio clínico. **Conclusão:** A iniciativa COMET, por meio de sua base de dados, se apresenta como uma ferramenta útil para a definição dos desfechos mais relevantes em saúde, auxiliando o planejamento adequado de um ensaio clínico. Com a disseminação do uso desta base de dados, espera-se aumentar a homogeneidade entre os ensaios clínicos que avaliam uma mesma pergunta clínica, minimizar o risco de viés de relato seletivo dos desfechos e otimizar o uso de recursos no desenvolvimento de ensaios clínicos.

PALAVRAS-CHAVE: Avaliação de resultados (cuidados de saúde), resultado do tratamento, metodologia, medicina baseada em evidências, ensaios clínicos controlados aleatórios como assunto

^IMédico, aluno do Programa de Pós-graduação em Saúde Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo, assistente de pesquisa do Cochrane Brazil.

^{II}Psicóloga, aluna do Programa de Pós-graduação em Saúde Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo, assistente de pesquisa do Cochrane Brazil.

^{III}Cirurgião Vascular. Professor Adjunto da Disciplina da Universidade Federal de Uberlândia.

^{IV}Aluna do Curso de Graduação em Medicina da Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo.

^VReumatologista, professora adjunta da Disciplina de Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), pesquisadora voluntária do Cochrane Brazil.

Editor responsável por esta seção:

Álvaro Nagib Atallah. Professor titular e chefe da Disciplina de Medicina de Urgência e Saúde Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Diretor do Cochrane Brazil e Diretor Científico da Associação Paulista de Medicina.

Endereço para correspondência:

Carolina de Oliveira Cruz Latorraca.

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

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

Tel. (11) 5576-4203 — E-mail: rleitepacheco@hotmail.com

Fonte de fomento: nenhuma declarada. Conflito de interesses: nenhum declarado.

Entrada: 16 de outubro de 2018. Última modificação: 16 de outubro de 2018. Aceite: 2 de dezembro de 2018.

INTRODUÇÃO

A escolha dos desfechos a serem avaliados em um ensaio clínico é parte essencial no seu planejamento. Escolher desfechos relevantes para a prática clínica é importante para a tomada de decisão e pode otimizar os custos inerentes de uma pesquisa clínica. Em um ensaio clínico, múltiplas medidas para desfechos são comuns e os desfechos primários precisam ser os mais relevantes para os tomadores de decisões.

Entretanto, escolher os desfechos mais relevantes nem sempre é fácil. Existem múltiplas formas de se avaliar o mesmo desfecho. Por exemplo, o desfecho “dor” pode ser avaliado por diferentes escalas. Além disso, o mesmo desfecho pode ser avaliado em múltiplos momentos (*time points*) e pode ser relatado de diferentes formas: categorizado de forma ordenada (exemplo: “muita dor”, “pouca dor”, “nenhuma dor”) ou apresentado de forma numérica contínua (exemplo: utilizando uma escala de 0 a 10, na qual, quanto maior o valor, maior a dor).¹ Existem ainda outras variáveis importantes na escolha dos desfechos como a unidade de medida (por exemplo, mudança do baseline ou diferença de valores finais), a população elegível para ser analisada (utilização de análises por intenção de tratar ou *per protocol*) e diferentes métodos para lidar com dados faltantes (diferentes técnicas de imputação de dados).^{1,2}

Com todas essas variáveis, em qualquer ensaio clínico sempre existirão muitas formas de se avaliar, analisar e relatar o mesmo desfecho. Esta situação aumenta a diversidade entre ensaios clínicos que foram desenhados para responder a uma mesma pergunta clínica. Em uma revisão sistemática, a grande heterogeneidade dos desfechos pode dificultar a síntese dos resultados e pode levar a conclusões equivocadas. Considerando a importância dos desfechos na tomada de decisão em saúde e a necessidade de diminuir o risco de viés relacionado à escolha subjetiva dos mesmos, é fundamental identificar os desfechos mais relevantes e disseminar seu uso nos ensaios clínicos.²

OBJETIVOS

Descrever a iniciativa COMET e discutir a importância da sua base de dados de desfechos para a formulação de perguntas relevantes à pesquisa clínica.

MÉTODOS

Desenho e local do estudo

Estudo descritivo realizado na Disciplina de Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

RESULTADOS

O que é um desfecho?

No contexto de um ensaio clínico, um desfecho pode ser definido como uma medida (observação) dos efeitos de um tratamento. Os efeitos de um tratamento podem ser tanto de benefício (efetividade/eficácia) quanto de riscos (eventos adversos).

Em um ensaio clínico bem planejado, há definição clara de desfechos primários e secundários. Os desfechos primários, em teoria, deveriam ser os mais relevantes clinicamente, ou seja, aqueles que são decisivos no momento de se recomendar o uso de uma intervenção. O desfecho primário é aquele que é considerado para o cálculo do tamanho amostral do ensaio clínico. Os desfechos secundários avaliam outros efeitos de importância menor, devendo também ser considerados na tomada de decisão ou em análises exploratórias sobre uma intervenção.

Outro conceito importante é de desfecho intermediário (*surrogate endpoint*), que geralmente são medidas laboratoriais, exames de imagem ou testes genéticos. Um ensaio clínico com o objetivo de avaliar os efeitos de um tipo de bisfosfonato para o tratamento da osteoporose deve incluir, entre seus desfechos primários, a ocorrência de fratura, e não o valor da densidade mineral óssea, que estaria mais adequado como desfecho secundário. Um bisfosfonato deveria ser prescrito pelo fato de reduzir o risco de fratura, e não por apenas aumentar a densidade mineral óssea, sem apresentar efeitos que sejam relevantes para o paciente. Assim, apesar de importantes para gerar hipóteses e auxiliar a prática clínica, o uso de desfechos intermediários como o centro da tomada de decisão não é recomendado.³ Importantes decisões precisam ser tomadas durante o planejamento do estudo e a escolha do melhor desfecho para ser avaliado é uma delas (**Figura 1**).

O que é a iniciativa COMET?

A iniciativa COMET (Core Outcomes Measures in Effectiveness Trials, ou Medidas de Desfechos Principais em Ensaios Clínicos de Efetividade, em português) teve seu início em 2010, reunindo pesquisadores interessados em desenvolver e estimular o uso de desfechos relevantes em ensaios clínicos.⁴ Os objetivos específicos do COMET são:⁵

- Ressaltar o problema relacionado à escolha dos desfechos em ensaios clínicos randomizados;
- Encorajar o desenvolvimento e o uso de um conjunto padronizado de desfechos principais;
- Promover o envolvimento de pacientes na identificação de desfechos principais;
- Evitar ambiguidades em pesquisa e duplicidade de trabalho;
- Encorajar a identificação de desfechos principais com base nas melhores evidências.

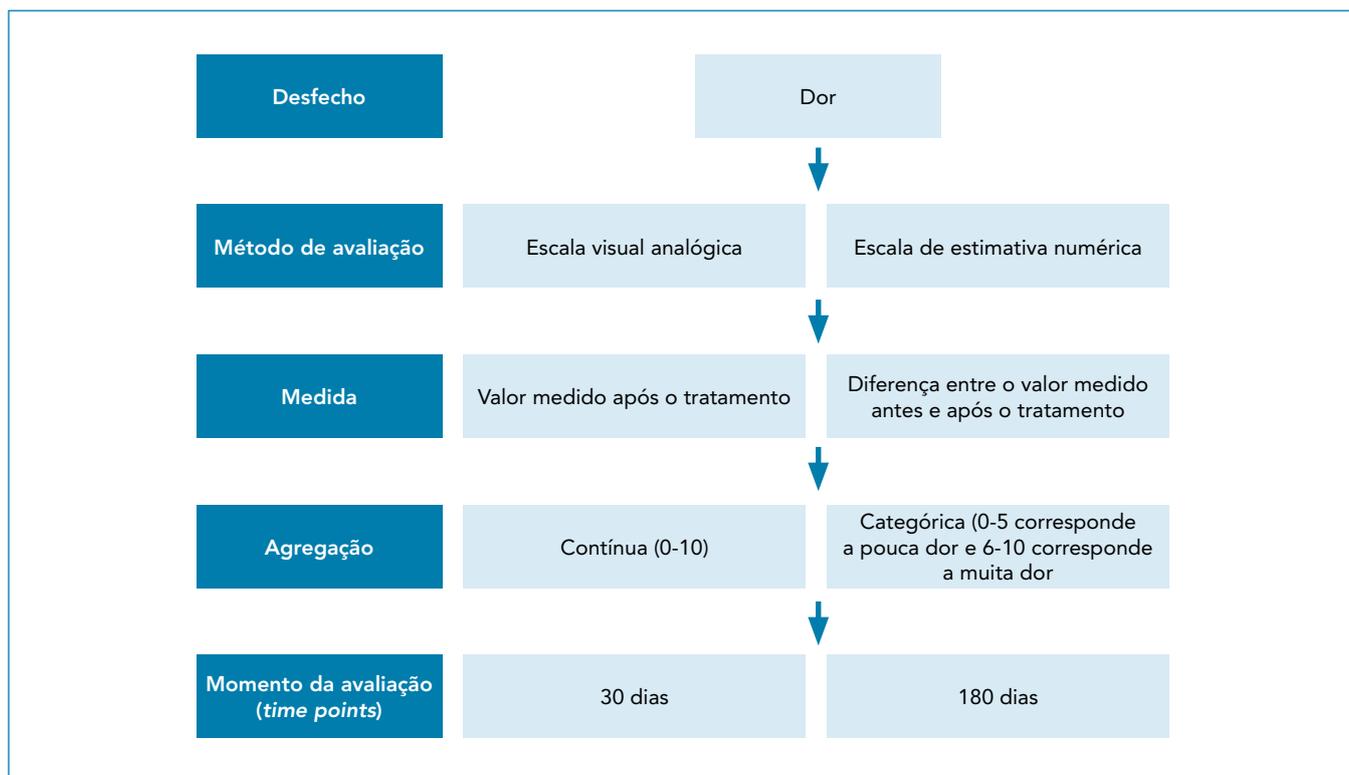


Figura 1. Desfecho dor.

O que é a base de dados COMET?

A iniciativa COMET mantém uma base de dados com projetos em andamento ou completos sobre a identificação dos principais desfechos em saúde. A base de dados pode ser acessada gratuitamente no *website* da iniciativa (<http://www.comet-initiative.org/>) e, em 27 de setembro de 2018, apresentava 1.073 estudos relacionados com a escolha dos principais desfechos em saúde.

Como desenvolver um conjunto de desfechos principais padronizados?

A iniciativa COMET também propõe uma série de recomendações para orientar estudos que identificam e avaliam desfechos principais em saúde. Durante o desenvolvimento de pesquisas para identificar os desfechos principais e padronizá-los, alguns passos são cruciais:⁵

- Definir o escopo do conjunto padronizado de desfechos;
- Justificar a necessidade de se identificar os principais desfechos para uma situação clínica;
- Confirmar se existem ou não estudos de padronização dos desfechos para essa situação clínica (realizar busca na base de dados COMET);
- Desenhar e publicar, prospectivamente, o protocolo do estudo de desenvolvimento, garantindo o envolvimento de tomadores de decisões na área e de pacientes.

O processo de decisão poderá ser realizado por uma busca sistematizada dos desfechos da área e por estratégias validadas de consenso (como por exemplo, o método Delphi).⁶

Como implementar o uso de um conjunto de desfechos principais e padronizados?

Além do processo de desenvolvimento de conjuntos de desfechos padronizados, é necessária uma estratégia para se implementar o seu uso na prática científica. A iniciativa COMET e sua base de dados têm o papel fundamental de divulgar e tornar acessível o conhecimento na área. Um outro passo importante é envolver as bases de dados de registro de ensaios clínicos, periódicos científicos e outras iniciativas como a Cochrane e o GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) no processo de recomendação de desfechos padronizados durante a avaliação da evidência e no planejamento de pesquisas científicas.⁵

DISCUSSÃO

O objetivo de um ensaio clínico é avaliar a efetividade e a segurança de intervenções em saúde. Definir os desfechos principais para cada situação clínica deve ser uma prioridade, a fim de evitar gasto de tempo e recursos desnecessários.

Usar as recomendações da iniciativa COMET e utilizar a sua base de dados é o primeiro passo para tentar garantir uma padronização dos desfechos nos ensaios clínicos.⁵

As bases de dados de registro de ensaios clínicos podem atuar diretamente no uso de desfechos principais padronizados. Plataformas de registro como ClinicalTrials.gov e a base de registros da Organização Mundial da Saúde (International Clinical Trials Register Platform, ICTRP) poderão recomendar os desfechos principais padronizados durante o momento do registro do ensaio clínico.

A implementação de desfechos principais padronizados facilitaria o processo de síntese, auxiliando autores de revisões sistemáticas a acessarem dados planejados prospectivamente, reduzindo o risco de viés relacionado à publicação e, por consequência, aumentando a confiabilidade e reduzindo a incerteza da evidência.⁵

A iniciativa COMET, suas recomendações e sua base de dados auxiliam no planejamento e desenvolvimento de pesquisas clínicas com menor risco de viés, mais transparentes, mais reprodutíveis e com resultados mais úteis, minimizando também o desperdício de recursos no processo científico.

CONCLUSÃO

A iniciativa COMET, suas recomendações e a sua base de dados possuem como objetivo principal a identificação e a disseminação de conjuntos de desfechos principais padronizados. A iniciativa é uma importante ferramenta para auxiliar pesquisadores a definir desfechos primários para ensaios clínicos randomizados, minimizando o risco de viés e otimizando o uso de recursos.

REFERÊNCIAS

1. Mayo-Wilson E, Fusco N, Li T, et al. Multiple outcomes and analyses in clinical trials create challenges for interpretation and research synthesis. *J Clin Epidemiol.* 2017;86:39-50. PMID: 28529187; doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.05.007.
2. Williamson PR, Altman DG, Blazeby JM, et al. Developing core outcome sets for clinical trials: issues to consider. *Trials.* 2012;13:132. PMID: 22867278; doi: 10.1186/1745-6215-13-132.
3. O'Connor D, Green S, Higgins JPT. Chapter 5: Defining the review question and developing criteria for including studies. In: Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* Version 5.1.0 [updated September 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em: https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_5/5_defining_the_review_question_and_developing_criteria_for.htm. Acessado em 2018 (25 out).
4. COMET Initiative. Disponível em: <http://www.comet-initiative.org>. Acessado em 2018 (25 out).
5. Williamson PR, Altman DG, Bagley H, et al. The COMET Handbook: version 1.0. *Trials.* 2017;18(Suppl 3):280. PMID: 28681707; doi: 10.1186/s13063-017-1978-4.
6. RAND Corporation. Delphi Method. Disponível em: <http://www.rand.org/topics/delphi-method.html>. Acessado em 2018 (25 mai).

Terapia com testosterona

Carmita Helena Najjar Abdo¹

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

RESUMO

Descoberta e sintetizada na Alemanha na década de 1930, a testosterona foi utilizada em vários experimentos, além da reposição no hipogonadismo clinicamente diagnosticado. Seu uso aumentou nos anos 1970, principalmente na pesquisa clínica como contraceptivo masculino. Nos anos 1990, novas formulações foram disponibilizadas, mas emergiram dúvidas sobre a segurança da reposição, ensejando mais ensaios clínicos. Nas duas últimas décadas, sociedades médicas desenvolveram diretrizes, instituindo parâmetros de tratamento (níveis hormonais, resultados sintomáticos, monitoramento da segurança) e regulamentando a prescrição de testosterona. Recente publicação apresentou e discutiu as abordagens referentes à terapia com testosterona para homens, conforme atuais condutas adotadas por médicos dos Estados Unidos e da Europa. Na Europa, a motivação para a prescrição de testosterona está embasada no argumento de que a terapia de reposição beneficia o paciente, o que é apoiado por diretrizes. Nos Estados Unidos, o cenário varia: num extremo, reposição de testosterona sem testes prévios nem monitoramento terapêutico e pouca supervisão; no outro, testes laboratoriais extensivos e prescrição limitada. Duas diretrizes (da American Urological Association e da Endocrine Society) orientam sobre o uso adequado, mas não há controle formal. Apesar das diferenças entre o cenário europeu e o norte-americano, há semelhanças importantes: recomendações de diretrizes para que apenas homens com testosterona baixa e sinais/sintomas associados sejam candidatos ao tratamento, comprovação de eficácia clínica e segurança das terapias para serem aprovadas, práticas baseadas em evidências e opiniões de especialistas, melhora da qualidade de vida e longevidade, por meio de modelos financeiramente viáveis.

PALAVRAS-CHAVE: Hipogonadismo, saúde do homem, testosterona, tratamento farmacológico, Europa (Continente), Estados Unidos

INTRODUÇÃO

Descoberta e sintetizada na Alemanha na década de 1930, a testosterona serviu a várias finalidades experimentais, além da reposição no hipogonadismo clinicamente diagnosticado (pois os testes de testosterona não estavam ainda disponíveis de rotina nem eram precisos). Entre essas finalidades, estavam o aumento do desempenho militar e o controle de sintomas específicos, como a angina do peito. Nas décadas subsequentes, foi prescrita principalmente pelos endocrinologistas como terapia de reposição e substituição.¹

Seu uso se expandiu na década de 1970, quando passou a ser cada vez mais aplicada à pesquisa clínica como contraceptivo masculino, dadas as suas propriedades de supressão da espermatogênese.²

Na década de 1990, novas formulações de testosterona (adesivos transdérmicos, géis e injeções de ação prolongada) tornaram-se disponíveis. Simultaneamente, dúvidas sobre a segurança da reposição surgiram, especialmente em relação à saúde da próstata e do coração,³ ensejando ensaios clínicos, por vezes não bem desenhados e incapazes de fornecer respostas definitivas.

¹Psiquiatra, livre-docente e professora associada do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Coordenadora do Programa de Estudos em Sexualidade (ProSex) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas 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). Coordenadora do Programa de Estudos em Sexualidade (ProSex) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Endereço para correspondência:

Carmita Helena Najjar Abdo

Rua Gil Eanes, 492 — São Paulo (SP) — CEP 04601-041

Tel. (11) 5092-5345 — E-mail: carmita.abdo@uol.com.br

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

Entrada: 10 de janeiro de 2018. Última modificação: 11 de janeiro de 2018. Aceite: 11 de fevereiro de 2019.

Além das indicações tradicionais, a testosterona passou a ser prescrita para o antienvhecimento e para pacientes sem diagnóstico firmado ou sem avaliação regular dos níveis de esteroides sexuais, e sem parâmetros de segurança. Os próprios pacientes cobriam os custos dessas formulações. Tais ocorrências contribuíram para a preocupação sobre o uso da testosterona em geral.¹

Em recente publicação,¹ foram apresentadas e discutidas as abordagens referentes à terapia com testosterona para homens, conforme condutas adotadas na atualidade por médicos norte-americanos e europeus. O texto, conciso e elucidativo, foi redigido por Landon Trost, do Departamento de Urologia da Mayo Clinic (Estados Unidos) e por Michael Zitzmann, do Departamento de Clínica e Cirurgia do Centro de Medicina Reprodutiva e Andrologia da Universidade de Munster (Alemanha), a convite do Journal of Sexual Medicine.¹ Aqui apresentamos e comentamos os pontos mais relevantes dessa publicação, oferecendo, assim, oportunidade de uma reciclagem crítica para alguns e de aquisição de conhecimentos para outros.

TENDÊNCIAS EUROPEIA E NORTE-AMERICANA

Nas duas últimas décadas, sociedades médicas começaram a desenvolver diretrizes, tornando a administração de testosterona melhor regulamentada. Parâmetros para o tratamento (níveis hormonais, resultados sintomáticos, monitoramento da segurança) foram, assim, instituídos.¹

Apesar de farta literatura sobre o assunto, o entendimento entre os profissionais sobre o papel, os riscos e os benefícios da terapia com testosterona é bastante limitado e a aplicação rotineira de testes padronizados ocorre na minoria de casos.⁴ Embora exista consenso entre diferentes especialidades sobre vários aspectos da prescrição da testosterona,² a tradução das melhores condutas para a prática clínica ainda é falha.¹

A partir da década de 2000, a investigação da “deficiência” e da reposição de testosterona resultou em aumento significativo nas prescrições norte-americanas, o que contrasta com mudanças relativamente pequenas nos padrões observados na Europa⁵ (aumento de ~ 90% *versus* 300% nos Estados Unidos⁴). Na década seguinte, no entanto, a prescrição de testosterona passou por uma “correção”, quando opiniões sobre seus benefícios se tornaram mais divulgadas, incluindo o posicionamento da Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos.^{6,7}

Desta feita, o atual cenário de prescrição nos Estados Unidos é muito variável: num extremo, reposição de testosterona sem testes prévios, sem monitoramento terapêutico e com pouca supervisão; no outro, testes laboratoriais

extensivos são requisitados, bem como encaminhamento limitado para dosagem/prescrição. Os autores comentam que os pacientes “escolhem” o médico que melhor atende aos seus desejos.¹

Descoberta há quase 100 anos, portanto, a testosterona continua gerando controvérsias,¹ enfatizam os autores. Na sequência, é apresentado um resumo das semelhanças e diferenças entre as práticas de prescrição de testosterona na Europa e nos Estados Unidos (**Tabela 1**).

RAZÕES PARA PRESCRIÇÃO

Como os estudos revelaram benefícios potenciais da testosterona para além da área da medicina sexual (por exemplo, saúde metabólica e óssea), mais médicos europeus se dispuseram a prescrever esse hormônio. Esse conhecimento e a variedade de formulações (adesivos, géis, injeções de ação prolongada, doses orais) incrementaram as pesquisas e as prescrições. Pacientes se tornaram cada vez mais conscientes (por meio de publicações leigas), disseminaram-se simpósios patrocinados em congressos científicos e ensaios clínicos conduzidos pela indústria.¹ Na Europa, a motivação atual subjacente para os médicos prescreverem testosterona está fortemente baseada na ideia de que uma terapia de reposição beneficia o paciente, o que é apoiado por diretrizes da Associação Europeia de Urologia.^{8,9}

Diversos fatores também contribuíram para o aumento das prescrições nos Estados Unidos.^{4,11} A FDA facilitou regulamentações sobre o *marketing* farmacêutico direto ao consumidor;¹² a testosterona, como investimento de baixo risco para as empresas, não exigia o caro processo de aprovação regulatória, podendo ser facilmente sintetizada, além de não estar sob patente; baixos índices de testosterona foram detectados em um grande segmento da população, levando à terapia com testosterona para múltiplas indicações, inclusive “baixa energia” e “dificuldade de concentração”; o perfil de poucos efeitos adversos contribuiu, assim, como a ideia de uso de um hormônio fisiológico “natural”; e a promessa de restaurar ao corpo os níveis normais (juvenis).^{4,11}

Esses, entre outros fatores, respondem pelo crescimento do número de clínicas para a “saúde do homem” e pela multiplicação de profissionais treinados para essa área da medicina. Do ponto de vista acadêmico, também houve incentivos em favor da reposição de testosterona: financiamento para estudos, palestras, publicações, apoio da indústria às reuniões científicas, garantindo que a testosterona se tornasse tema comum e recorrente em discussões acadêmicas relacionadas à saúde do homem. De maneira semelhante ao que ocorreu na Europa, novas diretrizes norte-americanas surgiram, seguindo a tendência crescente de utilização desse hormônio.¹

AMBIENTE REGULATÓRIO ATUAL

Na Europa, a terapia de reposição de testosterona é reembolsada por seguros ou é oferecida gratuitamente aos pacientes, com coberturas diferenciadas variando conforme o seguro, o produto e o país específico. Alguns países (por exemplo, Alemanha) fornecem cobertura para todas as formulações de testosterona, enquanto outros (por exemplo, França e Bélgica) reembolsam terapias específicas, como injeções intramusculares de curta duração.¹ Formulações mais modernas (géis, injeções intramusculares de ação prolongada) estão disponíveis nesses países, mas devem ser pagas pelos pacientes.¹

A Agência Europeia de Medicamentos (European Medicines Agency, EMA) apoia o uso de testosterona para

terapias de reposição em todos os tipos de hipogonadismo, uma vez que o diagnóstico tenha sido feito com base em diretrizes. Além disso, avaliações contínuas dos níveis de testosterona e a presença de sintomas são necessárias para a cobertura contínua. A EMA não considera que existam evidências claras de que a terapia de reposição de testosterona aumente o risco de câncer de próstata ou a taxa de eventos cardiovasculares, desde que as diretrizes sejam seguidas.¹³

A ação regulatória sobre a testosterona nos Estados Unidos está em reformulação. Segundo regulamentação recente da FDA (março de 2015), a testosterona só está aprovada para uso em população masculina específica, com causas genéticas, infecciosas, traumáticas ou similares de insuficiência de testosterona.¹⁴ Estas indicações compõem uma pequena

Tabela 1. Comparação das práticas de prescrição de testosterona entre Europa e Estados Unidos (adaptado de Trost e Zitzmann, 2018)¹

Opiniões gerais	Europa	Estados Unidos
Sobre testosterona	Divididas: clínicos pró-testosterona e reação contra suplementação de testosterona sem diagnóstico e supervisão apropriados	Similares às da Europa
Sobre tratar homens com hipogonadismo "clássico"*	Quase universalmente apoiado	Quase universalmente apoiado
Sobre o tratamento de homens com declínio de testosterona/hipogonadismo "funcional" associado à idade (por exemplo, deficiência de testosterona secundária à obesidade)	Apoio para terapia associada à idade e combinada com manejo de comorbidades no hipogonadismo funcional	Diretrizes apoiam Food and Drug Administration (FDA) sugere <i>off-label</i>
Diretrizes e políticas	Europa	Estados Unidos
Diretrizes específicas por região	European Association of Urology (EAU): Guidelines on Male Hypogonadism (2012; atualização em 2018) ⁸ Recomendações de International Society of Andrology (ISA), International Society for the Study of Aging Male (ISSAM), EAU, European Academy of Andrology (EAA) e American Society of Andrology (ASA): Investigation, Treatment and Monitoring of Late-onset Hypogonadism in Males ⁹	American Urological Association (AUA): Evaluation and Management of Testosterone Deficiency: AUA Guideline ¹⁰
Regulamentos de fabricação	Farmácias que vendem formulações de testosterona são reguladas por instituições nacionais ou regionais e só podem vender o produto quando este for prescrito	FDA regula venda/distribuição de produtos comerciais; farmácias estatais regulam formulações compostas
Cobertura do seguro	Europa	Estados Unidos
Cobertura para testosterona	Varia por país, indivíduo e terapia; os custos do paciente podem variar do mínimo até o equivalente a US\$ 200/mês	Varia por região, indivíduo e terapia; os custos do paciente podem variar do mínimo até US\$ 300-400/mês
Cobertura para consultas	Quase todos os planos de seguro	Quase todos os planos de seguro
Mercado	Europa	Estados Unidos
Mercado da testosterona	Mercado "antienvhecimento"	Similar ao da Europa
Publicidade	Proibida publicidade de produtos farmacêuticos que exigem prescrição	Permitida publicidade direta ao consumidor
Taxa de prescrições	Reino Unido: aumento de 90% de 2001 a 2010 ⁵	Aumento de 359% de 2001 a 2011** ⁴

*Hipogonadismo clássico aqui definido como testosterona baixa em quadro de hipogonadismo hipogonadotrófico ou hipogonadismo hipergonadotrófico, particularmente em homens jovens; exclui homens com baixos níveis de testosterona ou aqueles com declínio de testosterona associados à idade.

**Indica taxa de uso de testosterona em homens ≥ 40 anos.

porcentagem da coorte de homens que atualmente recebem testosterona: apesar deste esclarecimento, a sua utilização como terapia *off-label* é permitida e é, portanto, predominantemente regulada pela cobertura de seguro.¹ A fabricação e a distribuição de testosterona também são reguladas de forma variável: jurisdição federal ou estadual exercem controle de qualidade maior ou menor, respectivamente.^{15,16}

Da mesma forma, embora a FDA continue sendo a principal agência reguladora da testosterona comercialmente disponível nos Estados Unidos, padrões na administração mudaram drasticamente, e a modalidade de terapia é geralmente definida com base naquela preferida pelo plano de seguro do paciente. Os padrões de prática médica frequentemente são rígidos em relação aos requisitos de cobertura. Por exemplo, a frequência de administração de injeções de ação prolongada de testosterona é restrita a uma vez a cada 10 semanas, apesar de isso resultar em faixas subterapêuticas em uma porcentagem de indivíduos que necessitariam de administração mais frequente.¹

Atualmente, não há medidas de fiscalização de controle de qualidade além daquelas exigidas pelas seguradoras. É possível prescrever qualquer terapia em qualquer dose, optando-se por obter ou não testes de acompanhamento. Há diretrizes para orientar sobre o uso adequado de testosterona, incluindo duas recém-publicadas: da American Urological Association¹⁰ e da Endocrine Society.¹⁷ No entanto, não há

controles formais. É provável que a integração de melhores condutas à prática clínica será positivamente impactada pela introdução de medidas de controle de qualidade obrigatórias que são, em última análise, vinculadas ao reembolso e baseadas em diretrizes clínicas.¹

CONCLUSÃO

Apesar das diferenças entre o cenário europeu e o norte-americano, também há semelhanças importantes: recomendações de diretrizes para que apenas homens com testosterona baixa e sinais/sintomas associados sejam candidatos ao tratamento. Órgãos reguladores enfatizam a necessidade de comprovação de eficácia clínica e segurança das terapias para serem aprovadas, enquanto painéis de diretrizes apresentam as melhores práticas baseadas em evidências e opiniões de especialistas. Os fabricantes valorizam terapias que melhorem a qualidade de vida e a longevidade, por meio de modelos financeiramente viáveis.

Todos esses elementos trazem aos profissionais uma tarefa desafiadora, alertam os autores: transitar num espaço cada vez mais complexo, onde interesses conflitantes frequentemente se cruzam. Conseqüentemente, ainda há divergências referentes à prática clínica, aos interesses em pesquisa, às políticas públicas e de opiniões. Como é comum à medicina, as contradições podem ajudar o processo de descoberta, conduzindo a um consenso satisfatório.

REFERÊNCIAS

1. Trost L, Zitzmann M. Testosterone therapy: do American and European clinicians have different approaches? *J Sex Med.* 2018;15(10):1373-7. PMID: 30174267; doi: 10.1016/j.jsxm.2018.07.010.
2. Morgentaler A, Traish A. The History of testosterone and the evolution of its therapeutic potential. *Sex Med Rev.* 2018. pii: S2050-0521(18)30040-4. PMID: 29661690; doi: 10.1016/j.sxmr.2018.03.002.
3. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, et al. Adverse events associated with testosterone administration. *New Engl J Med.* 2010;363(2):109-22. PMID: 20592293; doi: 10.1056/NEJMoa1000485.
4. Baillargeon J, Urban RJ, Ottenbacher KJ, Pierson KS, Goodwin JS. Trends in androgen prescribing in the United States, 2001 to 2011. *JAMA Intern Med.* 2013;173(15):1465-6. PMID: 23939517; doi: 10.1001/jamainternmed.2013.6895.
5. Gan EH, Pattman S, H S Pearce S, Quinton R. A UK epidemic of testosterone prescribing, 2001-2010. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;79(4):564-70. PMID: 23480258; doi: 10.1111/cen.12178.
6. U.S. Food and Drug Administration. Draft guidance on testosterone. Disponível em: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM347050.pdf>. Acessado em 2018 (18 dez).
7. Grossmann M, Anawalt BD, Wu FC. Clinical practice patterns in the assessment and management of low testosterone in men: an international survey of endocrinologists. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;82(2):234-41. PMID: 25154540; doi: 10.1111/cen.12594.
8. Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, et al. Guidelines on male hypogonadism. Disponível em: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/Male-Hypogonadism-2017-pocket-1.pdf>. Acessado 2018 (18 dez).
9. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. *Eur J Endocrinol.* 2008;159(5):507-14. PMID: 18955511; doi: 10.1530/EJE-08-0601.
10. Mulhall JP, Trost LW, Brannigan RE, et al. Evaluation and management of testosterone deficiency: AUA guideline. *J Urol.* 2018;200(2):423-32. PMID: 29601923; doi: 10.1016/j.juro.2018.03.115.
11. Anaissie J, DeLay KJ, Wang W, Hatzichristodoulou G, Hellstrom WJ. Testosterone deficiency in adults and corresponding treatment patterns across the globe. *Transl Androl Urol.* 2017;6(2):183-91. PMID: 28540225; doi: 10.21037/tau.2016.11.16

12. Ventola CL. Direct-to-consumer pharmaceutical advertising: therapeutic or toxic? *P T*. 2011;36(10):669-84. PMID: 22346300.
13. European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Testosterone containing medicinal products. Procedure number: EMEA/H/A-31/1396. 09 October 2014. Disponível em https://www.ema.europa.eu/documents/referral/testosterone-article-31-referral-prac-assessment-report_en.pdf. Acessado em 2018 (18 dez).
14. Desroches B, Kohn TP, Welliver C, Pastuszak AW. Testosterone therapy in the new era of Food and Drug Administration oversight. *Transl Androl Urol*. 2016;5(2):207-12. PMID: 27141448; doi: 10.21037/tau.2016.03.13.
15. U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Report: Limited FDA Survey of Compounded Drug Products. Washington, DC: U.S. Food and Drug Administration; 2003. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/pharmacycompounding/ucm155725.htm>. Acessado em 2018 (11 jan).
16. U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Consumer Update: The Special Risks of Pharmacy Compounding. Washington, DC: U.S. Food and Drug Administration; 2007. Disponível em: https://www.pharmwatch.org/reports/compounding_risks.pdf. Acessado em 2018 (11 jan).
17. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocr Metab*. 2018;103(5):1715-44. PMID: 29562364; doi: 10.1210/jc.2018-00229.

Todo passo conta! Novas recomendações para atividade física e saúde

Victor Keihan Rodrigues Matsudo^I, Diana Carolina Gonzalez Beltran^{II}, José da Silva Guedes^{III}

Centro de Estudos do Laboratório de Aptidão Física de São Caetano do Sul (CELAFISCS)

RESUMO

A prescrição de atividade física para a saúde passou por diversas fases, desde uma ênfase inicial muito acentuada à intensidade, que foi progressivamente sendo suavizada em função das novas evidências, que foram confirmando benefícios imensos de atividades moderadas, e mais recentemente com atividades leves, reforçando a recomendação de pelo menos 150 minutos de atividade física por semana de intensidade moderada-vigorosa, sentar menos e a grande novidade de que todo passo conta!

PALAVRAS-CHAVE: Aptidão física, estilo de vida sedentário, saúde, estilo de vida saudável, exercício

Quando, ao realizar exercícios, aparecem aquelas dores pelos músculos, quem já não ouviu falar que aquilo faz parte do treinamento. Infelizmente muitos profissionais ainda explicam que essa manifestação demonstraria que o organismo estaria manifestando o efeito positivo do exercício, baseados no mote: “*no pain, no gain*” — ao que acrescentamos: “*no brain*”.¹

Desde que o pioneiro estudo britânico² observou que os motoristas de ônibus de Londres tinham maior prevalência

de problemas cardíacos que os cobradores, que se moviam muito mais no trabalho, pois ainda tinham que subir e descer aquela escadinha dos simpáticos ônibus londrinos, nascia a epidemiologia da atividade física. Essa área de pesquisa tenta mostrar a relação entre a atividade física e a saúde e, mais recentemente, entre a inatividade física e a enfermidade.

Com a intenção de traduzir os achados científicos e mensagens práticas à população, começaram a aparecer

^ILivre-docente da Universidade Gama Filho. Diretor Científico do Centro de Estudos do Laboratório de Aptidão Física de São Caetano do Sul.

^{II}Fisioterapeuta. Pesquisador do Centro de Estudos do Laboratório de Aptidão Física de São Caetano do Sul.

^{III}Professor titular do Departamento de Saúde Complementar da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Pesquisador do Centro de Estudos do Laboratório de Aptidão Física de São Caetano do Sul.

Agradecimentos: os autores agradecem a colaboração dos profissionais Luís Carlos de Oliveira, João Pedro Silva Junior, Rafael Benito e Maurício Santos, que ajudaram na elaboração e crítica deste texto.

Editor responsável por esta seção:

Victor Keihan Rodrigues Matsudo. Livre-docente da Universidade Gama Filho. Diretor Científico do Centro de Estudos do Laboratório de Aptidão Física de São Caetano do Sul.

Endereço para correspondência:

Victor Keihan Rodrigues Matsudo

R. Heloísa Pamplona, 269, sala 31 — Bairro Fundação — São Caetano do Sul (SP) — CEP 09520-320

Tel. (11) 4229-8980/4229-9643 — e-mail: matsudo.celafiscs@gmail.com

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

Entrada: 23 de janeiro 2019. Última modificação: 12 de fevereiro de 2019. Aceite: 13 de fevereiro de 2019.

diversas recomendações propostas por instituições com sólida reputação. A American Heart Association (AHA) editou dois importantes manuais, um dirigido para adultos saudáveis³ e outro para pessoas sob risco de desenvolverem cardiopatias.⁴ O American College of Sports Medicine (ACSM), em 1975, lançou seu primeiro guia para a avaliação e prescrição de exercício⁵ e, em 1978, publicou a Declaração sobre a quantidade e qualidade de exercício recomendados para a manutenção e desenvolvimento da aptidão física de adultos.⁶ Como nessas primeiras edições,^{4,7} as propostas eram voltadas para a promoção da aptidão física, a intensidade do exercício era bem alta, 60%-90% da frequência cardíaca (FC) máxima em 1975,⁵ e 50%-85% em 1986.⁷ Essas prescrições tinham como objetivo a melhora da aptidão física e do desempenho, em especial do consumo de oxigênio, sendo isso alcançado mais facilmente com o aumento da intensidade do exercício. No entanto, com a progressiva evidência de que, para se alcançar ganhos para a saúde, a atividade física moderada teria um papel fundamental, a intensidade proposta foi declinando, passando a ser de 40%-85% da FC.⁸

Em verdade, nas décadas de 80 e 90, houve uma mudança no enfoque das recomendações decorrente de que:

- a. os resultados de grandes estudos epidemiológicos mostraram o benefício da atividade física moderadamente vigorosa no dia a dia;
- b. a quantidade e qualidade do exercício necessárias para se alcançar benefícios à saúde diferiam dos recomendados para melhoras na aptidão física (“*fitness*”);
- c. maior atenção à abordagem de “saúde pública”;
- d. reconhecimento de que o volume (frequência e intensidade) e não a intensidade garantiria maior segurança e possibilidade de aceitação.

Isso redundou na impactante recomendação de atividade física (e não de aptidão física) para a saúde publicada em 1995 por Pate e uma comissão de notáveis,⁹ em nome do ACSM e do Center for Diseases Control and Prevention (CDC), que preconizava que todos as pessoas a partir dos 18 anos deveriam realizar pelo menos 30 minutos de atividade física por dia, de intensidade moderada, de forma contínua ou acumulada. A novidade não era somente o tempo, mas principalmente dois conceitos que ajudaram em muito a aumentar o número de adeptos: a intensidade moderada, altamente atraente às mulheres, e a forma acumulada, antídoto àqueles que atribuíam o seu sedentarismo à falta de tempo. Em nosso meio, em uma parceria entre o Centro de Estudos do Laboratório de Aptidão Física de São Caetano do Sul, a Secretaria de Estado da Saúde e instituições parceiras dos diversos segmentos da sociedade

civil, inclusive a Associação Paulista de Medicina, foi lançado em 1996 o Agita São Paulo, programa que realçava essa recomendação e que alcançou grande impacto, sendo reconhecido pela Organização Mundial de Saúde, dando origem ao Agita Mundo Network e da Rede de Atividade Física das Américas.¹⁰

Em 2007, uma primeira revisão da literatura publicada desde 1995 concluiu que, sob o ponto de vista epidemiológico, os benefícios da atividade física para a saúde poderiam ser alcançados quando a pessoa realizasse 150 minutos de atividade moderadamente vigorosa ao longo da semana, da forma que lograsse realizar.¹¹ Já em 2009, um trabalho de Peter Kartzmarzyk¹² baseado em uma amostra de 7.278 homens e 9.735 mulheres acompanhados por 14 anos, indicava que a sobrevivência de pessoas que passavam a maior parte do tempo sentadas era significativamente menor que aquelas que passavam pouco tempo sentadas, indicando assim que atividade física e sedentarismo são fenômenos independentes no impacto da morbimortalidade das pessoas. O Agita São Paulo decodificou essas evidências, sugerindo que, para cada 30 minutos sentada, a pessoa deveria ficar 5 minutos em pé; ou para cada 60 minutos sentado, deveria ficar 10 minutos em pé.

Até há 10 anos não se dava a menor atenção aos efeitos que a atividade física leve ou minimamente intensa teria sobre a saúde. Ao contrário, não foram raras as ocasiões em que se desmerecia esse tipo de ação. No entanto, nesta última década, diversos artigos passaram a identificar um potencial benefício dessa atividade para a saúde.

Em estudo surpreendente,¹³ foi observado, em 10 pessoas magras e 10 obesos sedentários, em que a postura e os movimentos foram avaliados a cada meio segundo por 10 dias, que os magros ficavam um tempo bem maior em pé ou deambulando (528 minutos por dia); que as pessoas gordas (373 minutos por dia), que por sua vez passavam muito maior tempo sentadas (571 minutos por dia) que as magras (407 minutos por dia). Ou seja, os obesos passavam sentados duas horas a mais por dia. Se eles adotassem o comportamento do grupo magro (ficando em pé e deambulando) poderiam ter um gasto extra de 350 kcal por dia.

Em outro estudo, um grupo de 21 voluntários de 18 anos de idade foi submetido a três situações: passar o dia sem qualquer exercício; realizar uma hora de exercícios em academia; e não realizar exercício em academia, mas ficar boa parte do dia envolvidos em atividades de mínima intensidade. Os resultados revelaram que somente o grupo envolvido em atividades físicas leves apresentou diminuição significativa dos valores de insulina plasmática e proteína C reativa.¹⁴ Os autores ainda concluíram que uma hora diária de exercício físico não pode compensar os efeitos negativos da inatividade

sobre os níveis de insulina e lipídeos plasmáticos se o resto do dia é gasto sentado.

Esses achados já nos animaram a preconizar que a atividade física poderia ser realizada a qualquer momento do dia. Mas essa proposta somente recentemente recebeu uma maior sustentação com as novas guias de atividade física para a saúde de norte-americanos.¹⁵ Em recente análise de 4.840 adultos acima de 40 anos, acompanhados por 6,6 anos, durante os quais 700 mortes aconteceram, foi observado que a mortalidade por todas as causas foi muito similar entre aqueles que alcançavam a recomendação semanal de atividade física, quer realizassem em sessões de 30, 10 ou até 5 minutos.¹⁶

Outro importante recente estudo¹⁷ envolveu 7.735 homens recrutados em 1978-1980, dos quais 3.137 foram reavaliados em 2010-2012. A medida da atividade física foi realizada de forma objetiva com o uso de acelerômetros (Actigraph – GT3x), em que < 100 *counts* correspondiam ao nível sedentário, de 100-1.040 *counts*, à atividade leve (LIPA) e acima de > 1.040 *counts*, à atividade moderadamente vigorosa. Em primeiro lugar, os resultados revelaram que o risco de morte era o mesmo em atividades físicas leves ou moderadas em relação ao grupo sedentário, tanto em atividades com mais de 10 minutos de duração como em atividades de 1 a 9 minutos. Em segundo lugar, os dados mostraram que a adição de 30 minutos no tempo sentado ao dia implicaria em um aumento de 17% na mortalidade por todas as causas; a adição de 10 minutos de atividade física moderada ao dia implicava em uma diminuição de 10% na mortalidade por todas as causas; já o aumento em 1.000 passos por dia de atividade levaria a uma diminuição de 15% da mortalidade; enquanto que um incremento em 30 minutos de atividade física leve por dia levaria a um decréscimo de 17% na mortalidade por todas as causas.¹⁷

Baseados em uma profunda revisão dos artigos publicados na última década, o comitê de orientação das Guias Americanas para Atividade Física de 2018¹⁵ concluiu que:

- a. Exercícios ou episódios de atividade física moderada a vigorosa de qualquer duração podem ser incluídos no volume total acumulado diário de atividade física;
- b. Para indivíduos que realizam pouca ou nenhuma atividade física de moderada a vigorosa, a substituição do comportamento sedentário por atividade física de intensidade leve reduz o risco de mortalidade por todas as causas, a incidência e mortalidade por doenças cardiovasculares e a incidência de diabetes tipo 2;
- c. Indivíduos que realizam pouca ou nenhuma atividade física moderada a vigorosa, não importa quanto tempo passem em comportamento sedentário, podem reduzir seus riscos à saúde adicionando gradualmente alguma ou mais atividade física de intensidade moderada;

- d. Para indivíduos cujo nível de atividade física moderada a vigorosa esteja abaixo da faixa atual de 150 a 300 minutos, até mesmo pequenos aumentos na atividade física de intensidade moderada proporcionam benefícios à saúde. Não há um limite mínimo que deva ser excedido antes que os benefícios comecem a ocorrer;
- e. Para os indivíduos cuja atividade física esteja abaixo da meta atual de saúde pública, maiores benefícios podem ser alcançados pela redução do comportamento sedentário, aumento da atividade física de intensidade moderada ou combinações de ambos;
- f. Para indivíduos que não alcançam a recomendação, reduções substanciais de risco serão possíveis com aumentos relativamente pequenos na atividade física de intensidade moderada;
- g. Indivíduos que já estão dentro da faixa alvo da atividade física podem obter mais benefícios realizando mais atividades físicas moderadas a vigorosas.

As novas diretrizes de atividade física para norte-americanos foram publicadas em novembro de 2018 no JAMA,¹⁸ e outras recomendações compõem a lista de sugestões como:

- a. Àqueles que gostam de fazer atividade física vigorosa, a recomendação é de pelo menos 75 minutos por semana;
- b. Exercícios de força são recomendados para grandes grupos musculares pelo menos 2-3 vezes por semana;
- c. Exercícios de flexibilidade e de equilíbrio também devem compor a recomendação total, sendo estes últimos ainda mais importantes entre os idosos;
- d. Pela primeira vez, o guia enfoca o grupo de pré-escolares (3-5 anos de idade), cuja recomendação é manterem-se ativos ao longo do dia; sendo que os adultos devem incentivá-los a brincar ativamente, participando em diversos tipos de jogos;
- e. Para crianças e jovens de 7 a 17 anos de idade, a sugestão é de que realizem pelo menos 60 minutos diários de atividade física moderadamente vigorosa;
- f. Para o fortalecimento ósseo, são sugeridas atividades como realizar pequenos saltos;
- g. Para obesos, são recomendados pelo menos 60 minutos de atividade moderadamente vigorosa por dia;
- h. Mulheres grávidas devem também alcançar os 150 minutos de atividade física que devem ser distribuídos ao longo da semana.

Em síntese, as novas diretrizes enfatizam a recomendação de nos mover mais, sentarmos menos e lembrarmos que **todo passo conta!** Aliás, esse é o mote da nova campanha do programa Agita São Paulo, sendo que maiores informações podem ser obtidas no site www.portalagita.org.br.

REFERÊNCIAS

1. Matsudo VKR. No Pain, No Gain, No Brain. *Diagn Tratamento*. 2005;10(4):226-30.
2. Morris JN, Heady JA, Raffle PAB, Roberts CG, Parks JW. Coronary heart-disease and physical activity of work. *Lancet*. 1953;262(6796):1111-20. doi: 10.1016/S0140-6736(53)91495-0.
3. American Heart Association. Committee on Exercise. Exercise testing and training of apparently healthy individuals: a handbook for physicians. Michigan (EUA): American Heart Association; 1972.
4. American Heart Association, The Committee on Exercise. Exercise testing and training of individuals with heart disease or at high risk for its development: a handbook for physicians / Committee on Exercise. Dallas, Tex.: American Heart Association; 1975.
5. ACSM. Guidelines for Graded Exercise Testing and Exercise Prescription. 1st edition. Philadelphia: Lea & Febiger; 1975. ISBN-10: 0812105249; ISBN-13: 978-0812105247.
6. American College of Sports Medicine position statement on the recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining fitness in healthy adults. *Med Sci Sports*. 1978;10(3):vii-x. PMID: 723501.
7. Fletcher GF. Guidelines for exercise testing and prescription, 3rd edition edited by the American College of Sports Medicine Lea & Febiger, Philadelphia, Clinical Cardiology. 1986;9(7):305-60. doi: 10.1002/clc.4960090712.
8. 1995 Annual Meeting of the American College of Sports Medicine. *The Physician and Sportsmedicine*. 1995;23(5):15-7. doi: 10.1080/00913847.1995.11947783.
9. Pate RR, Pratt M, Blair SN, et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA*. 1995;273(5):402-7. PMID: 7823386.
10. Matsudo VKR, Lambert EV. Bright spots, physical activity intervention that works: Agita Mundo global network. *Br J Sports Med*. 2017;51(19):1382-3. PMID: 28663216; doi:10.1136/bjsports-2016-097291.
11. Haskell WL1, Lee IM, Pate RR, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*. 2007;116(9):1081-93. PMID: 17671237; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.185649.
12. Katzmarzyk PT, Church TS, Craig CL, Bouchard C. Sitting time and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer. *Med Sci Sports Exerc*. 2009;41(5):998-1005. PMID: 19346988; doi: 10.1249/MSS.0b013e3181930355.
13. Levine JA, Lanninghan-Foster LM, McCrady SK, et al. Interindividual variation in posture allocation: possible role in human obesity. *Science*. 2005;307(5709):584-6. PMID: 15681386; doi: 10.1126/science.1106561.
14. Duvivier BM, Schaper NC, Bremers MA, et al. Minimal intensity physical activity (standing and walking) of longer duration improves insulin action and plasma lipids more than shorter periods of moderate to vigorous exercise (cycling) in sedentary subjects when energy expenditure is comparable. *PLoS One*. 2013;8(2):e55542. PMID: 23418444; doi: 10.1371/journal.pone.0055542.
15. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee Scientific Report. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services; 2018. Disponível em: https://health.gov/paguidelines/second-edition/report/pdf/PAG_Advisory_Committee_Report.pdf. Acessado em 2019 (24 jan).
16. Saint-Maurice PF, Troiano RP, Matthews CE, Kraus WE. Moderate-to-Vigorous Physical Activity and All-Cause Mortality: Do Bouts Matter? *J Am Heart Assoc*. 2018;7 (6). pii:e007678. PMID: 29567764; doi: 10.1161/JAHA.117.007678.
17. Jefferis BJ, Parsons TJ, Sartini C, et al. Objectively measured physical activity, sedentary behaviour and all-cause mortality in older men: does volume of activity matter more than pattern of accumulation? *Br J Sports Med*. 2018. pii: bjsports-2017-098733.. PMID: 29440040; doi:10.1136/bjsports-2017-098733.
18. Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, et al. The Physical Activity Guidelines for Americans. *JAMA*. 2018;320(19):2020-8. PMID: 30418471; doi: 10.1001/jama.2018.14854.

O que as revisões sistemáticas Cochrane dizem sobre o uso das 10 novas práticas de medicina integrativa incorporadas ao Sistema Único de Saúde

Rachel Riera^I, Rafael Leite Pacheco^{II}, Nicole Dittrich Hosni^{III}, Vinícius Lopes Braga^{III}, Luana Pompeu dos Santos Rocha^{III}, Daniel Damasceno Bernardo^{III}, Luísa Avelar Fernandes de Andrade^{III}, Jessica Chiu Hsu^{III}, Luciana Di Giovanni Marques da Silva^{III}, Rodrigo Cesar de Sá Suetsugu^{III}, Lucas Riguete Pereira de Lima^{III}, Vicente Penido da Silveira^{III}, Barbara Caon Kruglensky^{III}, Letícia de Freitas Leonel^{III}, Edivando de Moura Barros^{III}, Anderson Adriano Leal Freitas da Costa^{III}, Miguel Lins Quintella^{III}, Carolina de Oliveira Cruz^{IV}, Ana Luiza Cabrera Martimbianco^V, Daniela Vianna Pachito^{VI}, Vania Mozetic^{VII}, Tatiana de Bruyn Ferraz Teixeira^{VIII}, Maria Regina Torloni^{IX}, Álvaro Nagib Atallah^X

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

RESUMO

Contexto: O Ministério da Saúde do Brasil anunciou, em março de 2018, uma expansão das políticas para práticas integrativas em saúde dentro do Sistema Único de Saúde (SUS), incorporando 10 novos tipos de práticas integrativas à lista de procedimentos disponíveis no sistema público de saúde brasileiro. **Objetivo:** Identificar, sintetizar e avaliar criticamente evidências de revisões sistemáticas Cochrane sobre as novas práticas de medicina integrativa inseridas no SUS. **Métodos:** Revisão de revisões sistemáticas conduzida pela Disciplina de Medicina Baseada em Evidências, Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), sobre as seguintes intervenções: apiterapia, aromaterapia, bioenergética, constelação familiar, terapia de florais, cromoterapia, geoterapia, hipnoterapia, imposição de mãos e ozonioterapia. **Resultados:** Foram incluídas 16 revisões sistemáticas: 4 sobre apiterapia, 4 sobre aromaterapia, 6 sobre hipnoterapia e 2 sobre ozonioterapia. Não foram encontradas revisões sistemáticas Cochrane referentes aos temas bioenergética, constelação familiar, cromoterapia, geoterapia, terapia de florais ou imposição de mãos. A única evidência de alta qualidade encontrada nessas revisões foi sobre o potencial benefício da apiterapia, especificamente para o uso de curativos de mel para cura parcial de feridas por queimadura, para redução de tosse entre crianças com tosse aguda e para prevenção de reações alérgicas a picadas de insetos. **Conclusão:** Exceto por alguns usos específicos da apiterapia (mel para lesões por queimadura e para tosse aguda e do veneno de abelhas para reações alérgicas às picadas de insetos), o uso das 10 práticas integrativas recentemente incorporadas ao SUS não é embasado por evidências de revisões sistemáticas Cochrane.

PALAVRAS-CHAVE: Revisão, medicina integrativa, medicina baseada em evidências, prática clínica baseada em evidências, tomada de decisão clínica

^IReumatologista, professora adjunta da Disciplina de Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

^{II}Médico, pós-graduando do Programa de Pós-graduação em Saúde Baseada em Evidências, Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

^{III}Aluno de graduação em Medicina da Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

^{IV}Psicóloga, pós-graduanda do Programa de Pós-graduação em Saúde Baseada em Evidências da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), Assistente de Pesquisa do Cochrane Brazil.

^VFisioterapeuta, professora da Universidade Metropolitana de Santos (Unimes).

^{VI}Neurologista, pós-graduanda do Programa de Pós-graduação em Saúde Baseada em Evidências da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

^{VII}Oftalmologista, médica do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

^{VIII}Jornalista, professora de telejornalismo e radiojornalismo na Faculdade Cásper Líbero. Pós-graduanda do Programa de Pós-graduação em Saúde Baseada em Evidências da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), Assistente de Pesquisa do Cochrane Brazil.

^{IX}Ginecologista e Obstetra, professora do programa de Pós-graduação em Saúde Baseada em Evidências da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

^XNefrologista, professor titular e chefe da Disciplina de Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Diretor do Cochrane Brazil.

Editor responsável por esta seção:

Álvaro Nagib Atallah. Professor titular e chefe da Disciplina de Medicina de Urgência e Saúde Baseada em Evidências da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (Unifesp-EPM). Diretor do Cochrane Brazil e Diretor da Associação Paulista de Medicina.

Endereço para correspondência:

Nicole Dittrich Hosni

Disciplina de Saúde Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo Rua Botucatu, 740 — 3º andar — Vila Clementino — São Paulo (SP) — CEP 04023-900

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

Fonte de fomento: nenhuma declarada. Conflito de interesses: nenhum declarado.

Data de entrada: 17 de outubro de 2018. Última modificação: 12 de fevereiro de 2019. Aceite: 15 de fevereiro de 2019.

INTRODUÇÃO

O Ministério da Saúde do Brasil anunciou, em março de 2018, uma expansão das políticas para práticas integrativas em saúde dentro do sistema público de saúde brasileiro (Sistema Único de Saúde, SUS). Desta forma, 10 novos tipos de práticas integrativas foram incorporados à lista de procedimentos disponíveis pelo SUS: apiterapia, aromaterapia, bioenergética, constelação familiar, cromoterapia, geoterapia, hipnoterapia, imposição de mãos, ozonioterapia e terapia de florais.¹

O termo “prática integrativa” comumente refere-se à incorporação de abordagens complementares ao sistema de saúde.² É importante diferenciar os conceitos de práticas “alternativas” e “complementares”. Quando uma prática não convencional é utilizada em conjunto com a medicina convencional, ela é considerada “complementar”. Por outro lado, quando uma prática não convencional é aplicada em substituição à medicina convencional, é considerada “alternativa”. Abordagens puramente alternativas são infrequentes, considerando que os indivíduos que utilizam abordagens não convencionais, na maioria, as aplicam em paralelo com a medicina convencional.²

As práticas em saúde complementar, na sua maioria, podem ser classificadas como aquelas que utilizam produtos naturais ou práticas do corpo e da mente. Elas incluem probióticos, suplementos alimentares, ioga, manipulação quiroprática e osteopática, meditação, massagem terapêutica, acupuntura, toque terapêutico, hipnoterapia etc.²

Justifica-se o uso das práticas integrativas para pacientes com doenças crônicas não transmissíveis em que as manifestações clínicas são resistentes ou não responsivas aos tratamentos convencionais. Entretanto, sua efetividade e segurança, e subsequentemente o custo-efetividade e impacto financeiro, precisam ser avaliados para guiar a incorporação dessas práticas ao sistema de saúde, tanto público quanto privado.

Nesta revisão, identificamos e sintetizamos todas as revisões sistemáticas Cochrane sobre os benefícios ou danos do uso das 10 práticas integrativas recentemente disponibilizadas para usuários do SUS.

OBJETIVOS

Buscar e sintetizar as evidências de revisões sistemáticas Cochrane sobre 10 práticas integrativas recentemente incorporadas ao SUS, para prevenção e tratamento de qualquer doença ou condição.

MÉTODOS

Desenho e local do estudo

Revisão de revisões sistemáticas (RS) Cochrane realizada na Disciplina de Medicina Baseada em Evidências, Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Este estudo foi publicado anteriormente em inglês.³ Considerando sua aplicabilidade no Brasil, sua tradução e publicação na língua portuguesa foram autorizadas pela detentora dos direitos autorais do artigo original.

Critérios para incluir revisões

Tipos de estudos

Consideramos apenas a última versão de RS Cochrane, sem limite quanto à data de publicação. Protocolos de RS (revisões em andamento) ou revisões marcadas como retiradas (“*withdrawn*”) não foram incluídas.

Tipos de participantes

Consideramos qualquer participante saudável que recebeu práticas integrativas para prevenção e qualquer participante com qualquer doença que recebeu práticas integrativas com intenção terapêutica.

Tipos de intervenções

Incluimos as práticas integrativas listadas abaixo, que foram utilizadas para prevenção ou terapêutica, e comparamos seu uso com nenhuma intervenção, uso de placebo ou qualquer outra intervenção farmacológica ou não farmacológica que foi considerada como representativa de terapias médicas convencionais, alternativas ou complementares. As práticas integrativas analisadas nesta revisão são aquelas recentemente incorporadas ao SUS: apiterapia, aromaterapia, bioenergética, constelação familiar, cromoterapia, geoterapia, hipnoterapia, imposição de mãos, ozonioterapia e terapia de florais. Somente consideramos revisões que focaram exclusivamente em uma destas intervenções integrativas.

Tipos de desfechos

Consideramos qualquer desfecho clínico, social, laboratorial ou econômico que tenha sido avaliado pelas RS Cochrane incluídas.

Busca por estudos

Em 14 de março de 2017, realizamos busca sistematizada na *Cochrane Database of Systematic Reviews* (via Wiley). A estratégia de busca utilizada está apresentada na **Tabela 1**. Adicionalmente, conduzimos uma busca manual

entre os títulos listados na página “Cochrane Reviews and Protocols related to Complementary Medicine”, disponibilizados pela Cochrane Complementary Medicine no endereço: <http://cam.cochrane.org/cochrane-reviews-and-protocols-related-complementary-medicine>.

Seleção dos estudos

Dois pesquisadores (RLP e COC) selecionaram e avaliaram todos os registros encontrados pela busca sistemática, para confirmar a elegibilidade dos estudos de acordo com os critérios de inclusão. Divergências foram resolvidas por um terceiro pesquisador (RR ou DVP).

Apresentação dos resultados

Os resultados obtidos pelas RS foram incluídos, sintetizados e apresentados de modo narrativo (síntese qualitativa). Os pontos-chave considerados foram os PICO (acrônimo para: população, intervenção, comparador e desfechos – do inglês *outcome*), métodos para RS e metanálises, qualidade dos estudos primários incluídos e certeza da evidência para cada desfecho (com base na ferramenta GRADE, Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).⁴ Quando múltiplas intervenções foram analisadas por uma única RS, consideramos apenas aqueles relevantes ao presente estudo.

RESULTADOS

Resultados da busca

Com a busca inicial, foram obtidos 189 RS e 13 protocolos. Após a exclusão dos protocolos e a avaliação dos textos

completos das revisões, nós excluímos 173 que não preencheram os critérios de inclusão. Dessa forma, 16 RS Cochrane⁵⁻²⁰ foram incluídas e sintetizadas, como segue.

Resultados das revisões sistemáticas incluídas

As 16 SR incluídas avaliaram quatro práticas integrativas: apiterapia (4), aromaterapia (4), hipnoterapia (6) e ozonioterapia (2). Quanto às outras seis práticas (bioenergética, constelação familiar, cromoterapia, geoterapia, imposição de mãos e terapia de florais), nenhuma revisão sistemática foi obtida pela estratégia de busca e, dessa forma, não apresentamos nenhuma conclusão no que se refere à eficácia e segurança dessas práticas.

A seguir, apresentamos os principais resultados das RS incluídas e a certeza da evidência (com base no GRADE) na **Tabela 2**. Apresentamos um breve resumo de cada RS abaixo.

1. Apiterapia

A apiterapia se refere ao uso de produtos derivados de abelhas (mel, própolis e apitoxinas) para promover a saúde ou como opção de tratamento para doenças.²¹ O termo é amplo e inclui diferentes práticas, desde o uso tópico do mel para tratamento de feridas até uso sistêmico de apitoxinas processadas para imunomodulação.

1.1. Mel tópico para feridas

A revisão⁵ avaliou os efeitos do mel em comparação a curativos alternativos e tratamentos tópicos para feridas crônicas ou agudas. Foram incluídos 26 ensaios clínicos randomizados (ECR), com 3.011 participantes. Os ECR incluídos avaliaram os efeitos do mel em:

- Feridas agudas pequenas (3 ECR);

Tabela 1. Estratégia de busca

#1 MeSH descriptor: [Apitherapy] explode all trees
#2 MeSH descriptor: [Aromatherapy] explode all trees
#3 MeSH descriptor: [Color Therapy] explode all trees
#4 MeSH descriptor: [Therapeutic Touch] explode all trees
##5 MeSH descriptor: [Flower Essences] explode all trees
#6 (Apitherapy) OR (Apitoxins) OR (Apipuncture) OR (Bee Venom Therapy) OR (Bee Venom) OR (Honey) OR (Propolis) OR (Aromatherapy) OR (Bioenergetic) OR (Bioenergetic Therapy) OR (Bioenergetic Analysis) OR (Bioenergetic Psychotherapy) OR (Family Constellation) OR (Family Constellation Therapy) OR (Therapy, Color) OR (Chromatotherapy) OR (Chromotherapy) OR (Colour Light Therapy) OR (Geotherapy) OR (Hypnotherapy) OR (Hypnosis) OR (Healing Touch) OR (Hand Imposition) OR (Energy Channel) OR (Therapeutic Touch) OR (Energy Heal) OR (Laying-on-of-Hands) OR (Touch, Therapeutic) OR (Ozone) OR (Ozone Therapy) OR (Flower Essences) OR (Essences, Flower) OR (Bach Flower Remedies) OR (Flower Remedies, Bach) OR (Remedies, Bach Flower) OR (Bach Flowers) OR (Flowers, Bach) OR (Bach Flower Essences) OR (Essences, Bach Flower) OR (Flower Essences, Bach) OR (Flowering Top) OR (Top, Flowering) OR (Tops, Flowering) OR (Magnoliopsida) OR (Flowering Plants) OR (Flowering Plant) OR (Plant, Flowering) OR (Plants, Flowering) OR (Rosaceae) OR (Quince, Flowering) OR (Flowering Quince) OR (Flowering Quinces) OR (Quinces, Flowering) OR (Passiflora) OR (Passion Flower) OR (Flower, Passion) OR (Flowers, Passion) OR (Passion Flowers) OR (Platycodon) OR (Balloon Flower) OR (Balloon) OR (Flower, Balloon) OR (Flowers, Balloon) OR (Fraxinus) OR (Flowering Ash) OR (Ash, Flowering) OR (Ashs, Flowering) OR (Flowering Ashs) OR (Inflorescence) OR (Flower Head) OR (Flower Heads) OR (Head, Flower) OR (Heads, Flower) OR (Florigen) OR (Flowering Hormone) OR (Hormone, Flowering) OR (Integrative)
#7 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6
Filters: in Cochrane Reviews; in Title, Abstract, Keywords

Tabela 2. Características, principais resultados e qualidade das evidências das revisões sistemáticas incluídas.

Prática integrativa	População e objetivo	Comparação	Benefícios e danos	Qualidade da evidência (GRADE)
Mel (apiterapia)	Pessoas com feridas agudas e/ou crônicas	Curativos convencionais para o tratamento de queimaduras	• Curativos com mel proporcionam cicatrização mais rápida de queimaduras de segundo grau que curativos convencionais	Alta
			• Não houve diferença na chance de cura após seis semanas entre curativos com mel ou sulfadiazina de prata.	Alta
			• Curativos com mel proporcionam cicatrização mais rápida de queimaduras de segundo grau que sulfadiazina de prata	Muito baixa
			• Eventos adversos são menos frequentes entre participantes com queimadura que receberam curativo mel quando comparados com aqueles que receberam sulfadiazina de prata	Alta
Mel (apiterapia)	Tosse aguda em crianças	Dextrometorfano, difenidramina, nenhum tratamento e placebo	• O uso do mel foi associado à redução da frequência de tosse em comparação ao grupo sem tratamento	Moderada
			• O uso do mel foi associado com redução da frequência de tosse em comparação ao grupo placebo	Alta
			• Não houve diferença entre o uso de mel e o uso de dextrometorfano	Moderada
			• O uso de mel foi associado com a redução da frequência de tosse em comparação ao uso de difenidramina	Baixa qualidade
Imunoterapia com veneno (apiterapia)	Prevenção de reações alérgicas a picadas de insetos	Nenhuma intervenção	• O uso de imunoterapia com veneno comparado a nenhuma intervenção reduziu o risco de qualquer reação sistêmica às picadas de insetos	Alta
			• Houve redução do risco de grande reação local, favorecendo o uso de imunoterapia com veneno	Moderada
			• O risco relativo de qualquer reação sistêmica ao tratamento foi maior no grupo tratado com venoterapia	Moderada
			• Aromaterapia reduziu o uso de antieméticos comparada com o placebo	Baixa
Aromaterapia	Náusea e vômitos no pós-operatório	Placebo, aromaterapia associada a hortelã e aromaterapia feita com álcool isopropílico	• Não houve diferença entre aromaterapia e placebo em relação aos seguintes desfechos: a) Gravidade da náusea b) Duração da náusea	Baixa Muito baixa
			• Não houve diferença entre aromaterapia com uso de hortelã em comparação ao placebo referente à gravidade da náusea após cinco minutos	Baixa
			• A aromaterapia feita com álcool isopropílico comparada ao placebo mostrou benefícios para os seguintes desfechos: a) Tempo (em minutos) para a redução da escala de náusea em 50% b) Proporção de pacientes que necessitaram de antieméticos	Moderada Moderada
			Esta revisão incluiu dois ECR com resultados divergentes. Não foi realizada metanálise pela heterogeneidade e falta de dados	Não avaliada
Aromaterapia	Demência	Aromaterapia placebo	Não houve diferença entre os grupos para: a) risco de parto normal assistido b) risco de parto cesariano c) risco de admissão na unidade de terapia intensiva neonatal	Não avaliada

Continua...

Tabela 2. Continuação.

Prática integrativa	População e objetivo	Comparação	Benefícios e danos	Qualidade da evidência (GRADE)
Hipnose (hipnoterapia)	Manejo da dor no trabalho de parto	Placebo, nenhum tratamento ou qualquer droga analgésica ou técnica	<ul style="list-style-type: none"> O uso de tratamento farmacológico para dor ou anestesia foi menor no grupo que recebeu auto-hipnose ou hipnoterapia comparado ao grupo com tratamento padrão Não houve diferença entre os grupos para: <ol style="list-style-type: none"> satisfação com o alívio da dor parto vaginal espontâneo 	Muito baixa Baixa Baixa
Hipnose (hipnoterapia)	Esquizofrenia	Qualquer tratamento ou terapia convencional	<ul style="list-style-type: none"> Nenhuma diferença foi encontrada entre hipnose e terapia convencional quanto à escala BPRS 	Não avaliada
Hipnose (hipnoterapia)	Interrupção do tabagismo	Nenhuma intervenção e outras estratégias de intervenção	<ul style="list-style-type: none"> Houve benefício para o grupo que recebeu hipnoterapia quanto à probabilidade de parar de fumar aos 12 meses em comparação a nenhum tratamento Em comparação a tratamentos psicológicos, a hipnoterapia isolada não aumentou a probabilidade de parar de fumar aos seis meses 	Não avaliada
Ozonioterapia	Úlceras de pé diabético	Antibioticoterapia ou cuidado convencional	<p>Comparado com o cuidado convencional, o grupo da ozonioterapia não mostrou diferenças relacionadas a:</p> <ul style="list-style-type: none"> Área ulcerada Número de úlceras curadas Taxa de amputação Eventos adversos 	Não avaliada

BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale, Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica.

- Queimaduras (11 ECR);
- Feridas crônicas, incluindo úlceras venosas em pernas (10 ECR);
- Úlceras de pé diabético (2 ECR);
- Feridas de infecção pós-operatória, lesões por pressão, leishmaniose cutânea e gangrena de Fournier (um ECR cada); e
- Populações mistas de pacientes com feridas agudas e crônicas (2 ECR).

Os principais achados foram:

- Tempo de cicatrização: curativos com mel proporcionam cicatrização mais rápida de queimaduras de segundo grau que curativos convencionais (diferença de média ponderada [DMP] -4,68 dias; intervalo de confiança de 95% [IC 95%] -5,09 a -4,28; 2 ECR; 992 participantes; alta qualidade de evidência) e que sulfadiazina de prata (DMP -5,12 dias; IC 95% -9,51 a -0,73; 4 ECR; 332 participantes; qualidade de evidência muito baixa).
- Cicatrização completa após seis semanas: não houve diferença entre curativos com mel ou sulfadiazina de prata (risco relativo [RR] 1,00; IC 95% de 0,98 a 1,02; 6 ECR; 462 participantes; alta qualidade de evidência).

- Eventos adversos: menos frequentes entre participantes com queimadura que receberam curativo mel quando comparados com aqueles que receberam sulfadiazina de prata (RR 0,29; IC 95% 0,20 a 0,42; 6 ECR; 412 participantes; alta qualidade de evidência).

Todas as outras evidências eram escassas e de qualidade baixa devido ao risco de viés e à imprecisão. Houve grande diversidade no que se refere à inclusão dos participantes e aos comparadores dentro dos ECR incluídos. A alta qualidade da evidência do uso de mel em comparação à sulfadiazina de prata precisa ser interpretada com cautela, visto que se tratou de comparação direta e não foi utilizado grupo inativo. Enquanto não houver estudos disponíveis com alta qualidade metodológica, nenhuma conclusão robusta para a prática pode ser referida em relação a outras intervenções ou sobre outras feridas que não sejam por queimadura. Para mais informações e acesso a todas as análises, visite o artigo original em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005083.pub4/full>.

1.2. Mel para tosse aguda em crianças

A revisão⁶ teve como objetivo avaliar os efeitos do mel na tosse aguda em crianças. Três ECR foram incluídos e compararam mel com dextrometorfano, difenidramina, nenhum tratamento e placebo.

Todas os ECR forneceram dados para o desfecho primário de alívio sintomático da frequência das tosse. Foi utilizada a Escala de Likert de sete pontos (quanto menor a quantidade de pontos, menos grave eram os sintomas da tosse em avaliação). Os principais resultados foram:

- O uso do mel foi associado a redução da frequência de tosse em comparação ao grupo sem tratamento (diferença de média [DM] -1,05; IC 95% -1,48 a -0,62; 2 ECRs; 154 participantes; moderada qualidade de evidência).
- O uso do mel foi associado com redução da frequência de tosse em comparação ao grupo placebo (DM -1,85; IC 95% -3,36 a -0,33; 1 ECR; 300 participantes; alta qualidade de evidência).
- Não houve diferença entre o uso de mel e o uso de dextrometorfano (DM -0,07; IC 95% -1,07 a 0,94; dois ECRs; 149 participantes; moderada qualidade de evidência).
- O uso de mel foi associado com a redução da frequência de tosse em comparação ao uso de difenidramina (DM -0,57; IC 95% -0,90 a -0,24; 1 ECR; 80 participantes; baixa qualidade de evidência).

Embora alguns resultados indiquem que o uso de mel pode estar associado com melhores resultados que aqueles obtidos por nenhum tratamento, placebo ou difenidramina, deve haver cautela até que recomendações sólidas para a prática sejam publicadas. Todas as evidências disponíveis foram baseadas em pequenos ECR e o tempo de acompanhamento em alguns ECR foi apenas por uma noite após a intervenção. É necessário também ter em mente que o desfecho primário foi baseado em uma escala: a diferença clínica minimamente relevante precisa ser investigada e considerada quando se recomenda mel para alívio sintomático da tosse. Apesar do fato de alguns ECR fornecerem dados sobre os efeitos adversos, nenhuma diferença significativa entre os grupos foi relatada. Para mais informações e acesso a todas as análises, visite o artigo original em: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007094.pub4/full>.

1.3. Imunoterapia com veneno para prevenção de reações alérgicas às picadas de insetos

A revisão⁷ avaliou os efeitos da imunoterapia com veneno (*venom immunotherapy* [VIT]) para prevenção de reações alérgicas às picadas de insetos. Seis ECR e um ensaio *quasi-randomizado* (392 participantes) foram incluídos. O uso de VIT comparado a nenhuma intervenção reduziu o risco

de qualquer reação sistêmica às picadas de insetos (RR 0,10; IC 95% 0,03 a 0,28; 7 ECR; 206 participantes; alta qualidade de evidência). Houve também redução do risco de grande reação local, favorecendo o uso de VIT (RR 0,41; IC 95% 0,24 a 0,69; 5 ECR; 112 participantes; moderada qualidade de evidência). Quanto aos desfechos de segurança, a reação sistêmica ao tratamento foi avaliada. O risco relativo foi maior no grupo que recebeu VIT (RR 8,16; IC 95% 1,53 a 43,46; 6 ECR; 285 participantes; moderada qualidade de evidência).

Os autores da revisão concluíram que houve evidência que apoia o uso de VIT para prevenção de reações alérgicas às picadas de insetos. Entretanto, eles consideraram que o pequeno número de eventos nos grupos precisa ser levado em consideração e que futuros estudos serão necessários para reduzir a imprecisão de alguns resultados. Para mais informações e acesso a todas as análises, visite o artigo original em: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008838.pub2/full>.

1.4. Mel e pastilhas de mel para crianças com tosse inespecíficas

A revisão⁸ teve como objetivo avaliar os efeitos do mel e de pastilhas mel entre crianças com tosse crônica inespecífica. Os autores conduziram o estudo em 2009 e a estratégia de busca utilizada não encontrou nenhum ECR que preenchesse os critérios de inclusão. Até que haja a realização de novos estudos e que essa revisão seja atualizada, nenhuma conclusão para a prática pode ser feita. Para mais informações e acesso a todas as análises, visite o artigo original em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007523.pub2/epdf/abstract>.

2. Aromaterapia

Aromaterapia é definida como qualquer tipo de tratamento que envolva o uso de óleos essenciais. Estes podem ser obtidos de ervas, flores ou outras plantas.²¹ Os compostos podem ser administrados de forma tópica, por inalação ou imersão. Foram encontradas quatro RS sobre aromaterapia.

2.1. Aromaterapia para náusea e vômitos no pós-operatório

A revisão⁹ avaliou a eficácia e a segurança da aromaterapia para o tratamento de náuseas e vômitos pós-operatórios. Dezesesseis ECR foram incluídos (1.036 participantes). Em comparação ao placebo, a aromaterapia reduziu o uso de medicação antiemética (RR 0,60; IC 95% 0,37 a 0,97; 7 ECR; 609 participantes; evidência de baixa qualidade). Não houve diferença entre os grupos em relação aos seguintes desfechos:

- Gravidade da náusea ao final do tratamento, avaliada em uma escala visual analógica (diferença de média padronizada [DMP] -0,22; IC 95% -0,63 a 0,18; 6 ECR; 241 participantes; evidência de baixa qualidade);

- Proporção de participantes sem náusea ao final do tratamento (RR 3,25; IC 95% 0,31 a 34,33; 4 ECR; 193 participantes; evidência de qualidade muito baixa).

Uma análise específica que comparou aromaterapia associada a hortelã em comparação a placebo não encontrou diferença na gravidade da náusea após cinco minutos (DMP -0,18; IC 95% -0,86 a 0,49; 4 ECR; 115 participantes; evidência de baixa qualidade). Nenhum dado foi combinado para outros desfechos.

A aromaterapia feita com álcool isopropílico comparada ao placebo mostrou benefícios para os desfechos:

- Tempo para a redução da escala de náusea em 50% (DMP -1,10 minutos; IC 95% -1,43 a -0,78; 3 ECR; 176 participantes; evidência de qualidade moderada);
- Proporção de pacientes que necessitaram de antieméticos (RR 0,67; IC 95% 0,46 a 0,98; 4 ECR; 215 participantes; evidência de qualidade moderada).

Nenhuma diferença foi encontrada entre os grupos quanto à satisfação do paciente (RR 1,12; IC 95% 0,62 a 2,03; 2 ECR; 172 participantes; evidência de qualidade muito baixa).

Em geral, a qualidade metodológica dos estudos foi considerada baixa pelos autores da revisão. Os eventos adversos foram relatados de modo insuficiente ou nenhum dado foi fornecido. Os autores consideraram que novos estudos são essenciais para que conclusões sólidas possam gerar recomendações para a prática. Para mais informações e acesso a todas as análises, visite o artigo original em: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007598.pub3/full>.

2.2. Aromaterapia para demência

A revisão¹⁰ avaliou a eficácia de aromaterapia para demência e incluiu 7 ECR (428 participantes) que comparam o uso de qualquer fragrância com placebo. No geral, os estudos apresentaram importantes incertezas quanto às questões metodológicas, baixo número de participantes e carência no relato dos dados. Os autores da revisão buscaram dados individuais dos participantes de um ECR que mostrou diferença favorecendo aromaterapia no Inventário de Agitação de Cohen-Mansfield (Cohen-Mansfield Agitation Inventory [CMAI]) após quatro semanas de tratamento (DM -11,1; IC 95% -19,9 a -2,2; 1 ECR; 71 participantes) e em sintomas comportamentais de acordo com a escala de Inventário Neuropsiquiátrico (Neuropsychiatric Inventory *scale*) (DM 15,8; IC 95% -24,4 a -7,2; 1 ECR; 71 participantes). Estes resultados foram conflitantes com os resultados de outro ECR, em que não houve diferença quanto a escala de Inventário Neuropsiquiátrico (DM 2,80; IC 95% -5,84 a

11,44; 1 ECR; 63 participantes). Não houve diferença quanto aos eventos adversos entre aromaterapia e placebo (RR 0,97; IC 95% 0,15 a 6,46; 2 ECR; 124 participantes; muito baixa qualidade de evidência). Os autores não combinaram outros resultados devido à grande diversidade de aspectos clínicos e metodológicos dos ECR. Ainda são necessários ECR com melhores desenhos e bem relatados para que haja redução das incertezas e para que sejam feitas recomendações práticas. Para mais informações e acesso a todas as análises, visite o artigo original em: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003150.pub2/full>.

2.3. Massagem com aromaterapia para alívio de sintomas em pessoas com câncer

A revisão¹¹ avaliou os efeitos da massagem com ou sem aromaterapia para alívio de sintomas em pessoas com câncer. Apenas dois ECR pequenos (117 participantes) foram incluídos e estes forneceram análises isoladas dos efeitos da aromaterapia. Considerando o tamanho da amostra, a metodologia e as limitações do relato de ambos ECR, não foi possível combinar os dados dos estudos para os desfechos alívio da dor, sintomas psicológicos e qualidade de vida. Dessa forma, nenhuma conclusão robusta foi obtida em relação à massagem com aromaterapia para alívio de dor em pacientes com câncer. Para mais informações e acesso a todas as análises, visite o artigo original em: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009873.pub3/full>.

2.4. Aromaterapia para manejo da dor no trabalho de parto

A revisão¹² avaliou os efeitos da aromaterapia para dor no trabalho de parto. Dois ECR (535 participantes) foram incluídos. O objetivo foi comparar aromaterapia com outras formas de aromaterapia ou com placebo. Apenas um ECR (513 participantes) comparou aromaterapia com assistência padrão, mas não foram relatados dados confiáveis quanto à intensidade da dor. Não houve diferença entre os grupos para a probabilidade de parto normal assistido (RR 1,04; IC 95% 0,48 a 2,28; 1 ECR; 513 participantes), parto cesariano (RR 0,98; IC 95% 0,49 a 1,94; 1 ECR; 513 participantes) ou admissão na unidade de terapia intensiva neonatal (RR 0,08; IC 95% 0,00 a 1,42; 1 ECR; 513 participantes). Os dados do outro ECR (22 participantes) compararam duas formas de aromaterapia e estão detalhados no texto completo da RS. Até que novos resultados sejam disponibilizados, nenhuma conclusão pode ser delineada no que se refere à aromaterapia para manejo da dor no trabalho de parto. Para mais informações e acesso a todas as análises, visite o artigo original em: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009215/full>.

3. Bioenergética

A análise bioenergética é uma forma específica de psicoterapia e tem como objetivo de funcionar por meio da verbalização, educação corporal e técnicas de respiração.²¹ Nossa estratégia de busca não identificou nenhuma RS Cochrane que avaliou essa intervenção.

4. Cromoterapia

A cromoterapia ou terapia de cores é uma técnica terapêutica que usa as cores do espectro eletromagnético. O princípio é que cada cor tem um efeito no corpo e isso pode ser convertido em abordagem terapêutica.²¹ Nossa estratégia de busca não identificou nenhuma RS Cochrane que avaliou esta intervenção.

5. Constelação familiar

A constelação familiar é um método psicoterápico que objetiva ajudar os pacientes a identificar padrões de comportamento escondidos e transgeracionais na estrutura familiar. A prática tem como objetivo buscar a resolução dos conflitos dentro da unidade familiar e de uma perspectiva individual.²¹ Nossa estratégia de busca não identificou nenhuma RS Cochrane que avaliou esta intervenção.

6. Terapia de florais

A terapia de florais é uma abordagem terapêutica que usa a essência derivada de flores. Existe uma teoria de que a terapia floral pode agir no estado mental e nas emoções.²¹ Nossa estratégia de busca não identificou nenhuma RS Cochrane que avaliou esta intervenção.

7. Geoterapia

A geoterapia é definida como o uso terapêutico da mistura de argila mineral e água na forma de cataplasma ou banho de lama aplicado à pele. É empiricamente utilizado na área de estética, em tratamentos dermatológicos e doenças reumatológicas.²¹ Nossa estratégia de busca não identificou nenhuma RS Cochrane que avaliou esta intervenção.

8. Hipnoterapia

O termo hipnoterapia refere-se ao grupo de técnicas que usa a hipnose para tratar condições de saúde. A prática assume que, por meio de manobras de concentração e relaxamento, o paciente é capaz de mudar comportamentos e condições indesejadas.²¹ Foram encontradas quatro RS sobre hipnoterapia.

8.1. Hipnoterapia para tratamento de síndrome do intestino irritável

A revisão¹³ avaliou os efeitos da hipnoterapia para o manejo da síndrome do intestino irritável em comparação a

nenhum tratamento, lista de espera ou outra intervenção terapêutica. Quatro ECR (147 participantes) foram incluídos. Devido ao pequeno tamanho da amostra, ao relato inadequado dos desfechos e à baixa qualidade na metodologia, nenhuma conclusão para a prática pôde ser apresentada. Nenhuma metanálise foi realizada pelo fato de haver heterogeneidade importante entre os ECR incluídos. A revisão sistemática foi realizada em 2010 e a avaliação da qualidade geral da evidência não foi realizada. A avaliação do risco de viés também precisa ser atualizada de acordo com os novos padrões da Cochrane. Até que novos ECR sejam disponibilizados e que uma atualização da revisão seja conduzida, a incerteza quanto ao uso de hipnoterapia para tratamento de síndrome do intestino irritável persiste. Para mais informações e acesso a todas as análises, visite o artigo original em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005110.pub2/full>.

8.2. Hipnoterapia durante a gravidez, período perinatal e pós-natal para prevenção de depressão pós-parto

A revisão¹⁴ teve como objetivo avaliar os benefícios e danos da hipnose para prevenção de depressão pós-natal em comparação aos cuidados pré-natais, perinatais e pós-natais regulares. Os autores da revisão objetivaram avaliar o desenvolvimento de depressão pós-natal usando uma escala validada, e outros desfechos secundários, como psicose pós-natal, distúrbios de ansiedade, mortalidade materna, ideação suicida e morte por suicídio. Um ECR foi incluído (63 participantes). Entretanto, os dados fornecidos para avaliação do efeito da hipnose foram insuficientes e relatados de modo inadequado. Dessa forma, novos ECR são fundamentais para que sejam obtidas conclusões sólidas. Para mais informações e acesso a todas as análises, visite o artigo original em: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009062.pub2/abstract>.

8.3. Hipnoterapia para indução de parto

A revisão¹⁵ buscou avaliar os efeitos da hipnose para indução do trabalho de parto comparada a nenhuma intervenção ou outras intervenções. A busca foi conduzida em 2014 e nenhum ECR preencheu os critérios de inclusão. Nenhuma conclusão pode ser obtida até o desenvolvimento de ECR apropriados. Para mais informações e acesso a todas as análises, visite o artigo original em: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010852.pub2/abstract>.

8.4. Hipnoterapia para manejo de dor durante o trabalho de parto e durante o parto

A revisão¹⁶ avaliou os efeitos da hipnose para manejo de dor durante o trabalho de parto e durante o parto. Sete ECR e ensaios *quasi*-randomizados (1.213 participantes) foram

incluídos. Eles compararam o uso de hipnose durante ou antes do trabalho de parto *versus* placebo, nenhum tratamento ou o uso de qualquer analgésico ou técnica (grupos controle). O uso de remédios para dor ou anestesia foi menor no grupo que recebeu auto-hipnose ou hipnoterapia comparado ao grupo com tratamento padrão (RR 0,73; IC 95% 0,57 a 0,94; 2.916 participantes; muito baixa qualidade de evidência). Nenhuma diferença foi encontrada entre os grupos em relação à satisfação com o alívio da dor (RR 1,06; IC 95% 0,94 a 1,20; 1 ECR; 264 participantes; evidência de qualidade baixa), ou parto vaginal espontâneo (RR 1,12; IC 95% 0,96 a 1,32; 6 ECR; 2.631 participantes; baixa qualidade de evidência). A certeza nesses resultados foi limitada pelas deficiências metodológicas dos estudos primários, pela inconsistência entre eles e pela imprecisão. Nenhuma conclusão sólida pode ser delineada até que novos estudos sejam conduzidos. Para mais informações e acesso a todas as análises, visite o artigo original em: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009356.pub3/full>.

8.5. Hipnose para esquizofrenia

A revisão¹⁷ avaliou a eficácia e a segurança da hipnose para pessoas com esquizofrenia e ou doenças semelhantes à esquizofrenia em comparação a qualquer outro tratamento ou terapia padrão. Três ECR foram incluídos (149 participantes). Os desfechos principais foram: número de participantes que abandonaram o estudo antes de seu término, avaliação mental, pela Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS), distúrbios de movimento e função neurocognitiva.

Dois ECR avaliaram hipnose *versus* o tratamento padrão. Em ambos, nenhum paciente abandonou o estudo precocemente dentro das 12 primeiras semanas. Nenhuma diferença foi encontrada entre os grupos quanto à escala BPRS (DM -3,63; IC 95% -12,05 a 4,79; 1 ECR; 60 participantes). Todos os outros desfechos relacionados à hipnose *versus* tratamento padrão foram insuficientemente relatados. Os autores também fizeram comparações diretas com música e técnicas de relaxamento. Até que novos ECR com melhores desenhos e melhores relatos sejam realizados, nenhuma conclusão sobre a prática pode ser delineada. Para mais informações e acesso a todas as análises, visite o artigo original em: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004160.pub3/full>.

8.6. Hipnoterapia para interrupção do tabagismo

A revisão¹⁸ avaliou os efeitos da hipnoterapia para interrupção do tabagismo comparado com nenhuma intervenção ou outras estratégias de intervenção. Onze ECR (1.120 participantes) que compararam hipnoterapia com 18 diferentes intervenções foram incluídos.

Apenas um ECR (20 participantes) comparou hipnoterapia com nenhum tratamento (lista de espera), e este estudo encontrou que há benefício para o grupo que recebeu hipnoterapia quanto à probabilidade de parar de fumar aos 12 meses (RR 19,00; IC 95% 1,18 a 305,88; 1 ECR; 20 participantes). Em comparação a tratamentos psicológicos, a hipnoterapia isolada não aumentou a probabilidade de parar de fumar aos seis meses (RR 0,93; IC 95% 0,47 a 1,82; 2 ECRs; 211 participantes).

Apesar do considerável número de ECR incluídos, eles tinham grande diversidade quanto às comparações e aspectos metodológicos, o que impediu algumas sínteses quantitativas. O risco de viés de cada estudo também precisou ser considerado, e a qualidade geral da evidência não foi avaliada nessa revisão sistemática. Até que novos estudos sejam conduzidos e esta revisão sistemática seja atualizada, nenhuma conclusão sólida para a prática pode ser obtida. Para mais informações e acesso a todas as análises, visite o artigo original em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001008.pub2/full>.

9. Imposição de mãos

Imposição de mãos é definida pelo Glossário do Ministério da Saúde do Brasil como “prática terapêutica secular que implica um esforço meditativo para a transferência de energia vital (Qi, prana) por meio das mãos com intuito de restabelecer o equilíbrio do campo energético humano auxiliando no processo saúde-doença”.²¹ Acredita-se que a imposição de mãos pode ser benéfica para reduzir os níveis de dor, depressão e ansiedade. Nossa estratégia de busca não identificou nenhuma RS Cochrane que avaliou esta intervenção.

10. Ozonioterapia

O ozônio é uma molécula composta por três átomos de oxigênio. A molécula possui uma estrutura instável que a torna um potente oxidante que pode ser administrado em doses terapêuticas precisas.²² Alguns autores têm alegado que a prática traz benefícios em uma variedade de condições caracterizadas por hipóxia e síndromes isquêmicas. Foram encontradas duas RS sobre ozonioterapia.

10.1. Ozonioterapia para tratamento de úlceras em pés de pessoas com diabetes

A revisão¹⁹ avaliou a eficácia e a segurança da ozonioterapia para tratamento de úlceras em pés de pacientes com diabetes mellitus. Três ECR (212 participantes) foram incluídos. Um ECR (101 participantes) comparou os efeitos do ozônio *versus* antibioticoterapia e mostrou que houve redução da área ulcerada nos pacientes que receberam ozonioterapia (DM -20,54 cm², IC 95% -20,61 a -20,47; 1 ECR; 101 participantes),

junto com menor tempo de hospitalização (DM -8,00 dias; IC 95% -14,17 a -1,83; 1 ECR; 101 participantes); porém, não houve alteração no número de úlceras curadas após 20 dias (RR 1,10; IC 95% 0,87 a 1,40; 1 ECR; 101 participantes). Nenhum efeito adverso foi relatado em qualquer um dos grupos. Outros dois ECR (111 participantes) compararam os efeitos do ozônio junto do tratamento padrão (debridamento, curativo diário nas feridas e hidratação) em relação ao tratamento padrão isoladamente. Não houve diferenças nos seguintes desfechos: área ulcerada (DM -2,11 cm², IC 95% -5,29 a 1,07; 2 ECR; 111 participantes), número de úlceras curadas (RR 1,69; IC 95% 0,90 a 3,17; 2 ECR; 111 participantes), taxa de amputação (RR 2,73; IC 95% 0,12 a 64,42; 2 ECR; 111 participantes) e efeitos adversos (RR 2,27; IC 95% 0,48 a 10,79; 2 ECR; 111 participantes). Ao se considerar o pequeno tamanho da amostra e as falhas metodológicas dos estudos incluídos, os autores não puderam delinear nenhuma conclusão sólida para a prática. Para mais informações e acesso a todas as análises, visite o artigo original em: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008474.pub2/full>.

10.2. Ozonioterapia para o tratamento de cáries dentárias

A revisão²⁰ avaliou a eficácia e a segurança da ozonioterapia para controle da progressão de cáries dentárias. Três ECR foram incluídos (137 participantes). Os autores desta revisão tiveram como objetivo a avaliação da progressão das cáries em casos em que não houve restauração, uso posterior de tratamento convencional, tempo para a intervenção, custo, satisfação do paciente e efeitos adversos. Todos os três ECR incluídos nesta revisão avaliaram desfechos locais, e não foi feita a combinação destes dados, visto que os autores julgaram a sua combinação inadequada. Os autores concluíram que não há evidência confiável que sustenta o uso de ozônio para o tratamento de cáries dentárias. Para mais informações e acesso a todas as análises, visite o artigo original em: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004153.pub2/full>.

DISCUSSÃO

Esta revisão incluiu 16 revisões sistemáticas (RS) que avaliaram o uso de quatro das dez práticas integrativas que foram recentemente incorporadas ao rol de procedimentos disponíveis por meio do Sistema Único de Saúde (SUS). Os tópicos encontrados foram especificamente: apiterapia (quatro RS), aromaterapia (quatro RS), hipnoterapia (seis RS) e ozonioterapia (duas RS). Nenhuma RS Cochrane foi encontrada no que se refere à bioenergética, constelação familiar, cromoterapia, geoterapia, imposição de mãos e terapia de florais.

No geral, as RS Cochrane incluídas reportaram evidência de alta qualidade em relação a alguns desfechos para o uso de apiterapia. Todas as outras evidências relatadas tiveram sua qualidade avaliada de desconhecida até moderada.

Os curativos de mel parecem trazer benefício em relação aos curativos convencionais quanto ao tempo necessário para atingir a cicatrização parcial de queimaduras, embora este possa ser um desfecho considerado intermediário (a cicatrização completa é considerada como desfecho de maior relevância clínica). O uso de mel também pareceu reduzir a frequência de tosse em crianças com tosse aguda. A terapia com veneno de abelha pareceu prevenir reações alérgicas sistêmicas às picadas de insetos.

Esta revisão identificou que há incertezas quanto à eficácia e segurança das dez práticas que foram recentemente incorporadas ao inventário de procedimentos disponíveis por meio do SUS brasileiro. As RS Cochrane são consideradas o padrão ouro para avaliação de intervenções dentro da assistência à saúde. Apesar de nossa busca abrangente na base de dados da Cochrane e amplo critério de inclusão, verificamos ausência de RS que abordassem 60% das práticas incorporadas.

A ausência de RS sobre esses tópicos pode ser uma indicação indireta da falta de ensaios clínicos randomizados (ECR) que avaliaram práticas integrativas. Todas essas práticas devem ser consideradas da mesma forma que qualquer outra intervenção. Pode haver benefício, nenhum efeito ou danos após o seu uso. Qualquer intervenção, incluindo práticas integrativas, está sujeita a eventos adversos e a segurança precisa ser aferida em qualquer estudo.

Esta revisão possui algumas limitações. Nossa busca foi conduzida em apenas uma base de dados, embora a Cochrane Library seja reconhecida como a mais importante base de dados para revisões sistemáticas. O número limitado de dados disponíveis sobre cada tópico é uma consequência do baixo número de estudos, e a baixa qualidade das evidências está relacionada aos pequenos números de participantes e ao risco de viés dos ECR. Outro ponto que deve ser observado é a enorme variedade de técnicas para cada prática integrativa e complementar que foram consideradas nos estudos primários e que foram incluídas nestas RS, o que leva a dificuldades na identificação do efeito global de cada intervenção.

Quanto às implicações para a prática, exceto para um único caso (apiterapia, especificamente o uso de mel para cura parcial de lesões por queimadura e para o tratamento de tosse agudas; e o uso de veneno de abelha para a prevenção de reações alérgicas às picadas de insetos), o uso dessas 10 práticas que foram recentemente incorporadas ao SUS não parece ter sustentação de evidências adequadas encontradas em

RS Cochrane. Dessa forma, para muitas práticas integrativas, nenhum ECR foi encontrado. Este fato não implica que não existam benefícios, mas significa que muitas incertezas persistem quanto aos benefícios e danos associados ao uso dessas intervenções.

Conseqüentemente, a incorporação dessas 10 práticas integrativas ao SUS parece estar em desacordo com a Lei Federal Brasileira número 12.401 (abril de 2011). A lei estabelece que as tecnologias em saúde, incluindo medicamentos, órteses, próteses, procedimentos diagnósticos e terapêuticos e assistência à saúde podem ser incorporados ao SUS somente quando a Comissão Nacional para a Incorporação de Tecnologias (CONITEC) encontrar evidência científica de eficácia, acurácia, efetividade e segurança em relação ao medicamento, produto ou procedimento, sob análise que deve ser aceita pela instituição responsável pelo registro ou autorização do uso.²³

Quanto às implicações para a pesquisa, esta revisão encontrou que há muito a ser feito em relação ao estabelecimento de quais são os efeitos das práticas integrativas analisadas aqui para a assistência à saúde. ECR com alta qualidade metodológica são recomendados antes que o uso rotineiro de qualquer intervenção em saúde seja incorporado e recomendado. Para as práticas integrativas que se mostrem efetivas e

seguras (a partir de resultados de RS ou ECR), subsequentemente, ainda serão necessários estudos de custo-efetividade e de impacto orçamentário, considerando a incorporação delas sob a perspectiva do SUS.

CONCLUSÃO

Esta revisão identificou 16 revisões sistemáticas (RS) Cochrane que forneceram evidência de variada qualidade em relação às 10 novas práticas integrativas que foram recentemente incorporadas ao Sistema Único de Saúde (SUS). Exceto para os poucos casos de apiterapia (uso de mel para cura parcial de lesões por queimadura e para o tratamento de tosse agudas, e uso de veneno de abelha para a prevenção de reações alérgicas às picadas de insetos), nenhuma prática integrativa analisada pela presente revisão é sustentada por RS Cochrane devido à falta de estudos primários, à ausência de RS Cochrane (bioenergética, constelação familiar, cromoterapia, geoterapia, imposição de mãos e terapia de florais), ou à insuficiência de evidências até o momento para a elaboração de qualquer conclusão. Ainda é necessário buscar por evidências de fontes adicionais quanto aos efeitos das práticas integrativas que não foram avaliadas por RS Cochrane.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Ministério da Saúde inclui 10 novas práticas integrativas no SUS. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/42737-ministerio-da-saude-inclui-10-novaspraticas-integrativas-no-sus>. Acessado em 2018 (25 out).
2. National Center for Complementary and Integrative Health (NCCIH). Complementary, Alternative, or Integrative Health: What's in a Name? Disponível em: https://nccih.nih.gov/sites/nccam.nih.gov/files/Whats_In_A_Name_06-16-2016.pdf. Acessado em 2018 (25 out).
3. Riera R, Braga VL, Rocha LPDS, et al. What do Cochrane systematic reviews say about new practices on integrative medicine? Sao Paulo Med J. 2018;136(3):251-61. PMID: 29947699; doi: 10.1590/1516-3180.2018.0172170418.
4. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2004;328(7454):1490. PMID: 15205295; doi: 10.1136/bmj.328.7454.1490.
5. Jull AB, Cullum N, Dumville JC, et al. Honey as a topical treatment for wounds. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(3):CD005083. PMID: 25742878; doi: 10.1002/14651858.CD005083.pub4.
6. Oduwale O, Udoh EE, Oyo-lta A, Meremikwu MM. Honey for acute cough in children. Cochrane Database Syst Rev. 2018;4:CD007094. PMID: 29633783; doi: 10.1002/14651858.CD007094.pub5.
7. Boyle RJ, Elremeli M, Hockenhull J, et al. Venom immunotherapy for preventing allergic reactions to insect stings. Cochrane Database Syst Rev. 2012;10:CD008838. PMID: 23076950; doi: 10.1002/14651858.CD008838.pub2.
8. Mulholland S, Chang AB. Honey and lozenges for children with nonspecific cough. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(2):CD007523. PMID: 19370690; doi: 10.1002/14651858.CD007523.pub2.
9. Hines S, Steels E, Chang A, Gibbons K. Aromatherapy for treatment of postoperative nausea and vomiting. Cochrane Database Syst Rev. 2018;3:CD007598. PMID: 29523018; doi: 10.1002/14651858.CD007598.pub3.
10. Forrester LT, Maayan N, Orrell M, et al. Aromatherapy for dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2014. ;(2):CD003150. PMID: 24569873; doi: 10.1002/14651858.CD003150.pub2.
11. Shin ES, Seo KH, Lee SH, et al. Massage with or without aromatherapy for symptom relief in people with cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2016;(6):CD009873. PMID: 27258432; doi: 10.1002/14651858.CD009873.pub3.
12. Smith CA, Collins CT, Crowther CA. Aromatherapy for pain management in labour. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(7):CD009215. PMID: 21735438; doi: 10.1002/14651858.CD009215.

13. Webb AN, Kukuruzovic R, Catto-Smith AG, Sawyer SM. Hypnotherapy for treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD005110. PMID: 17943840; doi: 10.1002/14651858.CD005110.pub2.
14. Sado M, Ota E, Stickley A, Mori R. Hypnosis during pregnancy, childbirth, and the postnatal period for preventing postnatal depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(6):CD009062. PMID: 22696381; doi: 10.1002/14651858.CD009062.pub2.
15. Nishi D, Shirakawa MN, Ota E, Hanada N, Mori R. Hypnosis for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(8):CD010852. PMID: 25118632; doi: 10.1002/14651858.CD010852.pub2.
16. Madden K, Middleton P, Cyna AM, Matthewson M, Jones L. Hypnosis for pain management during labour and childbirth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(5):CD009356. PMID: 27192949; doi: 10.1002/14651858.CD009356.pub3.
17. Izquierdo de Santiago A, Khan M. Hypnosis for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD004160. PMID: 17943812; doi: 10.1002/14651858.CD004160.pub3.
18. Barnes J, Dong CY, McRobbie H, Walker N, Mehta M, Stead LF. Hypnotherapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(10):CD001008. PMID: 2092772; doi: 10.1002/14651858.CD001008.pub2.
19. Liu J, Zhang P, Tian J, Li L, Li J, Tian JH, Yang K. Ozone therapy for treating foot ulcers in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(10):CD008474. PMID: 26505864; doi: 10.1002/14651858.CD008474.pub2.
20. Rickard GD, Richardson RJ, Johnson TM, McColl DC, Hooper L. Ozone therapy for the treatment of dental caries. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD004153; PMID: 15266519; doi: 10.1002/14651858.CD004153.pub2.
21. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Secretaria de Atenção à Saúde. Glossário temático: práticas integrativas e complementares em saúde/Ministério da Saúde, Secretaria-Executiva, Secretaria de Atenção à Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2018. ISBN 978-85-334-2583-5.
22. Bocci V. Biological and clinical effects of ozone: Has ozone therapy a future in medicine? *Br J Biomed Sci.* 1999;56(4):270-9. PMID: 10795372.
23. Brasil. Lei N° 12.401, de 28 de abril de 2011. Altera a Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Disponível em: <http://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/janeiro/28/LEI-12401.pdf>. Acessado em 2018 (25 out).

REVISTA

DIAGNÓSTICO & TRATAMENTO

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 (ensaio clínico, estudos de 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 graus 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;
- 5) a data e o local do evento no qual o artigo foi apresentado, se aplicável, como congressos ou defesas de dissertações ou teses;
- 6) fontes de apoio na forma de suporte financeiro, equipamentos ou drogas e número do protocolo;
- 7) descrição de qualquer conflito de interesse por parte dos autores;
- 8) endereço completo, e-mail e telefone do autor a ser contatado quanto a publicação na revista.

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/>).⁶

Referências

As referências bibliográficas (no estilo “Vancouver”, como indicada 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. No final de cada referência, insira o número “PMID” (para artigos indexados no PubMed) e o número “doi”, se disponível. 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.

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 2019 (6 maio).
2. CONSORT Transparent Reporting of Trials. Welcome to the CONSORT statement website. Disponível em: <http://www.consort-statement.org>. Acessado em 2019 (6 maio).
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. STROBE checklists. Disponível em: <https://www.strobe-statement.org/index.php?id=available-checklists>. Acessado em 2019 (6 maio).
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 2019 (6 maio).



XXXIII CONGRESSO BRASILEIRO DE **CEFALEIA**

XIV CONGRESSO DE **DOR OROFACIAL**

São Paulo | 24 a 26 de outubro de 2019

*Novos medicamentos e interdisciplinaridade:
uma nova era no tratamento da cefaleia*

Confira os principais temas que serão discutidos durante o Congresso:

- Os novos tratamentos específicos para enxaqueca: a era dos medicamentos anti-CGRP
- Avanços na fisiopatologia das cefaleias
- Cefaleias e prevalência no Brasil
- O paciente com enxaqueca crônica: diagnóstico e tratamentos
- O papel da equipe interdisciplinar no diagnóstico e tratamento das cefaleias
- Cefaleias e saúde mental
- Cefaleia na mulher: da menarca a menopausa
- Cefaleia na gestação e lactação
- Anticoncepção e enxaqueca na mulher
- Cefaleias na infância
- Cefaleia por uso excessivo de analgésicos: um problema de saúde pública
- Atualidades em cefaleia em salvas
- Cefaleias na Emergência: sinais de alerta para as cefaleias secundárias
- Tratamento da enxaqueca na Unidade de Emergência

Local/Informação/Inscrição

CENTRO DE CONVENÇÕES REBOUÇAS
Av. Rebouças, 600 - Pinheiros - São Paulo/SP
Tel.: (11) 3188-4281 | inscricoes@apm.org.br

Organização



Realização



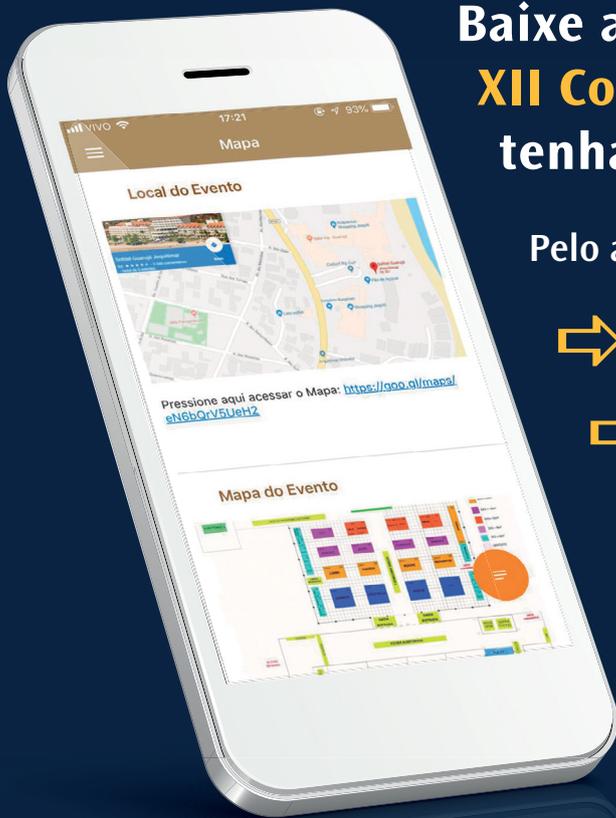
Garanta já a sua inscrição em www.apm.org.br/cefaleia



XII Congresso
Paulista de
NEUROLOGIA
2019

29 de maio a
1º de junho

Hotel
Sofitel Jequitimar
Guarujá – SP



Baixe agora o aplicativo oficial do
XII Congresso Paulista de Neurologia e
tenha uma experiência única do evento.

Pelo aplicativo você pode:

- ⇒ Interagir com os palestrantes em tempo real
- ⇒ Consultar a programação completa do evento (dias, temas e horários das aulas)
- ⇒ Baixar o conteúdo das palestras e muito mais!



Aproxime a câmera do seu celular para fazer o download ou busque na App Store ou Google Play por “CPN 2019”.

Certificação



Patrocínio Diamond
e Platinum



Patrocínio Diamond



Patrocínio Platinum



Patrocínio Gold



Apoio



Organização



Realização



Que tal reunir os amigos e a família em um final de semana no nosso Clube de Campo?



Hospede-se em um dos deliciosos chalés e aproveite ao máximo todo o incrível visual em meio à Mata Atlântica intocada.



Saiba mais:

Tels: (11) 4899-3535 / 18 / 19 / 36

e-mail: sedecampestre@apm.org.br

Horário de atendimento: 9h às 18h

Endereço: Estrada de Santa Inês, Km 10 - Caieiras, SP



2ª CORRIDA

**PROF. DR.
GETÚLIO DARÉ
RABELLO**



**XII Congresso
Paulista de
NEUROLOGIA
2019**

Vem aí a II Corrida Prof. Dr. Getúlio Dare Rabello, promovida pelo XII Congresso Paulista de Neurologia.

Quando: 31 de maio de 2019 (sexta-feira)

Local da largada: Praia de Pernambuco – Em frente ao Sofitel Jequitimar

Horário previsto de largada: 6h

O PERCURSO

A corrida será disputada na distância de 3km e terá a duração máxima de 1h30 (uma hora e trinta minutos). O atleta que, em qualquer dos trechos, não estiver dentro do tempo projetado, será convidado a se retirar da corrida.

MAIS INFORMAÇÕES

Poderão participar apenas congressistas inscritos no XII Congresso Paulista de Neurologia, que realizarem a inscrição na secretaria do evento entre os dias 29 e 30 de maio de 2019.

Acesse o site para conferir o termo de responsabilidade. Após preenchido, o termo deverá ser entregue na secretaria do evento no ato da inscrição.

Bora correr? Nos vemos lá! Saiba mais em www.apm.org.br/neurologia.



Scaneie o QRcode e acesse as informações do Congresso.

Apoio



Organização



Realização



COM A QUALICORP VOCÊ

PO:DE

Médico: graças à parceria da Qualicorp com a APM e mais de 500 entidades de classe, você pode escolher um plano de saúde ideal para as suas necessidades.

Planos de saúde a partir de

R\$ **240**¹

SulAmérica
Saúde

Central Nacional
Unimed

bradesco
saúde

CONFIRA AS VANTAGENS E ESCOLHA SEU PLANO AGORA.

0800 799 3003
qualicorp.com.br/anuncio



Qualicorp
Sempre do seu lado.