

REVISTA

DIAGNÓSTICO & TRATAMENTO

VOLUME 21 • EDIÇÃO 2

- Revisão narrativa da literatura: Prevenção de tromboembolismo venoso (trombose venosa profunda e embolia pulmonar) em pacientes clínicos e cirúrgicos

- Medicina baseada em evidências: Evidências de revisões sistemáticas Cochrane sobre prevenção e tratamento de melanoma

- Medicina sexual: Transtornos sexuais dolorosos femininos

- Residência e ensino médico: Concorrendo com o Professor Google, ou da importância atual da aula magistral



BREVE LANÇAMENTO



✂

VOCÊ NA VILA CLEMENTINO
POR INTEIRO. COM VISTA
PARA O PARQUE.

✂

Eugenia®



FOTO DA VISTA REAL NA ALTURA APROXIMADA DO 14º ANDAR

2 E 3 DORMS.
(1 SUÍTE)
68 m² E 95 m²
1 E 2 VAGAS



SKY LOUNGE
COM VISTA
PARA O
IBIRAPUERA

VISITE O STAND: RUA DR. DIOGO DE FARIA, 1.337
A POUCOS METROS DO PARQUE DO IBIRAPUERA

VISTACLEMENTINO.COM.BR 5 0 8 1 - 5 3 0 3



O AQUA é uma certificação concedida a empreendimentos que buscam a integração e favorecem o desenvolvimento socioeconômico e sustentável.

FUTURA INTERMEDIÇÃO:

TRISUL
vendas

BrasilBrokers
brasilbrokers.com.br

FUTURA REALIZAÇÃO E CONSTRUÇÃO:

TRISUL

O empreendimento só poderá ser comercializado após o registro do Memorial de Incorporação no cartório de registro de imóveis. Todas as áreas serão entregues conforme Memorial Descritivo do empreendimento. Os ambientes poderão sofrer pequenos ajustes decorrentes do desenvolvimento dos projetos executivos de estrutura, arquitetura e instalações. Futura intermediação imobiliária: Trisul Vendas Consultoria em Imóveis Ltda. – Creci: J 20186 – Av. Paulista, 37 – 18º andar – Bela Vista – São Paulo – CEP 01311-902 – Tel.: (11) 3147-0001. Frema Consultoria Imobiliária S.A. – Creci: 497J – Av. Sumaré, 1.700 – CEP 01252-120 – São Paulo-SP – Tel.: (11) 2121-7200. Imagens ilustrativas.

SUMÁRIO

REVISTA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO • VOLUME 21 • EDIÇÃO 2

Expediente	ii	
Editorial	55	A transcendência do câncer (ou dos cânceres): algumas possíveis lições do caso fosfoetanolamida <i>Paulo Andrade Lotufo</i>
Revisão narrativa da literatura	59	Prevenção de tromboembolismo venoso (trombose venosa profunda e embolia pulmonar) em pacientes clínicos e cirúrgicos <i>Simone Karine dos Santos Vitor, Julia Pozzetti Daou, Aécio Flávio Teixeira de Góis</i>
Relato de caso	65	Pioderma gangrenoso da mama – relato de caso e aspectos relevantes para o diagnóstico precoce <i>Wagner Machado de Moraes Busato, Luciana Takata Pontes, Paulo Eduardo Neves Ferreira Velho, Renata Ferreira Magalhães</i>
Dermatologia	70	Aplasia cutânea congênita relacionada à exposição ao metimazol durante gestação <i>José Donizeti de Meira Júnior, Ana Cláudia Cavalcante Espósito, Nicole França Holmo, Hamilton Ometto Stolf, Sílvia Alencar Marques</i>
POEMs: Patients-oriented evidence that matters	74	American College of Physicians (ACP): não faça rastreamento de doenças cardíacas em adultos de baixo risco <i>Autores da tradução: Pablo Gonzáles Blasco, Marcelo Rozenfeld Levites, Pedro Subtil de Paula</i>
	76	Rastreamento para diabetes tipo 2 não reduz mortalidade <i>Autores da tradução: Pablo Gonzáles Blasco, Marcelo Rozenfeld Levites, Pedro Subtil de Paula</i>
Linguagens	78	Semiologia <i>Alfredo José Mansur</i>
Residência e ensino médico	80	Concorrendo com o Professor Google, ou da importância atual da aula magistral <i>Olavo Pires de Camargo</i>
Eletrocardiograma	82	Extrassístoles ventriculares ou supraventriculares? <i>Antonio Américo Friedmann</i>
Medicina baseada em evidências	84	Evidências de revisões sistemáticas Cochrane sobre prevenção e tratamento de melanoma <i>Manaira Avila, Carolina de Oliveira Cruz, Rachel Riera</i>
Medicina sexual	89	Transtornos sexuais dolorosos femininos <i>Ana Patricia Avancini Brasil, Carmita Helena Najjar Abdo</i>
Destaques Cochrane	93	Prevenção do estresse ocupacional em profissionais da saúde <i>Tradução: Centro Cochrane do Brasil e Liga de Saúde Baseada em Evidências da Universidade Federal de Medicina (EPM-Unifesp)</i> <i>Autoria dos comentários independentes: João Silvestre Silva-Júnior</i>
	95	Efetividade e custo-efetividade de cuidados paliativos domiciliares para adultos com doenças avançadas e seus cuidadores <i>Tradução: Centro Cochrane do Brasil e Liga de Saúde Baseada em Evidências da Universidade Federal de Medicina (EPM-Unifesp)</i> <i>Autoria dos comentários independentes: Maurício de Miranda Ventura</i>
Resenha	97	Comentários sobre o livro: <i>The Great Prostate Hoax – How big medicine hijacked the PSA test and caused a public health disaster</i> <i>Autoria dos comentários: Rodrigo Diaz Olmos</i>
Instruções aos autores	I	

Imagem da capa:

Nelson Molina - Sorocaba, 1958

Primeira sede da Escola Paulista de Medicina, 2010

Óleo sobre tela - 60 x 80 cm

Acervo da Pinacoteca da Associação Paulista de Medicina

Foto: Pedro Sgarbi

REVISTA

DIAGNÓSTICO & TRATAMENTO

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

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

Editores

Paulo Andrade Lotufo
Álvaro Nagib Atallah

Assistente Editorial

Marina de Britto

Assessora Editorial

Rachel Riera

Editores Associados

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

Jornalista Científica e Editora

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

Produção Editorial

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

Conselho Editorial

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 (Imunologia)
Carmita Helena Najjar Abdo (Psiquiatria)
Délcio Matos (Coloproctologia/Gastroenterologia Cirúrgica)
Eduardo Katchburian (Microscopia Eletrônica)
Edmund Chada Baracat (Ginecologia)
Enio Buffolo (Cirurgia Cardiovascular)
Ernani Geraldo Rolim (Gastroenterologia)
Fernando Antonio Patriani Ferraz (Neurocirurgia)
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 Cutait (Gastroenterologia e Proctologia)
Rubens Belfort Mattos Junior (Oftalmologia)
Rubens Nelson A. de Assis Reimão (Neurologia)
Sérgio Luiz Faria (Radioterapia)
Ulysses Fagundes Neto (Gastroenterologia Pediátrica)
Ulysses G. Meneghelli (Gastroenterologia)

Correspondências para

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

TODOS OS DIREITOS RESERVADOS À ASSOCIAÇÃO PAULISTA DE MEDICINA

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



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

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

A transcendência do câncer (ou dos cânceres): algumas possíveis lições do caso fosfoetanolamida

Paulo Andrade Lotufo¹

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

SERIA O INÍCIO DE UM CONTO DO REALISMO FANTÁSTICO OU REALISMO MÁGICO

Tal como um raio em céu azul, a cura do câncer foi descoberta no Brasil no segundo semestre de 2015. Tal proeza foi obra de um professor de química com currículo acadêmico bem modesto, cuja área de atuação, segundo ele, seria “resina de mamona, óleo essencial e resinas poliuretanas”. Aguarda-se o anúncio da Academia de Ciências da Suécia do primeiro prêmio Nobel a um brasileiro.

MAS... ERA A MAIS PURA E DURA REALIDADE

O mundo somente teve conhecimento de que uma substância denominada fosfoetanolamida seria indicada para tratar o câncer quando a imprensa leiga divulgou a quantidade enorme de ações judiciais contra a Universidade de São Paulo (Instituto de Física de São Carlos) de querelantes exigindo a pílula para tratamento do câncer. Da noite para o dia, um laboratório acadêmico, dirigido por um professor com trajetória alheia à oncologia ou à farmacologia, foi equiparado a uma planta industrial moderna e segura de fármacos de última geração. Da noite para o dia, os cânones universais da pesquisa clínica foram igualados

à pregação de um vendedor de feira livre empurrando raízes medicinais. Da noite para o dia, o edifício da ética em pesquisa com humanos, construído com enorme dificuldade em décadas, se converteu em uma tenda com uma quiromante predizendo o futuro de incautos.

Nas “redes antissociais” tornou-se voz corrente que a fosfoetanolamida é um verdadeiro milagre e que médicos coniventes com a indústria farmacêutica estariam boicotando a excepcional descoberta do pesquisador de São Carlos, que além do Nobel, talvez merecesse a beatificação, porque não a canonização. Marqueteiros, sempre eles, instruíram governadores de Estados, deputados e senadores que a manifestação favorável à “pílula do câncer” seria muito popular e traria dividendos eleitorais. Para formalizar essa enorme tragédia, o Congresso Nacional aprovou a sua disponibilização em março de 2016. Ao mesmo tempo em que os primeiros testes (financiados pelo Ministério de Ciência e Tecnologia) mostravam que, *in vitro*, nem o peso referido pelo pesquisador conferia com o identificado na análise inicial. A presidente da República aprovou a lei a despeito de parecer contrário da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

Para documentação histórica, será importante lembrar que, no meio dessa loucura, houve aqueles que mantiveram a sanidade, como médicos, farmacêuticos, cientistas, jornalistas especializados, associações profissionais, como esta Associação Paulista de Medicina, com manifestação expressamente

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

Endereço para correspondência:

Paulo Andrade Lotufo

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

Av. Prof. Lineu Prestes, 2.565

Butantã — São Paulo (SP) — Brasil

Tel. (+55 11) 3091-9300

E-mail: palotufo@hu.usp.br

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

contrária à “pílula do câncer”. O mesmo se diga de dois atores importantes, mas que ficaram impotentes em todo esse processo: a já citada Anvisa e a Reitoria da Universidade de São Paulo (USP). A lei, sancionada pela Presidência da República, significaria o início do fim dos princípios de “autoridade sanitária” e “autonomia universitária”, mas o caso foi salvo pelo Supremo Tribunal Federal, que considerou inconstitucional a lei por não garantir o princípio da tutela da saúde pelo estado. Não caberá, neste espaço, discutir o porquê do sucesso dos milagreiros e impostores da vida eterna em pleno século XXI.

Uma questão importante e relevante no momento é refletir sobre equívocos e lugares comuns que, médicos e acadêmicos, muitas vezes por hábito, acabamos repetindo e, que permitem que credices relativas ao câncer encontrem terreno fértil para crescer e se disseminar.

A CONSTRUÇÃO SOCIAL DO CÂNCER: O “INIMIGO EXTERNO” E A “CORRUPÇÃO”

O livro de Susan Sontag, com o título “A Doença com Metáfora”, foi escrito após a autora se tratar de um câncer de mama. Ela faz um paralelo da construção social do câncer no século XX com a tuberculose no século XIX.¹ Duas metáforas relativas ao câncer são frequentes na obra, e explicam como uma doença desencarna do terreno da ciência para o espaço da magia.

A primeira metáfora a ser assinalada é aquela que associa o câncer a um inimigo externo. Nos Estados Unidos, ninguém morre de câncer, mas “ele ou ela morreu após anos lutando contra um câncer”. Destaque para “lutando”. Aqui, também se adotou essa terminologia exclusiva às neoplasias malignas. A imprensa não noticia morte de alguém que “lutou contra o enfisema ou a insuficiência cardíaca”, mas que “morreu lutando contra o câncer”, às vezes com advérbios, “bravamente”, “estoicamente”. A segunda metáfora é designar a corrupção como um câncer. Por mais que uma pessoa, partido político ou empresa atue ilegalmente com práticas corruptas, a metáfora, “um câncer que corrói as instituições democráticas” é repetida diuturnamente. Corrupto é corrupto, uma questão moral. Ser portador de um câncer nada tem a ver com a moral e a ética. Considerar uma doença como inimigo externo ou exemplo de atividade criminosa é um artifício da retórica que justificaria a transcendentalidade do câncer comparado às demais doenças. Ou talvez, o artigo indefinido seria mais adequado aqui: “...de **um** câncer comparado às demais doenças”.

CONCEITOS E ERROS REPETIDOS POR MÉDICOS E PESQUISADORES

Médicos e pesquisadores não somente não criticamos o uso metafórico da doença e, ainda mais, colaboramos em

criar uma imagem mágica e irreal do câncer, como se a ciência, a medicina e saúde pública nada fizeram, décadas a fio, para prevenir, diagnosticar e tratar o câncer. Vamos citar seis erros frequentes:

- 1. O câncer é a doença que mais mata! Errado.** No imaginário popular, segundo pesquisa do Datafolha divulgada na *Folha de S.Paulo* 60% da população acha que o câncer é a principal causa de morte no país.² As estatísticas oficiais, no entanto, mostram que mortalidade por neoplasias malignas (15%) é a metade da provocada pelas doenças do aparelho circulatório (30%).*
- 2. A mortalidade por câncer irá superar as doenças cardiovasculares. Errado.** O culpado pela disseminação dessa afirmativa foi o Center for Disease Control and Prevention (CDCP) dos Estados Unidos.³ Os autores do CDCP compararam todas as neoplasias (23,3% dos óbitos) com as doenças do coração (24,2), mas não com a totalidade do capítulo das doenças do aparelho circulatório, que representavam 32% do total de óbitos naquele ano nos Estados Unidos.
- 3. O câncer é inevitável e não prevenível. Errado.** As curvas de incidência e de mortalidade mostram que a maioria dos cânceres tem apresentado taxas decrescentes com o correr do tempo.⁴ Desde os estudos de Ernst Wynder, em 1950, associando o tabagismo ao câncer,⁵ as políticas públicas de redução do consumo de cigarro tiveram sucesso enorme, principalmente no Brasil.⁶ A mortalidade por câncer de pulmão (que mede muito bem a incidência da doença) encontra-se no Brasil em declínio entre os homens desde 2006.⁶ Além do sucesso da redução do tabagismo nos Estados Unidos e Brasil, há outras duas ações que irão reduzir ao mínimo a incidência de cânceres associados ao papilomavírus (HPV) e à hepatite B: o impacto da redução da circulação do HPV será imenso em geração futura porque ele se associa aos cânceres de colo de útero (99,7% dos casos), ânus (90%), orofaringe (60%), pênis (63%) e vulva e vagina (70%).⁷ Em países com prevalência elevada do vírus B da hepatite, como Taiwan, a introdução da vacina reduziu a incidência em 92% e houve também redução importante na incidência de hepatocarcinomas entre 1977-1980 e 2001-2004.⁸
- 4. O câncer é decorrência inevitável do envelhecimento. Em termos.** A incidência dos cânceres em geral aumenta com a idade, mas com um pico calculado em torno dos 75-90 anos em países com população mais idosa, como a Dinamarca.⁹ Ou seja, dependerá muito da longevidade específica de cada população. No Brasil, sim, o aumento da proporção de idosos irá aumentar o número de casos nas próximas duas décadas.
- 5. Não há tratamento para o câncer. Errado.** Desde Sidney Farber e o uso da aminopterina para leucemia nos anos 1940,¹⁰ o tratamento do câncer, ano após ano, tem reduzido

*Os dados podem ser calculados acessando <http://datasus.saude.gov.br/>

a letalidade dos casos diagnosticados e melhorado a qualidade de vida dos sobreviventes. Tudo isso enredado em tentativas e erros com altas doses de quimioterápicos, transplante de medula para tumores sólidos, imunoterapia, que alcançaram sucesso limitado.¹¹ Apesar de dificuldades e frustrações, dois medicamentos, a herceptina (trastuzumab) para câncer de mama com receptores HER e o imatinibe para leucemia mieloide crônica, tiveram impacto específico tão relevante quanto o início da antibioticoterapia.^{12,13} O tamoxifeno em uso continuado tornou-se uma intervenção de enorme valia para aumentar a sobrevivência de pacientes com câncer de mama.¹⁴

6. A cirurgia para o câncer é mutilante. Errado. Essa afirmativa dá a impressão de que estamos em 1894, quando Willian Halsted acabou de publicar suas orientações para cirurgia de mama.¹⁰ Hoje, as técnicas cirúrgicas são cada vez mais precisas e as reparações plásticas são quase perfeitas. A mastectomia radical com a retirada da musculatura peitoral foi enterrada no mínimo há 15 anos desde os resultados de longo prazo de Bernard Fisher, embora os dados preliminares tenham sido anteriores à publicação de 2002.¹⁵

NÃO HÁ SINGULARIDADE PARA O CÂNCER, MAS SIM DIVERSIDADE EXTREMA

Nas descrições para efeito de apresentação, utilizou-se o singular, como se houvesse essa materialidade em termos clínicos. As diferenças entre as diversas

neoplasias malignas são enormes. De baixa letalidade (basocelular de pele) a alta letalidade (corpo e cauda de pâncreas); com determinante relacionado predominante (pulmão) ou origem genética mais bem definida (leucemias). Falar somente em câncer seria quase o mesmo que juntar todo o conjunto das doenças do aparelho circulatório no rótulo “aterosclerose”.

O PAPEL DAS UNIVERSIDADES E DA IMPRENSA

Finalmente, não há como não responsabilizar as universidades, agências de fomento e seus órgãos de imprensa por dar publicidade exagerada a várias descobertas de seus pesquisadores. Mas esse tema ficará para outro espaço. O caso da fosfoetanolamida para o tratamento do câncer não é o primeiro relacionado à USP. Em 2000 houve processo policial e sindicância administrativa da própria Universidade referente à comercialização da *Pfafia paniculata* por professor da USP.¹⁶ Mas esse fato não trouxe ensinamento no terreno da divulgação científica. Incrível, mesmo com o caso da fosfoetanolamida em seu auge midiático, o *Jornal da USP* reduziu uma pesquisa de interesse, denominada “Ação quimiopreventiva do óleo de pequi em modelos murinos de hepatocarcinoma” em “Óleo de pequi previne câncer de fígado”.^{17,18} A repercussão na internet está sendo grande. Em breve, mais um processo judicial para liberar o óleo de pequi.

E, novamente, nos transportamos da imanência para a transcendência de um câncer.

REFERÊNCIAS

1. Sontag S. A doença como metáfora. Rio: Graal; 2004.
2. Collucci C. Brasileiro acha que câncer mata mais que infarto e AVC. Folha de S. Paulo, 27/11/2013. Disponível em: <http://www1.folha.uol.com.br/equilibrioesaude/2013/11/1377069-brasileiro-acha-que-cancer-mata-mais-que-infarto-e-avc.shtml>. Acessado em 2016 (28 abr).
3. Murphy SL, Xu J, Kochanek KD. Deaths: final data for 2010. Natl Vital Stat Rep. 2013;61(4):1-117.
4. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2015;385(9963):117-71.
5. Wynder EL, Graham EA. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma; a study of 684 proved cases. J Am Med Assoc. 1950;143(4):329-36.
6. Malta DC, Vieira ML, Szwarcwald CL, et al. Tendência de fumantes na população Brasileira segundo a Pesquisa Nacional de Amostra de Domicílios 2008 e a Pesquisa Nacional de Saúde 2013 [Smoking Trends among Brazilian population - National Household Survey, 2008 and the National Health Survey, 2013]. Rev Bras Epidemiol. 2015;18(supl. 2):45-56.
7. Bailey HH, Chuang LT, duPont NC, et al. American Society of Clinical Oncology Statement: Human Papillomavirus Vaccination for Cancer Prevention. J Clin Oncol. 2016 Apr 11. pii: JCO672014. [Epub ahead of print].
8. Chiang CJ, Yang YW, You SL, Lai MS, Chen CJ. Thirty-year outcomes of the national hepatitis B immunization program in Taiwan. JAMA. 2013;310(9):974-6.
9. Pedersen JK, Engholm G, Skytthe A, Christensen K; Academy of Geriatric Cancer Research (AgeCare). Cancer and aging: Epidemiology and methodological challenges. Acta Oncol. 2016;55 Suppl 1:7-12.
10. Farber S, Diamond LK. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroylglutamic acid. N Engl J Med. 1948;238(23):787-93.
11. Mukherjee S. O imperador de todos os males: uma biografia do câncer. São Paulo: Companhia das Letras; 2012.

12. Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*. 2013;381(9869):805-16.
13. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1673-84.
14. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2006;355(23):2408-17.
15. Fisher B, Jeong J, Anderson S, et al. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med*. 2002;347(8):567-75.
16. Tribunal de Justiça do Estado de São Paulo. Ação Civil Pública - Ministério Público do Estado de São Paulo Processo 0000022-31.2002.8.26.0053 (053.02.000022-0). Casa da Paffia Paniculata Farmacia e Produtos Naturais Ltda e outros. *Diário de Justiça do Estado de São Paulo*. 15/01/2013. p. 707-19.
17. Palmeira SM, Silva PR, Ferrão JS, et al. Chemopreventive effects of pequi oil (*Caryocar brasiliense* Camb.) on preneoplastic lesions in a mouse model of hepatocarcinogenesis. *Eur J Cancer Prev*. 2015 Aug 18. [Epub ahead of print]
18. Quinto AC. Óleo de pequi previne câncer de fígado. *Jornal da USP*. XXX (1099); 14 a 20/3/2016. Disponível em: <http://espaber.uspnet.usp.br/jorusp/?p=51683>. Acessado em 2016 (28 abr).

Prevenção de tromboembolismo venoso (trombose venosa profunda e embolia pulmonar) em pacientes clínicos e cirúrgicos

Simone Karine dos Santos Vitor^I, Julia Pozzetti Daou^{II}, Aécio Flávio Teixeira de Góis^{III}

Disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)

RESUMO

O tromboembolismo venoso tem grande prevalência nas mais diversas áreas da medicina e está associado a altos índices de morbimortalidade. Sua profilaxia está bem estabelecida em certas situações, e muito se tem estudado a esse respeito. No entanto, a adesão dos serviços de saúde à trombopprofilaxia ainda está muito aquém do ideal. Neste artigo, abordamos os atuais métodos de trombopprofilaxia em pacientes clínicos (com especial atenção para os oncológicos) e cirúrgicos.

PALAVRAS-CHAVE: Revisão, embolia pulmonar, trombose venosa, tromboembolia venosa, prevenção de doenças

INTRODUÇÃO

O tromboembolismo venoso (TEV) é a principal causa de morte evitável em pacientes hospitalizados, apesar de todos os avanços na prevenção e na terapêutica. Nos Estados Unidos, há cerca de 200 mil mortes por TEV ao ano.¹⁻⁴ No Brasil, a estimativa da incidência de TEV é feita por meio de necrópsias. Maffei e colaboradores revisaram 998 necrópsias feitas no Hospital das Clínicas da Unesp, entre 1969 e 1976, e encontraram 166 casos de TEV (16,6%), entre os quais 3,8% de todas as necrópsias tinham TEV considerado como causa de óbito. No Hospital Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, Golin e colaboradores estudaram 16.466 necrópsias realizadas no período de 24 anos e

concluíram que, dos 782 (4,7%) casos de TEV, 533 foram letais.⁵ A taxa de mortalidade brasileira por TEV ao ano é de 2,09 por 100.000 habitantes ao ano.⁶

Na ausência de profilaxia, a incidência de TEV varia de 10 a 20% em pacientes clínicos internados e de 15% a 40% em pacientes cirúrgicos. As disparidades entre as incidências são justificadas pela diferença nos formatos de estudo: prospectivos e retrospectivos, com busca ativa ou por descrição de manifestações clínicas.⁷

Existem fatores de risco que aumentam as chances de TEV em pacientes clínicos e cirúrgicos hospitalizados, e cada vez mais a relação com o pós-operatório de cirurgia prolongada ou neoplasia aumenta em muito o risco de tromboembolismo. Nos eventos que ocorrem fora do hospital, cada vez mais

^IAcadêmica do quinto ano do curso de Medicina da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo.

^{II}Acadêmica do quarto ano do curso de Medicina da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo.

^{III}Professor de Medicina e Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo. Doutor em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Endereço para correspondência:

Julia Pozzetti Daou
Rua Botucatu, 740 — 3º andar
Vila Clementino — São Paulo (SP)
CEP 04023-900
Tel. (11) 5576-4203
E-mail: juliapozzetti@hotmail.com

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

Entrada: 23 de julho de 2015 — Última modificação: 24 de fevereiro de 2016 — Aceite: 25 de fevereiro de 2016

a obesidade, com índice de massa corpórea (IMC) acima de 35 kg/m²,⁸ e o uso de anabolizantes têm se correlacionado com o risco de trombose.⁹

A prevenção pode ser feita com agentes mecânicos (meias de compressão e botas de compressão pneumática intermitente), com melhor evidência nos pacientes cirúrgicos, e com agentes farmacológicos, como heparina não fracionada, heparina de baixo peso molecular, fondaparinux e os denominados novos anticoagulantes orais: inibidores da trombina (dabigatran) e do fator Xa (rivaroxabana e apixabana).

Nesta revisão narrativa, discutiremos as melhores evidências para prevenção de TEV em pacientes clínicos e cirúrgicos.

OBJETIVO

O objetivo deste estudo é discutir os atuais métodos de tromboprevenção em pacientes clínicos (com especial atenção para pacientes oncológicos) e cirúrgicos, assim como a importância de sua adesão pelos serviços de saúde.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura. A busca por artigos foi realizada nas bases de dados PubMed, Biblioteca Cochrane e Lilacs, considerando os artigos publicados até 7 de julho de 2015. Para a realização da pesquisa, foram utilizados a estratégia e os descritores: (pulmonary embolism [Mesh Terms] OR deep venous thrombosis [Mesh Terms] OR venous thrombosis [Mesh Terms]) AND (disease prevention OR prevention and control). Foram encontrados 6.464 estudos, como mostra a **Tabela 1**.

Tabela 1. Busca na base de dados PubMed, Biblioteca Cochrane e Lilacs com número de resultados

Base de Dados	Estratégia de Busca	Resultados
PubMed	(pulmonary embolism [Mesh Terms] OR deep venous thrombosis [Mesh Terms] OR venous thrombosis [Mesh Terms]) AND (disease prevention OR prevention and control) AND (systematic[sb] OR Clinical Trial[ptyp])	2.317
Biblioteca Cochrane	pulmonary embolism OR deep venous thrombosis OR venous thrombosis AND disease prevention OR prevention and control	4.117
Lilacs	pulmonary and embolism or deep and venous and thrombosis or venous and thrombosis and disease and prevention or prevention and control	30

Os critérios de inclusão foram: artigos que analisassem os riscos de TEV em determinadas entidades clínicas (câncer, quimioterapia em pacientes com câncer e cirurgias por quaisquer motivos) e que abordassem os atuais dados sobre a prevenção de TEV nesses grupos de pacientes. Para abordar os métodos de profilaxia, utilizamos apenas revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados.

DISCUSSÃO

Profilaxia clínica em câncer

As situações clínicas mais relacionadas ao risco de TEV são: estar hospitalizado, ter mais de 40 anos, apresentar mobilidade reduzida por mais de três dias, presença de trombofilias, câncer e história de TEV prévio. No contexto da medicina interna, o TEV está muito relacionado a situações que cursam com hipoxemia (como doença pulmonar obstrutiva crônica exacerbada) e com resposta inflamatória elevada (como choque séptico, doença inflamatória intestinal, doenças reumatológicas em atividade, síndrome nefrótica).¹⁰⁻¹⁴ Nesta revisão, optamos por discutir a profilaxia de TEV em pacientes com câncer.

A associação entre câncer e risco aumentado para TEV é bem estabelecida. Os eventos trombolíticos são responsáveis pela segunda causa de morte nos casos de neoplasias. Os tumores mais trombogênicos são os adenocarcinomas, em especial, o tumor de pâncreas. Das neoplasias hematológicas, as leucemias agudas e linfomas não Hodgkin se destacam como os mais trombogênicos.^{15,16}

O indivíduo com câncer tem seis a sete vezes mais chance de desenvolver TEV sintomática em relação a outros indivíduos. Quando submetido a uma intervenção cirúrgica, tem duas vezes mais chances de ter um evento trombolítico em relação a um paciente sem neoplasia.¹⁵⁻¹⁷

Os fatores que determinam o aparecimento de trombose no paciente com câncer são: tipo histológico, estadiamento, biópsia oncológica, cirurgia e infecções associadas à neoplasia.^{15,16} As teorias atuais dos episódios de TEV em neoplasia relacionam o episódio trombotico com um estágio mais avançado e pior prognóstico do paciente.¹⁶

A ativação extravascular da coagulação com moléculas como o fator tecidual e fosfolipídios de membranas (como a fosfatidilserina), encontradas nas células tumorais e em micropartículas circulantes, seria responsável por induzir fenômenos tromboembólicos.¹⁸

Segundo o estudo Endorse,¹⁷ apenas 50% dos pacientes com alto risco de trombose apresentam algum tipo de profilaxia prescrita. A profilaxia mecânica tem pouca evidência de ser totalmente eficaz de maneira isolada em pacientes oncológicos, devendo ser usada em associação

com a profilaxia farmacológica.¹⁶ Devido à hiperativação pós-operatória da coagulação no paciente com câncer, as cirurgias de médio e grande porte devem ter profilaxia estendida de quatro a seis semanas.¹⁹

A profilaxia ambulatorial deve ser feita nos pacientes em uso de talidomida. Atualmente, tem-se utilizado o Khorana Score (**Tabela 2**), que avalia o risco de trombose ambulatorial e que recomenda profilaxia em pacientes de alto risco (≥ 3 pontos deste escore).¹⁹

Profilaxia cirúrgica

Dos pacientes em pós-operatório oncológico ou ortopédico, 40% desenvolvem TEV. O maior risco é a partir da terceira semana pós-operatória.²⁰ Nesses casos, deve-se manter a profilaxia estendida, com duração de pelo menos quatro semanas.²¹ A profilaxia, se aplicada por uma semana, já é capaz de reduzir 60% dos casos.²¹ No caso dos pacientes oncológicos, apesar de possuírem alto risco de TEV, também apresentam grandes chances de sangramentos e de necessidade de transfusão.^{22,23} No entanto, o uso de heparina preventiva diminui quase três vezes as chances de TEV.²⁴

Há dois modos de se estratificar a necessidade de tromboprofilaxia, uma considera os riscos em cada paciente com suas predisposições para desenvolver TEV devido à doença ou ao procedimento, a outra implementa prevenção de rotina para todos os pacientes que pertencem a um determinado grupo de cirurgia.²⁵ Um exemplo desta última é a **Tabela 3**, que mostra o escore de prevenção de tromboembolismo da American College of Obstetricians and Gynecologists,²⁶ ou o consenso da American College of Chest Physicians (ACCP),²⁷ que descreve a estratificação de risco de TEV em cirurgias não ortopédicas. Como exemplo do primeiro modo de estratificação citado, temos os escores de Roger e cols.²⁸ e o de Caprini.²⁹ Além disso, são fatores de risco maiores: TEV prévio, câncer, idade maior que 60 anos, cirurgia de duração maior que 30 minutos e acamados, principalmente a partir do terceiro dia.²⁵

Existem duas modalidades de prevenção de TEV, os métodos mecânicos e os farmacológicos, utilizados variando de acordo com a cirurgia e com o paciente. Os métodos

mecânicos aumentam a velocidade do fluxo venoso dos membros inferiores, reduzindo estase venosa, e possuem efeito fibrinolítico sobre o endotélio vascular.³⁰ O método mecânico é mais efetivo em pacientes com risco baixo ou intermediário, para circunstâncias de impossibilidade de uso de anticoagulantes, ou em situações de muito alto risco, como reforço para os meios farmacológicos.³⁰

Dentre esses métodos, há a meia de compressão e a compressão pneumática intermitente. A meia pode ser até o joelho ou até a coxa, não se sabe exatamente qual delas é mais efetiva. Em uma revisão Cochrane, que avaliou 496 pacientes comparando meia até o joelho e até a coxa, não foram encontradas diferenças estatísticas entre as duas alturas, mas os resultados dessa revisão são considerados fracos, uma vez que os estudos incluídos eram muito heterogêneos.³¹ A meia aumenta 36% da velocidade de fluxo e pode ser classificada em suave, para descanso e prevenção de varizes, média, para prevenção de TVP, e alta, para síndrome pós-flebítica e insuficiência venosa crônica. Não beneficia pacientes de alto risco, mas reduz o TEV em 65% quando comparada a nenhuma profilaxia.³² No entanto, pode causar lesões de pele, como úlcera e necrose, e muitos pacientes referem incômodo ao usá-la.³³ Em estudo com 176 pacientes de cirurgia abdominal de grande porte, Willie-Jørgensen e colaboradores viram que os pacientes que usaram apenas heparina 5000 SC 12h-12h tiveram 12% de complicações tromboembólicas, enquanto aqueles que associaram a heparina o uso de meias elásticas tiveram apenas 2%.³⁴ A ação das meias em pacientes após acidente vascular encefálico (AVE) ainda não é bem especificada. Muir e colaboradores compararam pacientes de unidade de acidentes vasculares agudos em uso de meias elásticas (65) com pacientes na

Tabela 2. Escore de Khorana

Características do paciente	Pontuação
Muito alto risco (estômago, pâncreas)	2
Alto risco (pulmão, linfoma, ginecológico, bexiga ou testículos)	1
Contagem de plaquetas $\geq 350.000/\text{mm}^3$	1
Hemoglobina $\leq 10 \text{ g/dL}$	1
Leucócitos $\geq 11.000/\text{mm}^3$	1
IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1

IMC = índice de massa corpórea

Tabela 3. Classificação de risco TVP/TEV

Risco	Definição
Baixo	Cirurgia com duração menor que 30 minutos em pacientes com menos de 40 anos sem fatores de riscos.
Moderado	Cirurgia com duração menor que 30 minutos em paciente com fator de risco adicional; cirurgia com duração maior que 30 minutos em paciente entre 40 e 60 anos sem fatores de risco; cirurgia maior em paciente com menos de 40 anos sem fatores de risco adicionais.
Alto	Cirurgia com duração menor que 30 minutos em pacientes com mais de 60 anos ou com algum fator de risco adicional; cirurgia maior em paciente com mais de 40 anos ou com fator de risco adicional.
Muito alto	Cirurgia maior em paciente com mais de 60 anos, com TVP/TEV prévio, ou estado de hipercoagulabilidade diagnosticado.

TVP = trombose venosa profunda; TEV = tromboembolismo venoso.

mesma unidade apenas com cuidados gerais (32). No grupo com meias, o risco absoluto de TVP proximal foi de 4,6%, enquanto no grupo controle, 6,25%, com número necessário pra tratar (NNT) para benefício de 61. Apesar do estudo, para mostrar alguma evidência em favor da meia na prevenção de TEV em pacientes com acidente vascular encefálico (AVE), é necessário um estudo maior de confirmação.³⁵

A compressão intermitente diminui a estase por comprimir repetidamente o membro.³⁰ Ocorre de maneira rítmica, a cada 10 ou 20 minutos, a uma pressão de inflação de 35-40 mmHg, e a velocidade de fluxo aumenta de 180% a 240%. Reduz 50% o risco de TVP e em cirurgias ginecológicas oncológicas, reduz três vezes o risco.³⁶ Em uma revisão sistemática Cochrane, foi avaliada a efetividade de dois tipos de compressão intermitente. Não houve diferença quanto à prevenção de TVP entre a compressão plantar e a da coxa, mas esta última diminui o inchaço pós-operatório das coxas em cirurgias de quadril. A revisão, entretanto, só incluiu um ensaio clínico, sendo, portanto, com alto risco de viés.³⁷ Em cirurgias de alto risco, a eficácia do uso das botas pneumáticas é comparável ao uso de heparina fracionada e de baixo peso molecular (HFBPM). É uma forma de prevenção com custo elevado e baixa adesão.³⁸⁻⁴⁰

Os métodos farmacológicos previnem a formação de coágulos ao agirem em diferentes etapas da cascata de coagulação.³⁰ A heparina não fracionada é um fármaco muito efetivo na prevenção de TEV e é de baixo custo.³⁰ Estudos mostraram que a prevenção com heparina não fracionada é mais efetiva quando administrada duas horas antes da cirurgia e novamente a cada 8 horas ou 12 horas após a operação.^{30,41} Em metanálise, foi verificado que o uso da heparina não fracionada (HFN) reduziu em 18% as mortes por qualquer causa, 47% as mortes por TEP fatal e 41% o risco de TEP não fatal, no entanto, aumentou em 57% os riscos de sangramento maior não fatal.³³

Em metanálise, para avaliar a eficácia da heparina de baixo peso molecular (HBPM) na prevenção de TEV em cirurgias ortopédicas (excetuando-se as cirurgias maiores), 4.726 pacientes com mobilidade diminuída transitoriamente foram incluídos. Houve redução de 68% do risco de TEV naqueles com profilaxia por HBPM em comparação com aqueles sem profilaxia. Houve aumento de sangramentos maiores no grupo com HBPM, mas esse aumento não teve significância estatística. Uma limitação desse estudo, no entanto, foi o fato de algumas variáveis interferirem na eficácia da HBPM e não estarem descritas nos estudos, como o tipo de anestesia e tratamentos adjuvantes.²⁵ Em metanálise anterior, observou-se ligeira superioridade da HBPM quando comparada à heparina fracionada em cirurgias no geral, porém, o mesmo ou maior risco de sangramento.⁴² A HBPM é mais eficiente se administrada 2 horas antes da

cirurgia e depois a cada 8 horas ou 12 horas.⁴¹ O fondaparinux, mostra-se mais eficaz que HBPM quando utilizado em cirurgias ortopédicas maiores uma vez ao dia na dose de 2,5 mg subcutâneo, com início de 6 horas a 24 horas após a cirurgia.⁴³ Não deve ser usado, entretanto, em pacientes com *clearance* menor que 30 ml/min.⁷

Em pacientes com alto risco de TEV, a combinação de métodos mecânicos e farmacológicos aumenta a eficácia clínica da prevenção.^{44,45} Uma revisão sistemática Cochrane, que continha 19 estudos, mostrou que a prevenção combinada de métodos mecânicos e farmacológicos é quatro vezes mais efetiva que cada método sozinho e, por isso, em casos de altíssimo risco, a terapia combinada é sempre feita.²¹

Adesão à trombopprofilaxia

Mais de 12 milhões de norte-americanos estão em risco de desenvolver TEV, já que têm pelo menos um grande fator de risco.⁴ O desenvolvimento de trombose venosa profunda (TVP) aumenta o custo de internação em 10 mil dólares e o desenvolvimento de embolia pulmonar eleva este custo em 20 mil dólares.⁴ Os esforços para reduzir esses eventos podem ter um grande impacto nos custos e no cuidado dos pacientes.⁴

A profilaxia farmacológica adequada é realizada em apenas 34% a 42% dos pacientes clínicos internados com indicação de fazê-la.^{46,47} Em relação aos pacientes cirúrgicos com o alto risco para o desenvolvimento de TEV, essa taxa varia de 43% a 71%.⁴⁷ As principais causas de baixa aderência aos protocolos são o receio de sangramento, e conhecimento inadequado sobre TEV.²

Várias intervenções podem ser feitas para melhorar a aderência a protocolos de prevenção de TEV. Elas variam desde campanhas educativas até ferramentas na prescrição eletrônica, como a presença de um alerta, e tornar o preenchimento do escore de risco para TEV uma etapa intranponível.

CONCLUSÃO

O tromboembolismo venoso é uma manifestação muito prevalente, que está associada a grande morbimortalidade, de modo que é a causa de morte mais evitável nos pacientes internados.

Com relação aos pacientes ambulatoriais, mais estudos são necessários para estabelecer o papel da profilaxia de TEV. Nos pacientes cirúrgicos, a trombopprofilaxia é melhor estabelecida. No entanto, a adesão a ela ainda é de cerca de 50%. A trombopprofilaxia deve ser estimulada por meio de processos educativos e ferramentas na prescrição médica.

REFERÊNCIAS

- Lindblad B, Eriksson A, Bergqvist D. Autopsy-verified pulmonary embolism in a surgical department: analysis of the period from 1951 to 1988. *Br J Surg*. 1991;78(7):849-52.
- Martino MA, Borges E, Williamson E, et al. Pulmonary embolism after major abdominal surgery in gynecologic oncology. *Obstet Gynecol*. 2006;107(3):666-71.
- Dismuke SE, Wagner EH. Pulmonary embolism as a cause of death. The changing mortality in hospitalized patients. *JAMA*. 1986;255(15):2039-42.
- Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998: an analysis using multiple-cause mortality data. *Arch Intern Med*. 2003;163(14):1711-7.
- Golin V, Sprovieri SR, Bedrikow R, Salles MJ. Pulmonary thromboembolism: retrospective study of necropsies performed over 24 years in a university hospital in Brazil. *Sao Paulo Med J*. 2002;120(4):105-8.
- Darze ES, Casqueiro JB, Ciuffo LA, Santos JM, Magalhães IR, Latado AL. Mortalidade por Embolia Pulmonar no Brasil entre 1989 e 2010: Disparidades Regionais e por Gênero [Pulmonary Embolism Mortality in Brazil from 1989 to 2010: Gender and Regional Disparities. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(1):4-12.
- Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):381S-453S.
- Streiff MB. Predicting the risk of recurrent venous thromboembolism (VTE). *J Thromb Thrombolysis*. 2015;39(3):353-66.
- Dinger J, Assmann A, Möhner S, Minh TD. Risk of venous thromboembolism and the use of dienogest- and drospirenone-containing oral contraceptives: results from a German case-control study. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2010;36(3):123-9.
- Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2002;162(11):1245-8.
- Prandoni P, Samama MM. Risk stratification and venous thromboprophylaxis in hospitalized medical and cancer patients. *Br J Haematol*. 2008;141(5):587-97.
- Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23 Suppl 1):I9-16.
- Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med*. 2000;160(22):3415-20.
- Cohen AT, Alikhan R, Arcelus JI, et al. Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients. *Thromb Haemost*. 2005;94(4):750-9.
- Lee AYY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risk and outcomes. *Circulation*. 2003;107:I-17-I-21. Disponível em: http://circ.ahajournals.org/content/107/23_suppl_1/I-17.full.pdf+html. Acessado em 2015 (11 dez.)
- Sørensen HT, Mellempkjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancer associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2000;343(25):1846-50.
- Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet*. 2008;371(9610):387-94.
- Zwicker JL, Liebman HA, Neuberger D, et al. Tumor-derived tissue factor-bearing microparticles are associated with venous thromboembolic events in malignancy. *Clin Cancer Res*. 2009;15(22):6830-40.
- Connors JM. Prophylaxis against venous thromboembolism in ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med*. 2014;370(26):2515-9.
- Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg*. 2006;243(1):89-95.
- Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med*. 2002;346(13):975-80.
- Siegal DM, Garcia D. Anticoagulants in cancer. *J Thromb Haemost*. 2012;10(11):2230-41.
- Kakkar AK, Haas S, Wolf H, Encke A. Evaluation of perioperative fatal pulmonary embolism and death in cancer surgical patients: the MC-4 cancer substudy. *Thromb Haemost*. 2005;94(4):867-71.
- Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of meta-analysis. *Ann Surg*. 1988;208(2):227-40.
- Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(3 Suppl):338S-400S.
- Committee on Practice Bulletins--Gynecology, American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 84: Prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Obstet Gynecol*. 2007;110(2 Pt 1):429-40.
- Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e195S-226S.
- Rogers SO Jr, Kilaru RK, Hosokawa P, et al. Multivariable predictors of postoperative venous thromboembolic events after general and vascular surgery: results from the patient safety in surgery study. *J Am Coll Surg*. 2007;204(6):1211-21.
- Bahl V, Hu HM, Henke PK, et al. A validation study of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method. *Ann Surg*. 2010;251(2):344-50.
- Shaw HA, Shaw JA. Thromboembolism Prophylaxis in Gynecologic Surgery. Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/2098556-overview#a1>. Acessado em 2015 (11 dez).
- Sajid MS, Desai M, Morris RW, Hamilton G. Knee length versus thigh length graduated compression stockings for prevention of deep vein thrombosis in postoperative surgical patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;5:CD007162.
- Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, Lees T. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;7:CD001484.

33. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e195S-226S.
34. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep thrombosis. *Ann Intern Med*. 1996;125(1):1-7.
35. Carrier M, Le Gal G, Wells PS, et al. Systematic review: the Trousseau syndrome revisited: should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism? *Ann Intern Med*. 2008;149(5):323-33.
36. Dentali F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther MA. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med*. 2007;146(4):278-88.
37. Zhao JM, He ML, Xiao ZM, et al. Different types of intermittent pneumatic compression devices for preventing venous thromboembolism in patients after total hip replacement. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD009543.
38. Clarke-Pearson DL, Synan IS, Dodge R, et al. A randomized trial of low-dose heparin and intermittent pneumatic calf compression for the prevention of deep venous thrombosis after gynecologic oncology surgery. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;168(4):1146-53; discussion 1153-4.
39. Maxwell GL, Synan I, Dodge R, Carroll B, Clarke-Pearson DL. Pneumatic compression versus low molecular weight heparin in gynecologic oncology surgery: a randomized trial. *Obstet Gynecol*. 2001;98(6):989-95.
40. Ginzburg E, Cohn SM, Lopez J, et al. Randomized clinical trial of intermittent pneumatic compression and low molecular weight heparin in trauma. *Br J Surg*. 2003;90(11):1338-44.
41. Chapelle C, Rosencher N, Jacques Zufferey P, et al. Prevention of venous thromboembolic events with low-molecular-weight heparin in the non-major orthopaedic setting: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthroscopy*. 2014;30(8):987-96.
42. Clarke-Pearson DL, DeLong E, Synan IS, et al. A controlled trial of two low-dose heparin regimens for the prevention of postoperative deep vein thrombosis. *Obstet Gynecol*. 1990;75(4):684-9.
43. Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR, Turpie AG. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *N Engl J Med*. 2001;345(18):1298-304.
44. Samama CM, Lecoules N, Kierzek G, et al. Comparison of fondaparinux with low molecular weight heparin for venous thromboembolism prevention in patients requiring rigid or semi-rigid immobilization for isolated non-surgical below-knee injury. *J Thromb Haemost*. 2013;11(10):1833-43.
45. Agnelli G, Piovella F, Buoncristiani P, et al. Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism after elective neurosurgery. *N Engl J Med*. 1998;339(2):80-5.
46. Rocha AT, Braga P, Ritt G, Lopes AA. Inadequacy of thromboprophylaxis in hospitalized medical patients. *Rev Assoc Med Bras*. 2006;52(6):441-6.
47. Deheinzelin D, Braga AL, Martins LC, Martins MA, Hernandez A, Yoshida WD, et al. Incorrect use of thromboprophylaxis for venous thromboembolism in medical and surgical patients: results of multicentric, observational and cross-sectional study in Brazil. *J Thromb Haemost*. 2006;4(6):1266-70.

Pioderma gangrenoso da mama – relato de caso e aspectos relevantes para o diagnóstico precoce

Wagner Machado de Moraes Busato^I, Luciana Takata Pontes^{II},
Paulo Eduardo Neves Ferreira Velho^{III}, Renata Ferreira Magalhães^{IV}

Clínica de Dermatologia e Cirurgia Campinas, Campinas, São Paulo

RESUMO

Contexto: O pioderma gangrenoso (PG) é doença inflamatória da pele, com intensa infiltração de neutrófilos, que pode surgir após cirurgia da mama. Há relatos cada vez mais frequentes, considerando o aumento desse procedimento nos dias atuais. Pode se desenvolver espontaneamente, associado ao trauma cirúrgico ou por certas doenças sistêmicas e neoplásicas. A manifestação clínica das úlceras é característica e deve ser lembrada nas evoluções cicatriciais desfavoráveis com intensa reação inflamatória, perdas teciduais, secreção sanguinolenta e/ou purulenta, fundo granuloso e vegetante e bordas solapadas. **Relato de caso:** Relata-se o caso de paciente que teve pioderma gangrenoso após mastectomia parcial por adenocarcinoma de mama. Respondeu ao corticosteroide e imunossupressor sistêmico e evoluiu com duas recidivas em diferentes situações. **Conclusão:** O PG pode ocorrer após as cirurgias das mamas, havendo sinais e sintomas que indicam o diagnóstico e o tratamento precoce.

PALAVRAS-CHAVE: Mama, pioderma gangrenoso, mamoplastia, infiltração de neutrófilos, pele

INTRODUÇÃO

O pioderma gangrenoso (PG) é doença inflamatória cutânea e, eventualmente, sistêmica, caracterizada por infiltrado inflamatório neutrofilico marcante nas lesões. Foi descrito por Louis Brocq em uma observação de pacientes que evoluíam com lesões ulceradas, e por Bursting e colaboradores em série de casos com úlceras inflamatórias, acompanhadas pelo fenômeno de patergia.^{1,2} Há diferentes formas clínicas, mas, para o objeto principal deste relato, destaca-se a forma ulcerada após cirurgias, principalmente

das mamas, estéticas, corretivas ou após excisões de tumores malignos.

Nos últimos anos, as cirurgias das mamas têm sido muito frequentes na literatura médica, os relatos das complicações aumentaram e, entre estes, o pioderma gangrenoso.²⁻⁴ É necessário fundamentar o diagnóstico do PG, as condições cirúrgicas adversas que evoluem com úlceras isquêmicas e outros fatores facilitadores para esta dermatose inflamatória. O conhecimento das lesões cutâneas, dos fatores predisponentes e condições cirúrgicas de risco pode evitar situações evolutivas extremamente graves para os pacientes.

^IAcadêmico da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

^{II}Mestranda da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Dermatologista da Clínica de Dermatologia e Cirurgia Campinas.

^{III}Professor Associado, Livre-docente da Disciplina de Dermatologia, Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

^{IV}Professora Assistente Doutora da Disciplina de Dermatologia, Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

Endereço de correspondência:

Wagner Machado de Moraes Busato

Rua Cônego Eugênio Leite 594 — apto 134 — CEP 05414-000 — Pinheiros — São Paulo (SP)

Cel. (11) 98371-1172

E-mail: wagnermmb@gmail.com

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

Entrada: 11 de setembro de 2015 — Última modificação: 9 de março de 2016 — Aceite: 16 de março de 2016

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 55 anos, branca, havia sido submetida a cirurgia de adenocarcinoma da mama à esquerda e correção cirúrgica estética à direita há um ano. Evoluiu com sinais inflamatórios nas áreas cicatriciais e, após 30 dias, teve o aparecimento de pústulas e úlceras sangrantes e muito dolorosas. As lesões foram interpretadas como infecção, introduziu-se antibioticoterapia sistêmica e realizou-se desbridamento. Houve nítida piora e aumento das áreas afetadas.

As úlceras ocuparam grandes áreas, predominantemente as periareolares. A paciente relatava saída de pontos de sutura. Ao exame dermatológico, as úlceras eram profundas, secretantes, com fundo vegetante e bordas solapadas. O exame anatomopatológico dos fragmentos do desbridamento mostravam intenso infiltrado inflamatório dérmico difuso e perivascular, neutrofilico e linfocítico (**Figura 1**).

A paciente queixava-se de cansaço intenso, embora não houvesse outros sinais ou sintomas de doenças sistêmicas. Não havia antecedente de evoluções cirúrgicas desfavoráveis. Os exames de hemograma, hormônio tireoideo-estimulante (TSH), tiroxina (T4 livre), velocidade de hemossedimentação, dosagem de cortisol sérico, fatores antinucleares, glicemia de jejum, radiografia do tórax, ultrassonografia pélvica e abdominal não mostraram anormalidades.

Houve dificuldades para a continuidade do tratamento oncológico, considerando o quadro cutâneo e, por isso, optou-se em não fazer a radioterapia. Indicou-se somente

terapia hormonal. A hipótese clínica e histopatológica foi de pioderma gangrenoso.

Introduziu-se prednisona 60 mg via oral por dia, cuidados locais com lavagens com sabonetes antissépticos aquosos diariamente e uso tópico de alginato de sódio em gel aquoso duas vezes ao dia, o que melhorava o sintoma doloroso.

Ocorreu regressão substancial das úlceras após 30 dias da corticoterapia. Com a redução das lesões, da atividade das bordas e cicatrização, a corticoterapia foi reduzida lentamente até dose de manutenção de 10 mg por dia (**Figura 2**).

Além dos cuidados com a corticoterapia prolongada e análise da densitometria óssea, não foram necessários tratamentos complementares. Após um ano e meio sem lesões ativas de PG, a paciente teve duas intercorrências, com repercussão no quadro cutâneo: formação de cisto gorduroso mamário e trauma local em acidente com reaparecimento das lesões na mama direita. Nesta ocasião, realizaram-se novos exames histopatológicos e culturas para fungos, bactérias e micobactérias, afastando-se possibilidade de recidiva da neoplasia mamária e infecções. O tratamento incluiu, além da prednisona, 40 mg via oral por dia, azatioprina, 100 mg via oral por dia, com redução do corticosteroide assim que houve suspensão da atividade da lesão, em torno de 40 dias.

DISCUSSÃO

As cirurgias das mamas têm ocorrido com maior frequência, considerando as necessidades de tratamento oncológico, outras reparadoras e estéticas, destacadamente as próteses.²⁻⁷

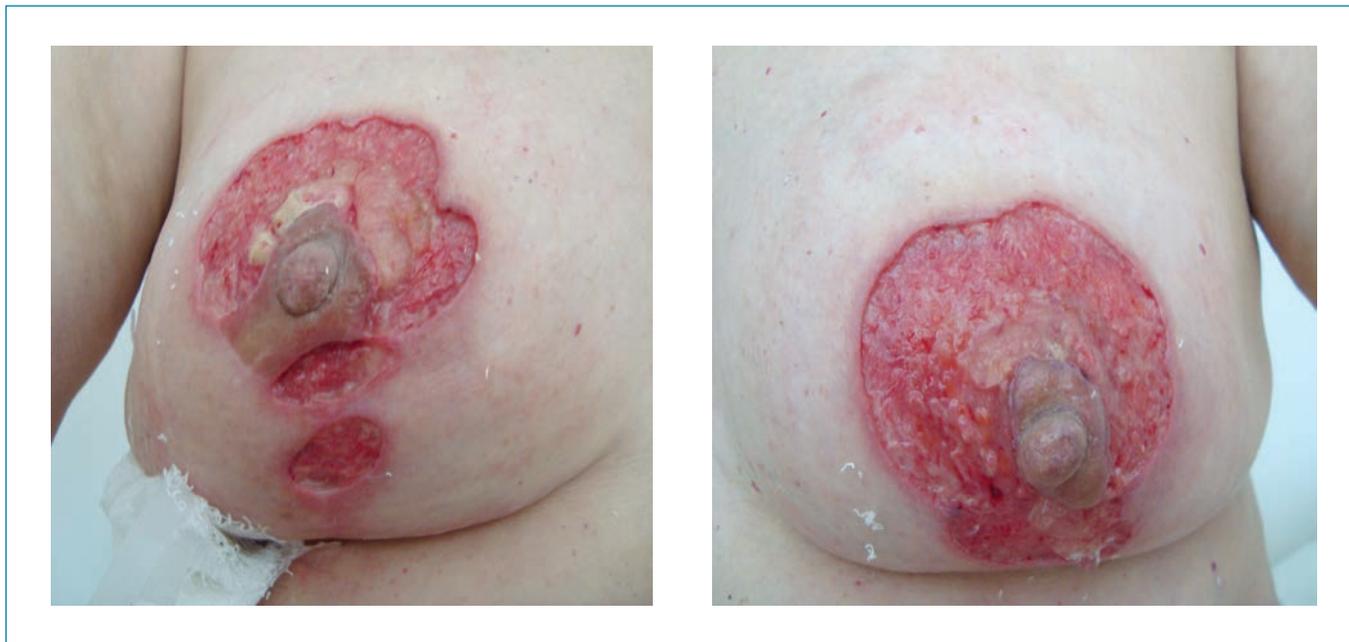


Figura 1. Lesões ulceradas, bordos solapados, secretantes representando atividade do pioderma gangrenoso.

Em algumas situações, as cirurgias são realizadas em dois ou três tempos até se obterem os resultados oncológicos e estéticos esperados.

Desta forma, as manipulações cirúrgicas são eventos que predisõem os locais afetados às perdas substanciais vasculares com riscos isquêmicos e necrose. O caso descrito tem como fator relevante ao desenvolvimento do PG a cirurgia extensa que gerou agressões vasculares marcantes, conforme relato de Mansur e colaboradores.⁸

Observa-se maior número de publicações, com relatos de série de casos de PG como complicação após as cirurgias das mamas.^{2,3,7,9-12} Por outro lado, o PG é descrito como doença idiopática, caracterizada por áreas crescentes de ulceração necrótica da pele. Há também considerações como a complexa resposta imunológica ao trauma.¹ Há grande dificuldade em se diferenciarem as situações; quando se trata de evolução cirúrgica com complicações ou do desenvolvimento do PG.

A provável infecção da área cirúrgica é a hipótese diagnóstica principal à primeira vista, podendo ser confundido com fasciite necrotizante ou infecções por anaeróbios. Em alguns relatos, houve coexistência do PG e infecções que dificultaram ainda mais o diagnóstico e a resposta terapêutica.¹¹⁻¹³ A literatura médica consultada não mostrou associação do PG e adecarcinoma da mama.

O PG é doença inflamatória e neutrofílica, que induz a lesões ulceradas cutâneas, podendo acompanhar-se de doença sistêmica. Há lesões de aparecimento espontâneo, porém há manifestações que surgem após traumas cirúrgicos. Desta forma, a suspeição da doença e o tratamento de acordo conduzem a melhora das lesões e da dor.^{1,9,12,13}

Há formas clínicas de PG que acompanham doenças inflamatórias intestinais que devem ser pesquisadas. Entretanto, o aparecimento na evolução pós-operatória supõe o trauma cirúrgico como desencadeante, condição que nem sempre tem alterações sistêmicas envolvidas. Havendo evolução com úlceras progressivas e secretantes, que não melhoram com a introdução de antibióticos, geralmente prescritos nesta situação, ou situações em que se encontram culturas para bactérias ou fungos negativas deve-se lembrar do PG.^{4,6,7,12,13}

Outros sinais que acompanham PG são úlceras orais, artralgias, febre e alterações laboratoriais de leucocitose com neutrofilia.¹⁻³ Nas cirurgias das mamas, os estudos relatam suspeição quando, em torno de 4 a 30 dias, surge forte reação inflamatória, exsudato serosanguinolento, rápida deiscência da sutura com eliminação dos fios, dor intensa, crescimento perilesional com bordas eritemato-violáceas e solapadas. Há resistência aos tratamentos antibióticos e nítida piora após os procedimentos de desbridamento e limpezas locais agressivas.^{2,6,14} Cabe, neste contexto, lembrar que os desbridamentos devem ser prorrogados até haver diagnóstico histopatológico das áreas ativas ulceradas. Na maioria dos relatos, a piora marcante na evolução ocorre após esses procedimentos cirúrgicos.^{2,6,9,11,13-15}

Um sinal importante nas cirurgias das mamas seguidas de PG é que o mamilo se mantém poupado, como neste relato. Os mecanismos fisiopatológicos não estão esclarecidos, porém, segundo Tuffaha e colaboradores,⁹ podem ser consideradas sinal para a doença as úlceras em atividade cercando o mamilo.

As pacientes podem referir antecedentes de dificuldades de cicatrização e cicatrizes atróficas e retráteis desproporcionais



Figura 2. Áreas atrófico-cicatriciais e hipocrômicas resultantes do tratamento com corticoterapia.

aos ferimentos causadores. O exame clínico cuidadoso pré-operatório poderá apresentar cicatrizes inestéticas, alargadas e atróficas ou hipertróficas que sugerem potencial para o desenvolvimento do PG ou outros distúrbios cicatriciais. Eventualmente, há aparecimento de lesões pustulosas no tronco, sem progressão para úlceras ou para pequenas úlceras.^{1,12}

Em geral, há pronta resposta ao corticosteroide via oral ou às outras opções de drogas imunossupressoras.^{1,4,8,9} Alguns autores sugerem que, havendo antecedente de PG e a necessidade da cirurgia, a introdução do corticosteroide antes do procedimento poderá minimizar o desenvolvimento da doença.²

Mansur e colaboradores⁸ descreveram um relato de aparecimento de PG na mama sem trauma local inclusive cirúrgico. Infelizmente, casos de grave evolução levam à extensa perda de tecido, ocorrendo necrose de toda a mama e das estruturas musculares torácicas adjacentes.

A **Tabela 1** refere-se aos relatos clínicos e terapêuticos da dermatose pesquisados nas bases de dados, mostram alguns de intensa gravidade e sugerem a necessidade do conhecimento da doença.

A literatura tem apresentado muitas drogas utilizadas no tratamento do PG, havendo várias alternativas para os casos que não respondem aos corticosteroides. Assim, descrevem-se pimecrolimus, azatioprina, ciclosporina, metilprednisolona em pulsos, dapsona, colchicina, talidomida, micofenolato mofetil, minociclina, sulfassalazina, entre outras. Intervenções locais como oxigenoterapia hiperbárica, enxertia e transplante de queratinócitos são relatados como alternativas complementares.^{1,2,10,12,15-17}

A evolução dos estudos científicos deste tema tem proposto o PG como doença autoinflamatória, considerando haver erro na imunidade inata, principalmente aos agentes microbianos, e um desequilíbrio na imunidade adaptativa. Neste conceito, onde se integra o PG, não há produção de autoanticorpos ou de células T antígeno-específicas.¹⁸ Dentro do espectro das doenças autoinflamatórias, a literatura atual descreve a associação

do PG, acne e hidradenite supurativa (PASH), compondo grupo de alterações cutâneas e, eventualmente, com sinais e sintomas sistêmicos, sem produção de autoanticorpos. Essa citação é relevante, embora não tenha associação com o caso descrito, cujas manifestações do PG foram isoladas e seguidas do trauma cirúrgico.^{18,19}

O benefício das reconstruções das áreas afetadas com enxertos é uma questão não respondida. Considerando a patergia, excessiva reação ao trauma ou a um agente infeccioso, parece melhor evitar os procedimentos cirúrgicos.^{1,6,11}

Assim, deve-se suspeitar do PG nas seguintes situações:

- Úlceras rapidamente evolutivas e de difícil cicatrização;
- A lesão original apresenta bordas eritematosas, violáceas e solapadas; as úlceras das mamas poupam os mamilos;
- Úlceras concomitantes em outras regiões, úlceras orais e dor acentuada;
- A histopatologia geralmente cursa com intenso infiltrado inflamatório neutrofilico; as culturas para bactérias são negativas;
- Nos casos cirúrgicos, particularmente das mamas, mostra fenômeno patérgico nas incisões;
- Podem ocorrer antecedentes de colite, poliartrites, como artrite reumatoide, doença linfoproliferativa, gamapatia monoclonal, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana e hipotireoidismo; antecedentes de dificuldades de cicatrização e achados, ao exame físico, de lesões cicatríciais atróficas, hipocrômicas e irregulares;
- Há rápida melhora com a introdução da corticoterapia ou imunossupressores sistêmicos;
- Podem ser achados laboratoriais leucocitose com desvio à esquerda, proteína C reativa (PCR) elevada, alterações radiológicas pulmonares e articulares.^{1,2,4,6,12,14-17}

CONCLUSÕES

Há evidente desafio no diagnóstico desta doença. A ocorrência do PG nas regiões mamárias seguidas dos procedimentos cirúrgicos, de várias naturezas, tem sido observada com maior frequência.

O desenvolvimento das lesões de PG deve-se provavelmente a um erro da imunidade inata, um desequilíbrio da imunidade adaptativa ao trauma cirúrgico, infecções bacterianas e necrose tecidual, embora o completo processo patogênico ainda não esteja esclarecido. As pesquisas têm evoluído no campo da imunogenética, o que certamente proverá exames preditivos mais acurados.

As evoluções cirúrgicas desfavoráveis, gerando úlceras crescentes, produtivas e dolorosas devem lembrar o diagnóstico do PG e antecipar os tratamentos mais adequados.

Tabela 1. Estratégia de busca, realizada no dia 22/09/2015, nas principais bases de dados

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados	Casos clínicos
PubMed	(pyoderma OR gangrenosum) OR (pyoderma gangrenosum) AND (breast)	81	66
Lilacs	(pyoderma gangrenosum) AND (breast)	3	3
SciELO	(pyoderma gangrenosum) AND (breast)	2	2
Total		86	71

REFERÊNCIAS

1. Bonamigo RR, Razera F, Olm GS. Dermatoses neutrofilicas. In: Belda Jr W, Di Chiacchio N, Criado PR, editores. Tratado de dermatologia. São Paulo: Atheneu; 2014. p. 429-63.
2. Poucke SV, Jorens PG, Peeters R, et al. Pyoderma gangrenosum: a challenging complication of bilateral mastopexy. *Int Wound J*. 2004;1(3):207-13.
3. Gulyas K, Kimble FW. Atypical pyoderma gangrenosum after breast reduction. *Aesthetic Plast Surg*. 2003;27(4):328-31.
4. Davis MD, Alexander JL, Praver SE. Pyoderma gangrenosum of the breasts precipitated by breast surgery. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(2):317-20.
5. Berry MG, Tavakkolizadeh A, Sommerlad BC. Necrotizing ulceration after breast reduction. *J R Soc Med*. 2003;96(4):186-7.
6. Rietjens M, Cuccia G, Brenelli F, et al. A pyoderma gangrenosum following breast reconstruction: a rare cause of skin necrosis. *Breast J*. 2010;16(2):200-2.
7. Simon AM, Khuthaila D, Hammond DC, Andres A. Pyoderma gangrenosum following reduction mammoplasty. *Can J Plast Surg*. 2006;14(1):37-40.
8. Mansur AT, Balaban D, Göktay FG, Takmaz S. Pyoderma gangrenosum on the breast: a case presentation and review of the published work. *J Dermatol*. 2010;37(1):107-10.
9. Tuffaha SH, Sarhane KA, Munding GS, et al. Pyoderma Gangrenosum After Breast Surgery: Diagnostic Pearls and Treatment Recommendations Based on a Systematic Literature Review. *Ann Plast Surg*. 2014. [Epub ahead of print]
10. MacKenzie D, Moiem N, Frame JD. Pyoderma gangrenosum following breast reconstruction. *Br J Plast Surg*. 2000;53(5):441-3.
11. Horner B, El-Muttardi N, Mercer D. Pyoderma gangrenosum complicating bilateral breast reduction. *Br J Plast Surg*. 2004;57(7):679-81.
12. Bonamigo RR, Behar PR, Beller C, Bonfá R. Pyoderma gangrenosum after silicone prosthesis implant in the breasts and facial plastic surgery. *Int J Dermatol*. 2008;47(3):289-91.
13. Eulufí MA, Calderón OW, Piñeros BJL, et al. Pioderma gangrenosa en cirugía plástica: Comunicación de tres casos. [Pyoderma gangrenosum: Report of three cases in plastic surgery]. *Rev Méd Chile*. 2006;134(3):339-44.
14. Zuo KJ, Fung E, Tredget EE, Lin AN. A systematic review of post-surgical pyoderma gangrenosum: identification of risk factors and proposed management strategy. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2015;68(3):295-303.
15. Momeni A, Satterwhite T, Eggleston JM 3rd. Postsurgical pyoderma gangrenosum after autologous breast reconstruction: case report and review of the literature. *Ann Plast Surg*. 2015;74(3):284-8.
16. Carrasco López C, López Martínez A, Roca Mas JO, Serra Payro JM, Viñals Viñals JM. Pyoderma gangrenosum in breast reconstruction. *J Plast Surg Hand Surg*. 2012;46(3-4):281-2.
17. Shöfer H, Baur S. Successful treatment of postoperative pyoderma gangrenosum with cyclosporin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002;16(2):148-51.
18. Alecu M, Coman G, Muşetescu A, Cojoacă ME, Coman OA. Dermatology facing autoinflammatory syndrome. *Rom J Morphol Embryol*. 2015;56(1):7-14.
19. Marzano AV, Ceccherini I, Gattorno M, et al. Association of pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis (PASH) shares genetic and cytokine profiles with other autoinflammatory diseases. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(27):e187.

Aplasia cutânea congênita relacionada à exposição ao metimazol durante gestação

José Donizeti de Meira Júnior^I, Ana Cláudia Cavalcante Espósito^{II}, Nicole França Holmo^{III}, Hamilton Ometto Stolf^{IV}, Silvio Alencar Marques^V

Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (Unesp)

RESUMO

Contexto: Relata-se caso de aplasia cutânea congênita, doença rara caracterizada por áreas de pele ausente já ao nascimento. **Descrição do caso:** Paciente do sexo masculino, de cinco anos de idade, com quatro áreas de alopecia cicatricial próximas à linha mediana do couro cabeludo. Paciente nascido de parto normal a termo, sem comorbidades, sem antecedentes familiares de lesões semelhantes e com adequado desenvolvimento neuropsicomotor. A mãe do paciente relata ter sido tratada com metimazol durante toda a gestação devido a hipertireoidismo. **Discussão:** A etiopatogenia da aplasia cutânea congênita não é bem esclarecida, podendo ser de ocorrência esporádica ou herança autossômica dominante, bem como estar relacionada a fármacos teratogênicos (metimazol, ácido valproico, carbimazol, misoprostol e heparina de baixo peso molecular). Os locais mais comumente afetados são o couro cabeludo, especialmente próximo ao vértice. A apresentação pode variar de lesões cicatriciais até ausência completa de todas as camadas da pele, inclusive com comprometimento do crânio e meninges subjacentes. As principais complicações são sangramentos, trombozes e infecções de estruturas meníngeas. Quando o acometimento cutâneo é maior, pode ser realizada exérese da área com fechamento por primeira ou segunda intenção. Defeitos grandes podem necessitar de retalhos cutâneos. No caso em questão, a substituição do metimazol pelo propiltiouracil durante a gestação poderia ter evitado a ocorrência da aplasia. **Conclusões:** A aplasia cutânea congênita é rara e pode estar associada a importantes malformações cranianas. Alguns casos podem ter complicações potencialmente graves. Destaca-se a importância da substituição do metimazol pelo propiltiouracil durante a gestação como medida preventiva.

PALAVRAS-CHAVE: Alopecia, teratogênicos, propiltiouracila, couro cabeludo, anormalidades craniofaciais

INTRODUÇÃO

Aplasia cutânea congênita (ACC) é uma condição na qual áreas da pele, localizadas ou disseminadas, estão ausentes ao nascimento.¹ Geralmente acomete a região do couro cabeludo, principalmente nas proximidades da linha média,

próximo ao vértice.² Pode ser um defeito isolado ou associado a outras anomalias. As lesões podem ser superficiais com aspecto de cicatriz — devido à cicatrização intraútero do defeito — ou profundas, com ausência completa de todas as camadas da pele, podendo se estender até o crânio ou dura-máter.¹

^IAluno de graduação do curso de Medicina da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (Unesp).

^{II}Médica residente de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (Unesp).

^{III}Médica dermatologista, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (Unesp).

^{IV}Professor assistente doutor do Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (Unesp).

^VProfessor titular da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (Unesp).

Editor responsável por esta seção:

Hamilton Ometto Stolf. Professor assistente doutor do Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (Unesp).

Endereço para correspondência:

Hamilton Ometto Stolf

Caixa Postal 557 — Botucatu (SP) — CEP 18618-970

Tel. (14) 3882-4922 — E-mail: hstolf@fmb.unesp.br

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

Entrada: 6 de fevereiro de 2016 — Última modificação: 6 de fevereiro de 2016 — Aceite: 22 de fevereiro de 2016

Trata-se de síndrome rara, cuja incidência estimada é de 3 casos a cada 10.000 nascidos-vivos.³ Sua etiologia é heterogênea e incerta, sendo associada a inúmeros agentes teratogênicos, dentre eles o metimazol.^{1,4}

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, cinco anos de idade, cuja mãe refere quatro áreas com ausência de cabelo localizadas próximas ao vértice, desde o nascimento. Nega familiar com lesões semelhantes.

A criança não apresenta comorbidades e tem adequado desenvolvimento neuropsicomotor. Sua mãe tem hipertireoidismo e fez uso de metimazol durante toda gestação.

Ao exame dermatológico, apresenta quatro áreas de alopecia cicatricial localizadas próximas ao vértice do couro cabeludo (**Figuras 1 e 2**). Não foram identificadas outras anormalidades congênicas.



Figura 1. Três áreas de alopecia cicatricial próximas ao vértice do couro cabeludo.

DISCUSSÃO

A ACC é caracterizada por ausência de pele em determinadas regiões do corpo, que podem ser localizadas ou disseminadas. O local de acometimento mais frequente é o couro cabeludo, especialmente na linha mediana e região do vértice. Em 66% dos pacientes a aplasia é pequena (menor que 3 cm).¹ Já ao nascimento, podem haver três padrões de apresentação: erosão superficial, ulceração profunda, ou cicatriz, que já provoca a alopecia cicatricial. Frieden⁵ criou, em 1986, uma classificação da ACC baseada na localização e na presença de anormalidades associadas (**Tabela 1**). O caso apresentado é enquadrado no grupo 8 de Frieden e não apresentava malformações cranianas.

ACC é doença de etiologia não totalmente compreendida, que pode seguir padrão esporádico ou autossômico



Figura 2. Detalhe de uma das áreas de alopecia.

Tabela 1. Classificação de Frieden da aplasia cutânea congênita (ACC) em nove subtipos⁵

Grupo 1	ACC localizada no couro cabeludo associada a outras anormalidades
Grupo 2	ACC localizada no couro cabeludo associada a anormalidades nos membros (síndrome de Adams-Oliver)
Grupo 3	ACC associada a nevus epidérmico ou organoide
Grupo 4	ACC associada a malformações embriológicas, tais como menigomielocelo, gastrosquise, ou onfalocele
Grupo 5	ACC associada a <i>fetus papyraceus</i> ou infarto placentário
Grupo 6	ACC associada a epidermólise bolhosa
Grupo 7	ACC localizada nas extremidades sem bolhas
Grupo 8	ACC provocada por teratógenos específicos (metimazol, carbimazol, misoprostol, heparina de baixo peso molecular, ácido valproico) ou por determinadas condições maternas ou alterações intrauterinas (síndrome antifosfolípida materna, varicela intrauterina ou infecção por herpes simples)
Grupo 9	ACC associada a síndromes de malformação

dominante,⁶ bem como estar relacionada a fármacos teratogênicos, dentre eles o metimazol. Outras possíveis causas incluem traumas intrauterinos, comprometimento vascular, agentes infecciosos e divulsão da pele causada por crescimento encefálico muito rápido. Há mais de 500 casos relatados na literatura, com gravidade variável.⁵ A busca sistematizada nas bases de dados médicas, representada na **Tabela 2**, ilustra a raridade da síndrome, com 81 resultados ao todo.

Cerca de 30% dos casos tem associação com outras anomalias, como malformações de extremidades, meningomielocelo, estenose craniana, disrafismo espinhal,^{7,8} ausência distal dos membros, onfalocele, fenda palatina e labial, anomalias cardíacas, cutis marmorata e feto papyraceus.⁵ Dessa forma, é prudente realizar avaliação clínica cuidadosa do paciente e, frente a alterações no exame físico, pode ser necessária uma avaliação neurológica, inclusive com exames de neuroimagem.

AAC do couro cabeludo tem sido relatada em 35-50% dos portadores da trissomia do cromossomo 13.⁵ Até 15% a 20% dos defeitos localizados no couro cabeludo podem acometer o crânio subjacente.⁹ As principais complicações são a

trombose e a ruptura do seio sagital superior, a infecção, e o trauma.^{10,11} Os índices de mortalidade variam de 20% a 55% nas diversas séries; entretanto, nos últimos anos não têm sido descritos casos de morte.¹²

A possibilidade de teratogenicidade do metimazol foi levantada há aproximadamente 40 anos,¹³ mas o assunto ainda é alvo de debates. Apesar de vários relatos de anomalias congênicas associadas ao uso da medicação durante a gestação descritos na literatura, ainda não se sabe o mecanismo exato pelo qual ocorre.^{3,14,15} Outros fármacos descritos como associados à ACC são o ácido valproico e carbimazol,¹⁶ misoprostol e heparina de baixo peso molecular.

Quando as áreas de acometimento no couro cabeludo são pequenas, o próprio cabelo do paciente pode disfarçar as lesões. Já quando o acometimento é maior, pode ser realizada exérese da região acometida com fechamento por primeira ou segunda intenção, associado a medidas de cuidado com a ferida operatória. Defeitos grandes podem necessitar de retalhos cutâneos, inclusive com o uso de expansores teciduais.⁶

Tendo como exemplo o caso apresentado, a substituição do metimazol pelo propiltiouracil durante a gestação (para tratamento do hipertireoidismo materno) pode ser considerada como prevenção primária à ocorrência de ACC.¹⁷

Tabela 2. Resultados da busca sistematizada nas bases de dados médicas com os descritores em saúde (DeCS) e Medical Subheadings (MeSH), realizada em 11 de janeiro de 2016

Bases de dados	Estratégia de busca	Resultados
Lilacs via BVS	(Aplasia cutânea congênita OR Aplasia cutânea congênita OR Aplasia cutis congênita) AND (Metimazol OR Tiamazol)	18
Medline via PubMed	(Congenital Ectodermal Defect OR Ectodermal Dysplasia OR Aplasia Cutis Congenita) AND (Methimazole OR Thiamazole OR Tapazole OR Strumazol)	21
Scopus		6
Web of Science		36

CONCLUSÃO

A aplasia cutânea congênita (ACC) é doença rara, que pode ser acompanhada de malformações cranianas ou levar a quadros infecciosos/hemorrágicos graves. Além disso, pode acarretar prejuízo psicológico aos pacientes devido a lesão cicatricial resultante.

Este relato serve como alerta aos médicos, tendo em vista que, em muitos casos, a ACC poderia ser evitada com a não prescrição ou substituição de medicações potencialmente desencadeantes da doença.

REFERÊNCIAS

- Iwayama H, Hosono H, Yamamoto H, Oshiro M, Ueda N. Aplasia cutis congenita with skull defect in a monozygotic twin after exposure to methimazole in utero. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2007;79(10):680-4.
- Rodríguez-García C, González-Hernández S, Hernández-Martin A, et al. Aplasia cutis congenita and other anomalies associated with methimazole exposure during pregnancy. *Pediatr Dermatol.* 2011;28(6):743-5.
- Van Dijke CP, Heydendaal RJ, De Kleine MJ. Methimazole, carbimazole, and congenital skin defects. *Ann Intern Med.* 1987;106(1):60-1.
- Baid SK, Merke DP. Aplasia cutis congenita following in utero methimazole exposure. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007;20(5):585-6.
- Frieden IJ. Aplasia cutis congenita: a clinical review and proposal for classification. *J Am Acad Dermatol.* 1986;14(4):646-60.
- Browning JC. Aplasia cutis congenita: approach to evaluation and management. *Dermatol Ther.* 2013;26(6):439-44.
- Nichols DD, Bottini AG. Aplasia cutis congenita. Case report. *J Neurosurg.* 1996;85(1):170-3.
- Wexler A, Harris M, Lesavoy M. Conservative treatment of cutis aplasia. *Plast Reconstr Surg.* 1990;86(6):1066-71.
- Benjamin LT, Trowers AB, Schachner LA. Giant aplasia cutis congenita without associated anomalies. *Pediatr Dermatol.* 2004;21(2):150-3.
- Achiron R, Hamiel-Pinchas O, Engelberg S, et al. Aplasia cutis congenita associated with epidermolysis bullosa and pyloric atresia: the diagnostic role of prenatal ultrasonography. *Prenat Diagn.* 1992;12(9):765-71.
- Ho C, Baraitser M. Neurological complications in one of a sibpair with aplasia cutis congenita. *Clin Dysmorphol.* 1992;1(4):235-9.

12. Bark SA, Araújo Junior FA, Morais AL, et al. Aplasia cútis congênita de couro cabeludo: relato de caso e revisão da literatura [Aplasia cutis congenita of the scalp: case report and review of literature]. *J Bras Neurocir.* 2010;21(3):187-92.
13. Milham Jr. S, Elledge W. Maternal methimazole and congenital defects in children. *Clinical and Molecular Teratology.* 1972;5(1):125-6.
14. Momotani N, Ito K, Hamada N, et al. Maternal hyperthyroidism and congenital malformation in the offspring. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1984;20(6):695-700.
15. Jansson R, Dahlberg PA, Lindström B. Comparative bioavailability of carbimazole and methimazole. *Int J Pharmacol Ther Toxicol.* 1983;21(10):505-10.
16. Martinez-Regueira S, Vazquez-Lopez ME, Somoza-Rubio C, Morales-Redondo R, Gonzalez-Gay M. Aplasia cutis congênita in a defined population in from northwest Spain. *Pediatr Dermatol.* 2006;23(6):528-32.
17. Ferraris S, Valenzise M, Lerone M, et al. Malformations following methimazole exposure in utero: an open issue. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2003;67(12):989-92.

American College of Physicians (ACP): não faça rastreamento de doenças cardíacas em adultos de baixo risco

Autores da tradução:

Pablo Gonzáles Blasco¹, Marcelo Rozenfeld Levites^{II}, Pedro Subtil de Paula^{II}

Sociedade Brasileira de Medicina de Família

PERGUNTA CLÍNICA

Quando os adultos devem ser rastreados para doenças cardíacas?

PONTO DE PARTIDA

Citando pouco benefício, ineficácia na prevenção de desfechos relevantes para o paciente e alto custo, o American College of Physicians (ACP) recomenda não realizar eletrocardiografia em repouso ou de estresse, ecocardiografia de estresse ou cintilografia de perfusão miocárdica de estresse para adultos assintomáticos de baixo risco. Nesses pacientes, os riscos de rotulagem e danos posteriores superam os benefícios.

Nível de evidência: 5.¹

METODOLOGIA EMPREGADA

Orientação prática baseada em diversas fontes.

FINANCIAMENTO

Fundação.

CENÁRIO

População geral.

ALOCAÇÃO

Não se aplica.

RESUMO

O documento do ACP² é baseado em uma revisão sistemática e recomendações do The United States Preventive Services Task Force e nas orientações e padrões desenvolvidos pelo American College of Cardiology. As diretrizes se aplicam ao rastreamento (ou seja, testar para a doença em indivíduos assintomáticos) em pacientes com risco de doença

¹Médico de família, doutor em Medicina, diretor científico e membro-fundador da Sociedade Brasileira de Medicina de Família (Sobramfa).

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

Editores responsáveis por esta seção:

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

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

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

Tradução e adaptação:

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

Tel. (11) 3253-7251/3285-3126

E-mail: sobramfa@sobramfa.com.br — <http://www.sobramfa.com.br>

Entrada: 13 de fevereiro de 2016 — Última modificação: 15 de fevereiro de 2016 — Aceite: 29 de fevereiro de 2016

cardíaca em 10 anos de 7,5% ou 10% segundo o escore de Framingham. Nesses pacientes, não há nenhuma evidência de que o rastreamento melhore os resultados clínicos, tais como aumento de sobrevida e prevenção de eventos cardiovasculares. Dada a baixa prevalência de doença cardíaca

nesses pacientes, a investigação irá produzir muitos resultados falso-positivos e expô-los a riscos de testes e tratamentos adicionais, aumentando o risco de iatrogenia. Além disso, tanto os resultados verdadeiros quanto os falsos-positivos podem gerar custos desnecessários e sem efetividade clínica.

REFERÊNCIAS

1. Centre for Evidence Based Medicine. Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence (March 2009). Disponível em: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>. Acessado em 2016 (22 fev).
2. Chou R; High Value Care Task Force of the American College of Physicians. Cardiac screening with electrocardiography, stress echocardiography, or myocardial perfusion imaging: advice for high-value care from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2015;162(6):438-47.



Rastreamento para diabetes tipo 2 não reduz mortalidade

Autores da tradução:

Pablo Gonzáles Blasco¹, Marcelo Rozenfeld Levites², Pedro Subtil de Paula³

Sociedade Brasileira de Medicina de Família

PERGUNTA CLÍNICA

Devemos rotineiramente investigar adultos assintomáticos para a diabetes tipo 2?

PONTO DE PARTIDA

O rastreamento identifica pacientes com intolerância à glicose e alguns estudos mostram que a detecção precoce retarda a progressão para o diagnóstico de diabetes. Mas essa detecção precoce não impede mortalidade prematura.

Nível de evidência = 1a.¹

DESENHO DO ESTUDO

Revisão sistemática (que incluiu ensaios randomizados controlados, estudos observacionais controlados e revisões sistemáticas).

FINANCIAMENTO

Governo.

ALOCAÇÃO

Várias.

RESUMO

Esta revisão sistemática,² realizada em 2015, é uma atualização de uma anterior conduzida pela The United States Preventive Services Task Force. Os autores utilizaram a Biblioteca Cochrane e o Medline para atualizar a revisão sistemática prévia de ensaios randomizados controlados, estudos observacionais controlados e revisões sistemáticas que avaliaram os efeitos do rastreamento de diabetes *mellitus* sobre os desfechos clínicos. Os estudos foram limitados àqueles publicados em inglês.

Os autores identificaram dois ensaios clínicos controlados e randomizados: os pacientes foram rastreados para diabetes quando estavam na sexta década de vida e foram acompanhados por 10 anos. Nesses estudos, o rastreamento para diabetes não obteve benefício sobre a mortalidade em 10 anos contra não realizar a investigação de assintomáticos. Para casos de diabetes já detectados em rastreamento, um ensaio clínico encontrou não haver efeito de uma intervenção multifatorial intensiva sobre risco de mortalidade cardiovascular de qualquer causa *versus* controle padrão.

Em um desses ensaios, a mortalidade cardiovascular, a mortalidade associada ao diabetes e a mortalidade relacionada ao câncer não foram reduzidas com a detecção precoce.

¹Médico de família, doutor em Medicina, diretor científico e membro-fundador da Sociedade Brasileira de Medicina de Família (Sobramfa).

²Médico de família e diretor da Sociedade Brasileira de Medicina de Família (Sobramfa).

Editores responsáveis por esta seção:

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

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

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

Tradução e adaptação:

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

Tel. (11) 3253-7251/3285-3126

E-mail: sobramfa@sobramfa.com.br — <http://www.sobramfa.com.br>

Entrada: 13 de fevereiro de 2016 — Última modificação: 21 de fevereiro de 2016 — Aceite: 3 de março de 2016

COMENTÁRIOS DA TRADUÇÃO

O artigo apresenta limitações importantes, já que cita apenas duas bases de dados (Cochrane e Medline), só inclui estudos em inglês e, para falar sobre o tema do rastreamento, limitou-se a citar dois ensaios clínicos randomizados: o ADDITION³

Cambridge Trial (do nome em inglês Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment in People With Screen Detected Diabetes in Primary Care, realizado em Cambridge, Grã Bretanha), trial com 19.226 participantes, classificado como de boa qualidade, e um ensaio feito em Ely,⁴ Grã Bretanha, com 4.936 participantes, classificado como de qualidade moderada.

REFERÊNCIAS

1. Centre for Evidence Based Medicine. Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence (March 2009). Disponível em: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>. Acessado em 2016 (2 mar).
2. Selph S, Dana T, Blazina I, et al. Screening for type 2 diabetes mellitus: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2015;162(11):765-76.
3. Simmons RK, Echouffo-Tcheugui JB, Sharp SJ, et al. Screening for type 2 diabetes and population mortality over 10 years (ADDITION-Cambridge): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;380(9855):1741-8.
4. Simmons RK, Rahman M, Jakes RW, et al. Effect of population screening for type 2 diabetes on mortality: long-term follow-up of the Ely cohort. *Diabetologia.* 2011;54(2):312-9.



Semiologia

Alfredo José Mansur¹

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

A comunicação entre pessoas é parte do cotidiano. Ela pode ser feita por meio de imagens, sons ou palavras reunidas em discursos, os quais, na acepção dicionarária, definem-se como série de enunciados com significados que expressam a maneira de pensar e de agir e/ou as circunstâncias identificadas com um assunto, meio ou grupo.¹ Como tal podem ser examinados.

Os discursos que permeiam as diferentes atividades humanas evoluíram assim como evoluíram as próprias atividades humanas inseridas em seu meio, entre elas a prática médica e de profissionais da saúde. Nessas circunstâncias, os discursos específicos da área, frequentemente complexos ou mesmo intrincados, estimularam as reflexões abaixo, nascidas de vivências compartilhadas com colegas na prática cotidiana, sem nunca esquecer de que há estudiosos, pesquisadores e autoridades que se dedicam ao assunto.

Na prática clínica, médicos e profissionais da saúde dependem de informações trazidas pelos pacientes, etapa inicial do empirismo clínico e acesso à queixa e à história (narrativa, anamnese). A história rememorada depende dos fatos observados pelo paciente organizados em narrativas, que podem ser complexas ou ter detalhes potencialmente decisivos. Por exemplo, “detalhes” que poderiam ser úteis para a prevenção de morte súbita: 430 de 839 (51%) pacientes que sofreram

parada cardíaca apresentaram pelo menos um sintoma nas quatro semanas que antecederam o evento; destes, 51 foram atendidos em consulta médica. Além da dor torácica observada em 199 (46%) pacientes, houve dispneia em 78 (18%) pacientes ou sintomas abdominais ou outros sintomas em 86 (20%), dentre outras queixas observadas.² Observação e narrativa têm as suas exigências de elaboração, além de dependerem da interpretação do circunstancial ouvinte. Dificuldades nessa experiência são periodicamente reiteradas.³

Entre as causas potenciais para as dificuldades na obtenção das informações nessa etapa do exame clínico, há uma causa potencial para a qual fui alertado por especialistas, que se fundamenta nos conceitos de analfabetismo funcional (menos de quatro anos de escolaridade) e de alfabetismo funcional (habilidades de leitura e escrita).⁴ Com base em pesquisa feita no país, apenas um quarto da população brasileira atingiu nível pleno das habilidades medidas — leitura e matemática simples. O estudo (com base nos números até 2011) revelou taxas de analfabetos de 6%; alfabetizados rudimentares de 21%; alfabetizados em nível básico de 47% e alfabetizados em nível pleno de 26%; entre 2001/2002 e 2011/2012, a percentagem de alfabetizados plenos oscilou entre 25% e 28%.⁶ Dados de 2012 avaliados pelo Programa Internacional de Avaliação de Alunos

¹ Livre-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 interesses: nenhum declarado
Entrada: 22 de fevereiro de 2016 — Última modificação: 22 de fevereiro de 2016 — Aceite: 3 de março de 2016

(Pisa) situam o Brasil em 59º lugar na matemática, 60º lugar na leitura e 60º lugar nas ciências dentre 64 países analisados.⁵ Curiosamente, mesmo dentre os componentes da amostra com nível superior de educação, o alfabetismo pleno foi de 62%, não atingiu a totalidade.⁶ Portanto, não surpreende que narrativas venham a ser tarefa difícil.

Observações cotidianas vivificam esses dados, que podem se manifestar nas compulsórias interações da prestação de serviços gerais cotidianos, quer sejam elas telefônicas ou presenciais. Algumas dificuldades de compreensão nessa interação permitem a hipótese de se estar lidando com “colaboradores” com habilitação em uma das gradações de alfabetismo aquém do pleno.

Nesse contexto, não surpreende que narrativas mais complexas ou mais intrincadas, que podem ser necessárias para a descrição de queixas e sintomas, possam ser difíceis de narrar, o que traz desafios à prática clínica e demanda estratégias específicas por parte dos profissionais de saúde para o exercício do diagnóstico e da terapêutica. A terapêutica pode ser conceitualmente mais complexa (ainda que o medicamento possa ser “simples”) e conceitos mais complexos podem escapar ao entendimento e à fixação na memória quando há limitação do alfabetismo, de tal modo que a aderência ao tratamento e sua eficácia podem ser atenuados.

A mesma linha de pesquisa trouxe outro estudo inédito sobre indicador de letramento científico (edição de 2014), em

amostra de 2.002 pessoas com idades entre 15 e 40 anos com o ensino fundamental completo, residentes em 92 municípios de 9 regiões metropolitanas, categorizadas em 4 níveis: nível 1 – letramento não científico; 90% de acerto; nível 2 – letramento científico rudimentar; 48% de acerto; nível 3 – letramento científico básico; 25% de acerto; nível 4 – letramento científico proficiente; 6% de acerto. O resultado revelou em nível 1, 16% da amostra, em nível 2, 48%, em nível 3, 31% e em nível 4, 5%. Curiosamente na porção da amostra com escolaridade mais alta, 37% demonstraram letramento científico rudimentar.⁷

Surge também uma questão interessante: o quanto as condições de alfabetismo limitado tanto laico quanto científico poderiam influir na comunicação em diferentes segmentos da prática clínica. Na multiplicidade causal de eventuais dogmatismos, paralogismos, assertividade, expectativas, dificuldade de ouvir por mais de 20 segundos, multiplicidade de perguntas pontuais que não alcançam o processo, dependência de *frameworks* operacionais preestabelecidos (às vezes em tela de computador), desqualificação de interlocutor ou de conteúdos etc., os pontos ora examinados poderiam ser um fator a mais no contexto tão específico da comunicação que é a prática clínica.

Finalizando, não deixamos de lembrar que a experiência de outros colegas muito pode contribuir para o aprofundamento e o enriquecimento de reflexões sobre esse assunto.

REFERÊNCIAS

1. Houaiss A, Villar MS. Dicionário Houaiss da Língua Portuguesa. Rio de Janeiro: Objetiva; 2009.
2. Marijon E, Uy-Evanado A, Dumas F, et al. Warning Symptoms Are Associated With Survival From Sudden Cardiac Arrest. *Ann Intern Med.* 2016;164(1):23-9.
3. Koven S. The Doctor's New Dilemma. *N Engl J Med.* 2016;374(7):608-9.
4. Ribeiro VM. Analfabetismo e alfabetismo funcional no Brasil. Disponível em: <http://www.faccamp.br/letramento/GERAIS/analfabetismo.pdf>. Acessado em 2016 (3 mar).
5. Netto A. Brasil é o 10º com maior porcentual de alunos com baixo desempenho. Análise da OCDE considera prova de matemática, leitura e ciências em 64 países; desempenho melhora, mas inclusão afeta resultado. O Estado de São Paulo, página A18, 11 de fevereiro de 2016. Disponível em: <http://educacao.estadao.com.br/noticias/geral,brasil-e-2-pais-com-mais-alunos-com-baixo-desempenho--diz-ocde,10000015717>. Acessado em 2016 (2 mar).
6. Instituto Paulo Montenegro. Inaf 2011/2012 – Instituto Paulo Montenegro e Ação Educativa mostram evolução do alfabetismo funcional na última década. Disponível em: http://www.ipm.org.br/pt-br/programas/inaf/relatorios/inafbrasil/Paginas/inaf2011_2012.aspx. Acessado em 2016 (2 mar).
7. Instituto Abramundo. Indicador de letramento científico. Relatório técnico da edição de 2014. Disponível em: <http://cienciahoje.uol.com.br/noticias/2014/08/imagens/Indice-Letramento-Cientifico.pdf>. Acessado em 2016 (3 mar).

Concorrendo com o Professor Google, ou da importância atual da aula magistral

Olavo Pires de Camargo¹

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

É comum, mormente entre os professores mais velhos, reclamar dos alunos principalmente quanto à atenção. “No meu tempo era melhor! Agora, durante a aula, os alunos estão dormindo ou olhando o celular”.

Duas considerações, entre muitas outras, podem ser feitas: em primeiro lugar, esse tipo de afirmação comporta a chamada percepção seletiva — chama-nos a atenção principalmente o diferente, o irritante, e muitas vezes passamos a só perceber esta face da realidade esquecendo todo o resto. Os alunos continuam a tirar as sonecas que todos já tiramos. Atire a primeira pedra quem nunca deu uma restauradora dormida após um plantão em uma aula particularmente maçante.

Uma segunda consideração, no entanto, é mais atual. Conseguir a atenção dos alunos na atualidade em uma aula padrão supõe a habilidade do professor de ser mais interessante do que o Google.

Os mais velhos – ou menos jovens, como queiram – dentre nós dentre nós ainda tivemos aulas em que o professor, autoridade do assunto, pontificava baseado em “na minha experiência”, “à meu ver”, entre outras expressões irretorquíveis. Tratava-se de um tempo em que o acesso à informação estava restrito às bibliotecas e à experiência de alguns mestres. Ouvi-los e emulá-los era a maneira de se conseguir o conhecimento teórico almejado. Naquela ocasião uma aula expositiva

bem preparada era um tesouro cobiçado. Anotações de aulas eram disputadas.

Quando se tenta reproduzir esse modelo de exposição teórica na atualidade, o fracasso é irremediável. As informações básicas sobre muito do que se apresenta em sala estão disponíveis na rede, em sites específicos como o Medline, ou mesmo no Google. A atenção à aula só se justifica se as informações oferecidas forem mais interessantes do que a rede, seja por sua apresentação original, seja por uma crítica elaborada, seja pela ilustração com casos vividos e “dicas” de ação. Longas explicações teóricas, principalmente em temas simples, e o uso de gráficos e tabelas de literatura podem ser e frequentemente são fatais para a aula.

Essa vassalagem aos buscadores, particularmente o Google, aliás, está presente no nosso cotidiano. Um perigo é que a rede tem uma enorme extensão de informações com uma profundidade rasteira; o outro perigo é que a tela, assim como o papel, aceita tudo e a internet não tem qualquer revisão crítica por pares. Verdades, meias verdades e as maiores patranhas convivem pacificamente em pé de igualdade ante nossos olhos.

Na prática médica diária, é muito comum que o paciente ou seus familiares já tenham vasculhado os sintomas e possíveis doenças a eles relacionados na internet e já cheguem ao

¹Professor titular do Departamento de Ortopedia e Traumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Endereço para correspondência:

Olavo Pires de Camargo

Rua Barata Ribeiro, 490 — 3ª andar — conj. 33

Bela Vista — São Paulo (SP)

CEP 01308-000

Tel. (11) 3123-5620

E-mail: olapcama@uol.com.br

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

Entrada: 7 de março de 2016 — Última modificação: 7 de março de 2016 — Aceite: 16 de março de 2016

consultório com ansiedade, argumentação “googleana” e uma série de preconceitos que têm de ser derrubados antes de se estabelecer o tratamento e, mais importante, a relação de confiança médico-paciente. Com os alunos não é diferente.

Como abordar esse novo problema pedagógico? Certamente com criatividade! Uma aula em que o professor aponte de maneira objetiva, concisa e atraente as bases teóricas (fisiopatológicas ou de evidências) do tema tratado e as apresente junto a casos de sua vivência real têm uma chance muito menor de ser soporífera do que as aulas “vintage”. É, possivelmente, a reabilitação vencedora do “na minha experiência” que, de alguma maneira, permanece nas aulas práticas do curso médico, ainda com um sucesso que não se encontra perdido nas aulas teóricas.

A transmissão do conhecimento do professor baseado não em evidências mas em “jurisprudência” de casos vividos são elementos importantes numa aula teórica, que o alunado não encontrará nem nos livros, nem no Google ou no PubMed. A figura magnânima do Professor em sua cátedra torna-se um exemplo a ser seguido, pelas suas atitudes, sua postura ética e moral, coisas que só o contato mestre/aluno pode proporcionar. Quem não traz na memória e recorda de antigos docentes e utiliza seus gestos, suas angústias e frustrações,

seu medo de errar e como lidou com tudo isso? Esta é a maneira pela qual nossos antigos professores são eternizados. Os casos anedóticos, teatralmente narrados, ficam para sempre na nossa mente. O diálogo do professor com seus alunos, questionando e demonstrando que a medicina não é somente uma ciência e sim uma arte no contato com o paciente.

A partir dessas aulas objetivas e da pesquisa do tema pelos alunos, estimulada por meio da própria mídia eletrônica em sites confiáveis, a complementação do assunto poderá ganhar interesse com uma discussão geral ou seminário com a participação essencial dos alunos e que será, certamente, a maneira mais eficiente de avaliar alunos, tema e professor. A universidade medieval já estimulava, desde o século XIII, esse tipo de participação em debates livres que eram frequentíssimos: os “*quod libet*” (“o que quiser” em tradução livre). Parece que, por exemplo, em Paris, essas sessões eram tão disputadas que tinham de ser feitas em praça pública por não caberem em nenhuma sala ou anfiteatro. Imaginamos que, naquelas situações, poucos alunos dormiam. Talvez esteja nesse recurso medieval a recuperação do encanto das reuniões entre professores e alunos. Cada um dos atores dessa atividade deverá se redesenhar para permitir a continuidade e a eficácia do ensino presencial em Medicina.

Extrassístoles ventriculares ou supraventriculares?

Antonio Américo Friedmann¹

Serviço de Eletrocardiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP)

Extrassístoles (ES) são batimentos precoces geralmente originados de um foco ectópico. Quando o ritmo cardíaco é regular, surgem antes do momento esperado para a próxima sístole, ao contrário dos escapes, que são eventos tardios. São as arritmias mais comuns e ocorrem não só em casos de cardiopatia como também em pessoas normais.¹

As ES são classificadas sob diferentes aspectos. O critério mais comum considera a origem da ectopia. Assim, as extrassístoles são classificadas em supraventriculares e ventriculares.

As ES supraventriculares têm QRS estreito ou com a mesma morfologia dos complexos do ritmo sinusal de base. Quando o foco ectópico é ventricular, o estímulo não percorre o feixe de His e suas ramificações no sentido normal. Como consequência, as ES ventriculares têm QRS anômalo, alargado e desviado em sua orientação espacial.¹

Portanto, no paciente com ECG previamente normal, a extrassístole supraventricular habitualmente tem QRS estreito, ao passo que, na extrassístole ventricular, o QRS é sempre alargado, semelhante ao dos bloqueios de ramo.

Apesar dessas simples definições, o diagnóstico diferencial entre extrassístoles ventriculares e supraventriculares nem sempre é fácil, porque há exceções. Os traçados de eletrocardiograma selecionados (**Figuras 1 e 2**) ilustram essas dificuldades.

Na **Figura 1**, observamos extrassístoles, indicadas por letras. As duas extrassístoles marcadas como EA (extrassístole atrial) são claramente supraventriculares porque o QRS é estreito e tem a mesma morfologia dos complexos do ritmo sinusal de base. Além disso, são precedidas por onda P ectópica (onda P precoce e de morfologia diferente), o que indica a origem atrial do estímulo.

E a primeira extrassístole denominada EAA? Esta é alargada e aberrante, com morfologia característica de BRD (bloqueio do ramo direito). Seria uma extrassístole ventricular? Como ela é também precedida por onda P ectópica, a origem só pode ser atrial. E qual o motivo da aberrância de condução? Ela ocorre porque o intervalo de acoplamento (distância da extrassístole ao batimento precedente) é muito mais curto. Assim, o estímulo elétrico, ao despolarizar o ventrículo, encontra parte do sistema de condução em período refratário. As ramificações que apresentam maior período refratário são o ramo direito do feixe de His e a divisão anterossuperior do ramo esquerdo. Daí a aberrância característica.

E se o intervalo de acoplamento fosse ainda mais curto? Neste caso, todo o sistema de condução intraventricular poderia estar em período refratário. É o que acontece nos batimentos registrados como EAB (extrassístole atrial bloqueada), que aparecem como entalhes na onda T.

Vemos, portanto, que as extrassístoles atriais, apesar de supraventriculares, caracterizam-se, não pela morfologia do QRS, mas pela presença da onda P ectópica; e o QRS pode apresentar condução normal, condução aberrante por bloqueio de ramo transitório ou pode estar ausente por bloqueio atrioventricular funcional.²

Na **Figura 2**, observamos também ES, indicadas por letras e números. As ES assinaladas como EV1 são ventriculares com certeza, porque não são precedidas por onda P e apresentam morfologia alargada e aberrante. As ondas P estão dissociadas e são visíveis logo após o QRS, manifestando-se como entalhe positivo no segmento ST.

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

Endereço para correspondência:

Clínica Geral do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Prof. Milton de Arruda Martins) — Prédio dos Ambulatórios — Serviço de Eletrocardiologia
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 155
São Paulo (SP) — CEP 05403-000
Tel. (11) 2661-7146 — Fax. (11) 2661-8239
E-mail: aafriedmann@gmail.com

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

Entrada: 10 de fevereiro de 2016 — Última modificação: 10 de fevereiro de 2016 — Aceite: 19 de fevereiro de 2016

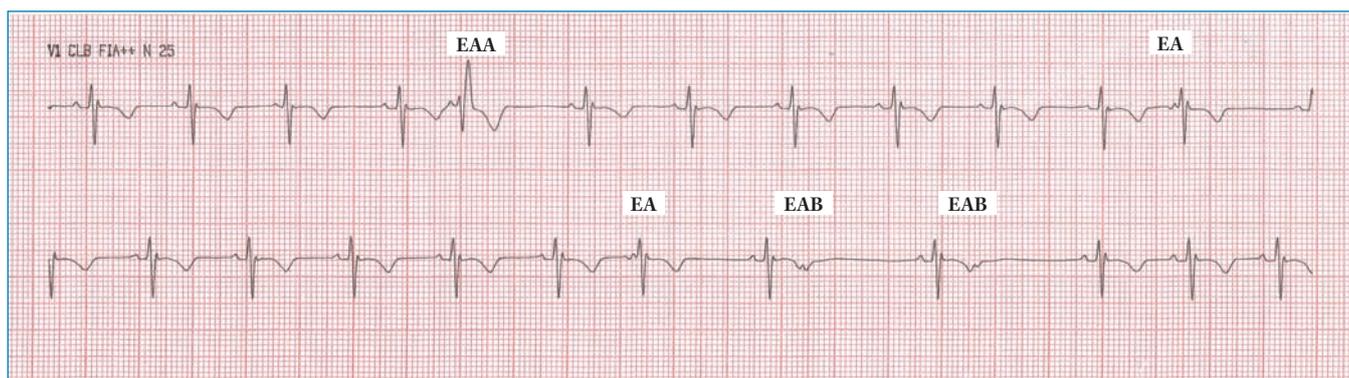


Figura 1. Traçado de eletrocardiograma (ECG) na derivação V1, mostrando extrassístole atrial (EA); extrassístole atrial aberrante (EAA) e extrassístole atrial bloqueada (EAB).

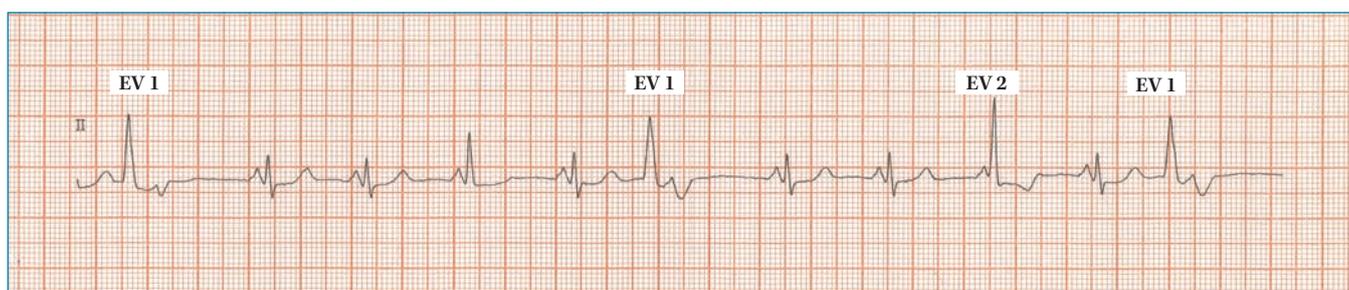


Figura 2. Trecho de eletrocardiograma (ECG) na derivação DII. EV1 são extrassístoles ventriculares não precedidas por onda P. EV2 é uma extrassístole precedida por onda P e apresenta QRS alargado, porém com duração intermediária entre EV1 e o batimento sinusal.

Mas a ES EV2 é precedida por onda P. Poderia ser extrassístole atrial? Observando melhor a onda P que precede a extrassístole, verificamos que ela é equidistante das ondas P do ritmo sinusal de base. É, portanto, uma onda P sinusal e, neste caso, a extrassístole só pode ser ventricular. E por que este QRS é mais estreito que os demais batimentos ectópicos ventriculares?

Esse batimento ventricular (EV2) é denominado de fusão, fenômeno que também acarreta confusão (neste caso, confusão com EAA)! A fusão é resultante de duas frentes de onda: 1) a despolarização precoce do foco ventricular, que encurta o intervalo PR, e 2) o estímulo do nó sinusal chegando pelas vias normais de condução, responsável por menor aberrância do QRS em relação a outras ES do mesmo foco. Assim, o batimento de fusão caracteristicamente tem uma morfologia

intermediária entre o QRS da ectopia ventricular e o de origem sinusal.

O fenômeno de fusão caracteriza a origem ventricular da extrassístole, mas não é exclusivo desta arritmia; pode ocorrer em qualquer ritmo ventricular ectópico, existe sempre na pré-excitação ventricular da síndrome de Wolff-Parkinson-White e pode ser evidenciado, ocasionalmente, em portadores de marca-passo cardíaco artificial.³

CONCLUSÃO

A distinção entre extrassístoles ventriculares e supraventriculares pode ser difícil. O conhecimento dos detalhes para o diagnóstico diferencial no ECG é importante porque elas são as arritmias mais prevalentes na população.

REFERÊNCIAS

1. Grupi CJ, Lima M. Extrassístoles: apresentação e classificação. In: Pastore CA, Grupi J, Moffa PJ, editores. Eletrocardiologia atual. 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 2008. p. 261-72.
2. Friedmann AA, Grindler J. Taquiarritmias. In: Friedmann AA, editor. Eletrocardiograma em 7 aulas: temas avançados e outros métodos. Manole; 2010. p. 57-80.
3. Friedmann AA, Grindler J, Oliveira CAR. Modalidades de extrassístoles. In: Friedmann AA, Grindler J, Oliveira CAR, editores. Diagnóstico diferencial no eletrocardiograma. 2ª ed. São Paulo: Manole; 2011. p. 173-82.

Evidências de revisões sistemáticas Cochrane sobre prevenção e tratamento de melanoma

Manaira Avila^I, Carolina de Oliveira Cruz^{II}, Rachel Riera^{III}

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

RESUMO

Contexto: Melanoma é um câncer que, apesar de representar 4% das neoplasias malignas de pele, possui prognóstico limitado e alto poder metastático. Considerando as incertezas sobre efetividade e segurança no manejo do melanoma, realizamos uma revisão apresentando evidências existentes para prevenção, diagnóstico precoce e tratamento para melhorar o prognóstico dessa doença com alta mortalidade. **Objetivo:** Mapear evidências de revisões sistemáticas Cochrane sobre prevenção e tratamento do melanoma. **Métodos:** Revisão narrativa com busca sistematizada das revisões Cochrane. **Resultados:** Das 165 revisões da busca inicial, 6 relacionaram-se com o tema, preenchendo os critérios de inclusão. Elas avaliaram: interferon alfa como adjuvante à exérese cirúrgica de melanoma de alto risco; diferentes margens de segurança na remoção cirúrgica do melanoma; estatinas/fibratos para prevenção/tratamento de melanoma; imunoquimioterapia e terapia sistêmica para melanoma metastático e intervenções para tratamento de melanoma *in situ* e lentigo maligno. **Conclusão:** As revisões sistemáticas Cochrane mostraram: o uso do interferon alfa como adjuvante à exérese cirúrgica da lesão em pacientes com melanoma de alto risco aumenta a sobrevida livre da doença e sobrevida global, com eventos adversos toleráveis; o uso de estatinas/fibratos não parece ser efetivo na prevenção/tratamento do melanoma; a adição de imunoterapia à quimioterapia não parece aumentar a sobrevida de pacientes com melanoma metastático. Ainda faltam evidências sobre: efeitos dos tratamentos sistêmicos para melanoma cutâneo metastático em comparação com medidas paliativas ou uso de placebo; tamanho da margem de segurança na remoção cirúrgica do melanoma; tratamento para o melanoma *in situ* e lentigo maligno.

PALAVRAS-CHAVE: Revisão, melanoma, medicina baseada em evidências, literatura de revisão como assunto, neoplasias cutâneas

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

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

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

Editor responsável por esta seção:

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

Endereço para correspondência:

Carolina de Oliveira Cruz

Disciplina de Medicina Baseada em Evidências

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

Rua Botucatu, 740 — 3º andar

Vila Clementino — São Paulo (SP)

CEP 04023-900

Tel. (11) 5576-4203

E-mail: manaira.avila@gmail.com

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

Entrada: 29 de fevereiro de 2016 — Última modificação: 10 de março de 2016 — Aceite: 16 de março de 2016

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, a incidência de câncer de pele vem aumentando e atualmente este tipo de câncer representa 25% das neoplasias malignas no Brasil.¹ O melanoma é um tipo de câncer de pele que, apesar de representar apenas 4% das neoplasias malignas de pele, possui um prognóstico limitado e alto poder metastático.² Ainda que a pele seja o principal sítio primário desse tumor, o melanoma pode surgir em outras partes do corpo, como trato uveal, trato digestório superior, canal anal, reto e vagina. Devido à sua agressividade, calcula-se que o melanoma seja responsável por 79% dos óbitos por tumores cutâneos nos Estados Unidos, o que corresponde a uma morte por hora.³

Os indivíduos chamados fototipos I e II de Fitzpatrick apresentam risco aumentado de desenvolvimento de melanoma. São indivíduos de pele clara, cabelos e olhos claros e que se queimam facilmente, ao invés de se bronzear, quando expostos ao sol.⁴

Outros fatores de risco conhecidos incluem preexistência de lesões pigmentadas, exposição solar intermitente, queimaduras solares especialmente durante a infância, prática de bronzeamento artificial e melanoma cutâneo prévio.⁴ Atualmente, o melanoma é classificado de acordo com o local da lesão, conforme apresentado na **Tabela 1**.⁵

Como 70% dos melanomas se desenvolvem a partir dos melanócitos da pele normal, seu desenvolvimento é resultante de múltiplas e progressivas alterações no DNA celular, que podem ser causadas por ativação de proto-oncogenes, por mutações ou deleções de genes supressores tumorais ou por alteração estrutural dos cromossomos.⁴ No melanoma hereditário, mutações nos genes CDKN2A e CDK4 aumentam em 60%-90% o risco para essa neoplasia.⁶

O diagnóstico pode ser feito por meio da anamnese e exame físico com análise da lesão valendo-se de um dermatoscópio. As lesões consideradas suspeitas são as que preenchem os critérios conhecidos por ABCDE sendo: A = assimetria; B = bordas irregulares; C = coloração mista; D = diâmetro maior ou igual a 5 mm; E = elevação/irregularidades na dimensão.⁷ Diante de uma lesão suspeita, deve-se realizar a biópsia e a análise anatomopatológica para definição do tipo, estadio e prognóstico da neoplasia.^{8,9}

O tratamento varia de acordo com o estadiamento da lesão e de seu tipo, além de exame do paciente em busca de possíveis metástases a distância. De modo geral, o melanoma tem bom prognóstico, com altas possibilidades de cura, quando diagnosticado em estágio inicial, razão pela qual a prevenção e o diagnóstico precoce assumem importante papel.^{8,9}

A prevenção consiste basicamente na adequação a exposição solar, com medidas comportamentais como: (a) tomar sol em

horários adequados, evitando-se o horário das 10 às 16 horas, período de pico de radiação ultravioleta (UV) A e B), (b) uso de barreiras físicas de proteção solar (como chapéus, guarda-sol com filtro solar na fibra do tecido) e (c) camisetas ou roupas que cubram as áreas mais expostas, principalmente nas crianças.^{8,9}

A eficácia do uso de filtro solar na diminuição do melanoma cutâneo permanece controversa e, portanto, tal prática ainda não está totalmente aceita como medida preventiva eficaz.^{8,9} O autoexame periódico deve ser feito para a busca de novas lesões ou modificações de lesões antigas. Neste momento, se houver lesões, uma avaliação médica é indicada, proporcionando a chance de um diagnóstico precoce. Um exame completo com especialista na área deve ser feito pelo menos uma vez ao ano, ou sempre que uma lesão suspeita for encontrada.¹⁰⁻¹⁴ Segundo a Sociedade Brasileira de Dermatologia todos os indivíduos devem passar por uma avaliação anual, a qual é promovida em campanha no dia nacional de combate ao câncer de pele (comunicação pessoal).

Considerando as incertezas sobre a efetividade e a segurança de intervenções para o manejo do melanoma, realizamos

Tabela 1. Classificação do melanoma de acordo com sua localização⁵

Tipo	Subtipo
Melanoma maligno da pele	Melanoma maligno do lábio
	Melanoma maligno da pálpebra, incluindo as comissuras palpebrais
	Melanoma maligno da orelha e do conduto auditivo externo
	Melanoma maligno de outras partes não especificadas da face
	Melanoma maligno do couro cabeludo e do pescoço
	Melanoma maligno do tronco
	Melanoma maligno do membro superior, incluindo ombro
	Melanoma maligno do membro inferior, incluindo quadril
	Melanoma maligno invasivo da pele
	Melanoma maligno de pele, não especificado
Melanoma <i>in situ</i>	Melanoma <i>in situ</i> do lábio
	Melanoma <i>in situ</i> da pálpebra, incluindo o canto
	Melanoma <i>in situ</i> da orelha e do conduto auditivo externo
	Melanoma <i>in situ</i> de outras partes e partes não especificadas da face
	Melanoma <i>in situ</i> do couro cabeludo e do pescoço
	Melanoma <i>in situ</i> do tronco
	Melanoma <i>in situ</i> dos membros superiores, incluindo ombro
	Melanoma <i>in situ</i> dos membros inferiores, incluindo quadril
	Melanoma <i>in situ</i> de outras localizações
	Melanoma <i>in situ</i> não especificado

uma revisão apresentando as evidências existentes para prevenção, diagnóstico precoce e tratamento a fim de melhorar o prognóstico de uma doença de alta mortalidade.

OBJETIVOS

Mapear as evidências de revisões sistemáticas Cochrane sobre intervenções para prevenção e tratamento do melanoma.

MÉTODOS

Esta foi uma revisão sistematizada da literatura (*overview* de revisões sistemáticas Cochrane) que realizou busca na Biblioteca Cochrane (via Wiley, www.cochranelibrary.com) em 4 de fevereiro de 2016 e incluiu revisões sistemáticas Cochrane que avaliaram a efetividade e a segurança de intervenções para prevenção e tratamento do melanoma.

A busca eletrônica foi realizada utilizando a palavra Melanoma como termo "MeSH" e como "qualquer palavra do texto". Foram incluídas apenas revisões completas. Protocolos (projetos) de revisões ou revisões excluídas da base de dados não foram considerados. Essa busca inicial forneceu 165 revisões sistemáticas Cochrane. Após leitura dos resumos por dois autores de modo independente, as revisões que preencheram os critérios de inclusão foram lidas na íntegra. O processo de seleção das referências obtidas foi feito utilizando-se a plataforma Rayyan.¹⁵

RESULTADOS

A busca inicial resultou em 165 revisões sistemáticas. Estas foram selecionadas por dois autores independentes e avaliadas quanto à adequação ao objetivo deste estudo. Assim, apenas 6 avaliaram a pergunta desta *overview*, e foram resumidas e apresentadas a seguir.

Estatinas e fibratos para a prevenção de melanoma

Uma revisão¹⁶ sistemática avaliou a efetividade do uso de estatinas e fibratos na prevenção do melanoma, com base na teoria de que as células cancerosas utilizam o colesterol de modo diferente do que as células não cancerosas. Os ensaios clínicos incluídos avaliaram o uso de três tipos de estatinas (lovastatina, pravastatina e sinvastatina, com doses variando de 20 a 40 mg por dia) e três tipos de fibrato (bezafibrato, clofibrato e gemfibrozil, com doses diárias entre 400 mg e 1.800 mg) por pelo menos quatro anos. Não houve redução estatisticamente significativa da incidência de melanoma entre indivíduos em uso de estatinas ou fibratos. No entanto, os autores concluíram que não se pode excluir a possibilidade de que estes medicamentos possam prevenir o melanoma, pois apesar da ausência

de diferença estatística, houve redução do risco de melanoma em 10% com o uso de estatinas, e de 42% com o uso de fibrato.

Interferon alfa como terapia adjuvante para melanoma cutâneo

Até o momento, não são conhecidas terapias adjuvantes efetivas para o melanoma, considerado um dos tumores mais resistentes ao tratamento com quimioterapia, o que tornam as perspectivas limitadas para os pacientes que já apresentam metástases, cuja sobrevida em cinco anos é de apenas 10%.¹⁷ Interferon alfa é uma proteína humana produzida nos macrófagos que tem ação antiviral e antitumoral. Uma revisão sistemática¹⁷ buscou avaliar os efeitos do uso de interferon alfa após a retirada do melanoma cutâneo em termos de aumento de sobrevida livre da doença. Foram incluídos 18 ensaios clínicos com pacientes com melanoma de alto risco, ou seja, pacientes com doença avançada que apresentavam metástase em linfonodo regional ou com lesão de espessura maior do que 1 mm. Os autores concluíram que o interferon alfa como adjuvante à exérese cirúrgica da lesão em pacientes com melanoma de alto risco tem benefício tanto na sobrevida livre da doença como na sobrevida global. Foram identificados efeitos tóxicos associados ao uso do interferon alfa, como febre e fadiga, porém eles ocorreram em casos limitados e cessaram conforme o tratamento fora interrompido. Ainda são necessários estudos para melhor estabelecer qual é exatamente o perfil do paciente que pode se beneficiar dessa terapia.

Tratamentos sistêmicos para melanoma cutâneo metastático

Uma revisão sistemática¹⁸ buscou avaliar os benefícios de alguns tratamentos sistêmicos para melanoma cutâneo metastático em comparação a medidas paliativas de suporte e/ou uso de placebo. O objetivo foi determinar se há alguma terapia superior às demais e que possa ser estabelecida como padrão no tratamento desses casos de tumor. No entanto, não foi encontrado nenhum ensaio clínico randomizado comparando o tratamento sistêmico com medidas de suporte ou medidas paliativas no tratamento de pacientes com melanoma cutâneo metastático.

Imunoquimioterapia versus quimioterapia para melanoma maligno metastático

Diante do desafio em encontrar tratamento eficaz para o melanoma em fase metastática, uma revisão sistemática¹⁹ comparou os efeitos de duas modalidades de terapia: a imunoquimioterapia e a quimioterapia sozinha. Foram encontradas pelos autores evidências de aumento da resposta ao tratamento com imunoquimioterapia em relação à quimioterapia sozinha. Entretanto, o impacto desse aumento da resposta não

se refletiu em aumento da sobrevida. Além disso, houve maior toxicidade tanto hematológica quanto não hematológica, em pacientes tratados com imunoterapia do que naqueles que receberam quimioterapia. Os autores concluíram que não há qualquer evidência sobre os efeitos da combinação de imunoterapia com quimioterapia na sobrevida de pacientes com melanoma metastático. Os autores ressaltam ainda a recomendação de que o uso da imunoterapia nesses pacientes deve ser feita apenas em ensaios clínicos e não na prática clínica, devido ao risco de toxicidade.

Margens de excisão cirúrgica para melanoma cutâneo primário

O propósito da margem de segurança é remover tanto a lesão primária quanto qualquer célula que possa ter se espalhado dessa lesão primária para as áreas adjacentes na pele. Isso porque, uma vez que as células neoplásicas não tenham se espalhado além da margem, a cirurgia terá poder curativo da doença.²⁰ Atualmente as margens de segurança são determinadas pela espessura máxima do tumor de acordo com a escala de Breslow.²¹ Em geral, excisões maiores são feitas em lesões de pior prognóstico de acordo com a escala. Entretanto a relação direta entre extensão da margem e magnitude do benefício não está bem estabelecida. Os estudos recomendam que o limite de profundidade da excisão seja a fáscia muscular. Entretanto, há locais em que até essa delimitação anatômica não é tão clara, como orelha, nariz e pálpebras. Como a exérese cirúrgica é o principal tratamento para melanoma cutâneo na fase primária, uma revisão sistemática²⁰ buscou estabelecer qual é a melhor margem cirúrgica capaz de remover todo o tecido neoplásico eliminando as possíveis chances de recidiva e com os melhores resultados estéticos. A revisão incluiu cinco ensaios clínicos com pacientes com melanoma invasivo com dimensões que atingiam até a derme e com qualquer grau na escala de Breslow. No entanto, nenhum dos ensaios clínicos encontrados mostrou evidências que justifiquem exérese com menor ou maior margem de segurança. Apesar de a sobrevida livre de doença ter sido maior nos pacientes submetidos a exérese com margem de segurança maior (*hazard ratio* 1,13; $P = 0,06$; intervalo de confiança de 95% 0,99 a 1,28), esta diferença não foi estatisticamente significativa. Portanto, novos estudos devem ser realizados para definir a melhor margem de segurança durante a remoção cirúrgica da lesão, atualmente o tratamento com melhor poder curativo para melanoma.

Intervenções para melanoma *in situ*, incluindo lentigo maligno

Melanoma *in situ* (MIS) é o primeiro estágio histológico de melanoma maligno possível de ser reconhecido e que tem

como um de seus subtipos pré-invasivos o lentigo maligno (LM). Uma revisão sistemática²² se propôs a avaliar as opções de tratamento cirúrgico e não cirúrgico para o MIS, podendo incluir LM. Apenas um estudo, com 90 participantes com LM, foi encontrado. O estudo comparou imiquimod creme 5%, cinco dias por semana + tazarotene 0,1% em gel duas vezes por semana por três meses com imiquimod 5% creme apenas. A diferença entre as intervenções não se mostrou estatisticamente significativa. Os autores concluíram que adicionar tazarotone ao imiquimod não levou a melhora clínica. Além disso, o grupo com tazarotone teve maior número de perdas devido aos efeitos adversos.

DISCUSSÃO

O melanoma maligno é um dos tumores de pele mais agressivos. Quando confinado à pele, apresenta uma boa chance de cura, com bom prognóstico após conduta cirúrgica. Entretanto, quando há metástases, o prognóstico é limitado devido à resposta insatisfatória aos agentes antitumorais sistêmicos conhecidos.

Das 165 revisões encontradas na busca inicial, apenas 6 revisões sistemáticas abordavam o tratamento do melanoma em suas diversas apresentações. A maioria delas buscava avaliar as terapias sistêmicas e esclarecer seus benefícios nos pacientes com melanoma em estágio avançado, que são atualmente os de pior prognóstico.

Um ponto em comum em todas elas foi o de que existem poucas pesquisas que revelem resultados conclusivos sobre o tratamento do melanoma maligno em fase avançada. Mesmo tratamentos tidos como padrão ouro, como a exérese cirúrgica de um melanoma *in situ* ou tratamentos padrão amplamente utilizados não demonstraram evidências claras nas pesquisas até hoje realizadas; seja no aumento da sobrevida global, seja no aumento da sobrevida sem a doença ou ainda no acréscimo de qualidade de vida desses pacientes.

Nos estágios iniciais, quando o melanoma ainda não ultrapassou a epiderme, a doença apresenta alto potencial de cura, com sobrevida em cinco anos de 80% a 100%, variando de acordo com a profundidade de invasão tumoral.¹⁻³ Mas, conforme a doença avança em profundidade e acomete linfonodos, o prognóstico piora exponencialmente. Dessa forma, enquanto as pesquisas de tratamento sistêmico avançam, esforços devem ser voltados às ações de prevenção e de diagnóstico precoce, uma vez que o prognóstico muda completamente conforme avança a doença. Métodos de triagem populacional e campanhas de conscientização sobre a exposição solar segura e saudável devem ser instituídos de modo a promover o diagnóstico numa fase em que há ainda possibilidade de cura.

CONCLUSÕES

As revisões sistemáticas Cochrane existentes mostraram que:

- O uso do interferon alfa como adjuvante à exérese cirúrgica da lesão em pacientes com melanoma de alto risco aumenta a sobrevida livre da doença e a sobrevida global, com eventos adversos toleráveis;
- As estatinas e os fibratos não parecem ser efetivos e seguros na prevenção e no tratamento do melanoma;

- A adição de imunoterapia à quimioterapia não parece aumentar a sobrevida de pacientes com melanoma metastático.

As revisões sistemáticas Cochrane existentes mostraram que ainda faltam evidências sobre:

- Efeitos dos tratamentos sistêmicos para melanoma cutâneo metastático em comparação a medidas paliativas de suporte e/ou uso de placebo.
- Margem de segurança durante a remoção cirúrgica do melanoma.
- Tratamento para o melanoma *in situ* e lentigo maligno.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2014 – Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2014. Disponível em: http://www.inca.gov.br/rbc/n_60/v01/pdf/11-resenha-estimativa-2014-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf. Acessado em 2016 (4 mar).
2. Costa CS. Epidemiologia do câncer de pele no Brasil e evidências sobre sua prevenção [Epidemiology of skin cancer in Brazil and evidence about its prevention]. *Diagn Tratamento*. 2012;17(4):206-8.
3. Rigel DS, Friedman RJ, Kopf AW. The incidence of malignant melanoma in the United States: issues as we approach the 21st century. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34(5 Pt 1):839-47.
4. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer*. 2005;41(1):45-60.
5. Organização Mundial da Saúde. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – CID-10. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/cid10.htm>. Acessado em 2016 (4 mar).
6. Freedberg I, Eisen A, Wolff K, et al. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2003.
7. Thomas L, Tranchand P, Berard F, et al. Semiological value of ABCDE criteria in the diagnosis of cutaneous pigmented tumors. *Dermatology*. 1998;197(1):11-7.
8. Robinson JK, Bigby M. Prevention of melanoma with regular sunscreen use. *JAMA*. 2011;306(3):302-3.
9. Bastuji-Garin S, Diepgen TL. Cutaneous malignant melanoma, sun exposure, and sunscreen use: epidemiological evidence. *Br J Dermatol*. 2002;146 Suppl 61:24-30.
10. Bakos L, Wagner M, Bakos RM, et al. Sunburn, sunscreens, and phenotypes: some risk factors for cutaneous melanoma in southern Brazil. *Int J Dermatol*. 2002;41(9):557-62.
11. Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. Management of cutaneous melanoma. *N Engl J Med*. 2004;351(10):998-1012.
12. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol*. 2002;3(3):159-65.
13. Cestari TF, Miozzo A, Brodt C, Pacheco F, Bakos L. Evaluation of ultraviolet-B susceptibility in the population of Rio Grande do Sul, Brazil. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 1997;9:140.
14. Instituto Nacional de Câncer. Pele melanoma. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pele_melanoma. Acessado em 2016 (3 mar).
15. Elmagarmid A, Fedorowicz Z, Hammady H, et al. Rayyan: a systematic reviews web app for exploring and filtering searches for eligible studies for Cochrane Reviews. In: *Evidence-Informed Public Health: Opportunities and Challenges*. Abstracts of the 22nd Cochrane Colloquium; 2014 21-26 Sep; Hyderabad, India. John Wiley & Sons; 2014. Disponível em: <http://abstracts.cochrane.org/2014-hyderabad/rayyan-systematic-reviews-web-app-exploring-and-filtering-searches-eligible-studies>. Acessado em 2016 (3 mar).
16. Dellavalle RP, Drake A, Graber M, et al. Statins and fibrates for preventing melanoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(4):CD003697.
17. Mocellin S, Lens MB, Pasquali S, Pilati P, Chiarion Sileni V. Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6:CD008955.
18. Crosby T, Fish R, Coles B, Mason MD. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001215.
19. Sasse AD, Sasse EC, Clark LG, Ulloa L, Clark OA. Chemoimmunotherapy versus chemotherapy for metastatic malignant melanoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):CD005413.
20. Sladden MJ, Balch C, Barzilai DA, et al. Surgical excision margins for primary cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD004835.
21. Balch CM, Soong SJ, Atkins MB, et al. An evidence-based staging system for cutaneous melanoma. *CA Cancer J Clin*. 2004;54(3):131-49; quiz 182-4.
22. Tzellos T, Kyrgidis A, Mocellin S, et al. Interventions for melanoma in situ, including lentigo maligna. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;12:CD010308.

Transtornos sexuais dolorosos femininos

Ana Patricia Avancini Brasil¹, 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

Os transtornos sexuais dolorosos estão classificados na Classificação Internacional de Doenças (CID-10), no grupo das disfunções sexuais, tendo como base o modelo de ciclo de resposta sexual, criado por Masters e Johnson e adaptado por Kaplan. O artigo em pauta apresenta a evolução do diagnóstico e aspectos das classificações atuais, e a semelhança desses transtornos com outras condições dolorosas crônicas. Apesar de primordial, a investigação de causas orgânicas e o tratamento de patologias localizadas se mostrou insuficiente na compreensão da causa e das manifestações clínicas e no tratamento eficaz das mulheres acometidas. A observação clínica minuciosa, contemplando aspectos emocionais, comportamentos decorrentes da experiência da dor, condições psiquiátricas, como depressão e ansiedade, e relacionamento com parceria devem fazer parte da avaliação de todas essas pacientes. Os aspectos terapêuticos enfatizam a importância de uma equipe multidisciplinar, capaz de oferecer à mulher acompanhamento medicamentoso, psicoterápico, fisioterapêutico e psicoeducacional. A validação da experiência da dor, apesar de ausência de correlatos orgânicos, e a informação a respeito da repercussão de aspectos psicológicos na fisiopatologia do processo doloroso facilitam a implicação e postura ativa das pacientes no tratamento.

PALAVRAS-CHAVE: Dispareunia, vaginismo, dor pélvica, sexualidade, disfunção sexual fisiológica

INTRODUÇÃO

O transtorno sexual doloroso (TSD) feminino é uma condição altamente prevalente e acarreta grande impacto negativo na qualidade de vida das mulheres acometidas e de sua parceria sexual. Estão inclusos neste grupo a dispareunia (superficial e profunda), o vaginismo e o transtorno sexual

doloroso não coital.^{1,2} No Brasil, 17,8% das mulheres referem dor na relação sexual.³ Alguns autores defendem que se trata de uma disfunção sexual, enquanto outros defendem sua inclusão dentro do grupo de transtornos dolorosos crônicos.^{4,5}

Estima-se que o TSD seja subdiagnosticado, e apesar de atualmente existirem diversas modalidades terapêuticas eficazes na redução da dor, a cura raramente ocorre.¹

¹Psiquiatra, membro do Programa de Estudos em Sexualidade (ProSex) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq-HC-FMUSP).

²Psiquiatra, professora livre-docente do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Fundadora e Coordenadora do Programa de Estudos em Sexualidade (ProSex) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq-HC-FMUSP).

Editor responsável por esta seção:

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

Endereço para correspondência:

Ana Patricia Avancini Brasil
R. Arruda Alvim, 49 — apto. 32 — Pinheiros — São Paulo (SP) — CEP 05410-020
Cel. (11) 98552-5341
E-mail: anapabrazil@gmail.com

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

Entrada: 29 de fevereiro de 2016 — Última modificação: 4 de março de 2016 — Aceite: 18 de março de 2016

OBJETIVO

O objetivo desta publicação é fazer uma revisão da literatura a respeito de diagnóstico, aspectos etiopatológicos, e abordagem medicamentosa dos transtornos dolorosos sexuais. Visa ampliar e antecipar a detecção e tratamento dessa condição crônica tão impactante.

CLASSIFICAÇÕES DOS TRANSTORNOS SEXUAIS DOLOROSOS

As classificações diagnósticas atualmente vigentes definem disfunções sexuais como a falta, excesso, desconforto e/ou dor na expressão e no desenvolvimento do ciclo da resposta sexual, proposto por Masters e Johnson⁶ e adaptado por Kaplan.⁷ Assim, os TSD pertencem ao grupo das disfunções sexuais.⁸

A classificação proposta pela Organização Mundial da Saúde (1993) para as disfunções sexuais enquadra os TSD dentro do capítulo “Síndromes comportamentais associadas a perturbações fisiológicas e fatores físicos” (F50-F59) da Classificação Internacional de Doenças (CID-10),⁹ a saber:

- “F52.5. *Vaginismo não orgânico*
Vaginismo psicogênico”
- F52.6. *Dispareunia não orgânica*
Dispareunia psicogênica”

A Associação Psiquiátrica Americana, no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – 4ª edição, Texto Revisado (DSM-IV-TR) assim os classifica:¹⁰

- “302.76. *Dispareunia: dor genital associada ao intercursos sexual. Embora a dor seja experimentada com maior frequência durante o coito, também pode ocorrer antes ou após o intercursos.*”
- 306.51. *Vaginismo: contração involuntária, recorrente ou persistente, dos músculos do períneo adjacentes ao terço inferior da vagina, quando é tentada a penetração vaginal com pênis, dedo, tampão ou espéculo.*”

A partir de 2013, a quinta edição do DSM entrou em vigor e trouxe mudanças na classificação e critérios diagnósticos dos distúrbios sexuais. As disfunções sexuais passaram a ser distinguidas quanto ao gênero; as dificuldades de desejo e excitação femininos foram condensadas em uma única categoria, assim como dispareunia e vaginismo, que agora representam uma única disfunção:^{11,12}

- “302.76 *Transtorno de dor genitopélvica/penetração: Dificuldades persistentes ou recorrentes em um ou mais dos seguintes: penetração vaginal durante intercursos; dor pélvica ou vulvovaginal intensa durante o intercursos ou tentativas de penetração; intenso medo ou ansiedade a respeito de dor pélvica ou vulvovaginal em antecipação, durante, ou como*

resultado da penetração vaginal; intensa tensão da musculatura do assoalho pélvico durante a tentativa de penetração vaginal. Estes sintomas devem apresentar duração superior a 6 meses e devem causar sofrimento pessoal significativo.”

Esta nova classificação foi em função de que os TSD apresentam um grupo heterogêneo, no qual a distinção entre dispareunia e vaginismo nem sempre é possível durante a avaliação clínica. Não se observam espasmos musculares no vaginismo, e ocorre hipertonia da musculatura do assoalho pélvico em ambas as condições.¹³

No entanto, esta nova classificação é controversa.^{4,5} As pacientes vagínicas apresentam maior tônus e força muscular que as pacientes com dispareunia superficial e controles; também exibem mais medo associado. Mulheres com dispareunia tendem a continuar o intercursos sexual apesar da dor, motivadas por culpa, senso de dever e preocupações com o parceiro, enquanto mulheres com vaginismo tendem a evitar atividade sexual com penetração; tais comportamentos podem perpetuar a agravar a sintomatologia.¹⁴

ETIOPATOLOGIA

A dor pélvica crônica (DPC) é uma síndrome que se manifesta por dor percebida em estruturas relacionadas à pelve com duração de pelo menos seis meses; neste grupo estão incluídas endometriose, síndrome do intestino irritável, hipertonia do assoalho pélvico, síndrome da bexiga dolorosa/cistite intersticial e vestibulodinia.¹⁵⁻¹⁷ A DPC associa-se a uma maior prevalência de disfunções sexuais que a população geral, com maiores índices de desejo sexual hipoativo (53,8%), transtorno da excitação sexual (33,3%), disfunção orgásmica (21,7%), e transtorno doloroso sexual (74,3%).¹⁵

O TSD pode decorrer de doenças com substrato orgânico evidente, como tumores, fissuras no intróito vaginal, infecções, endometriose; porém muitas vezes a etiologia é indeterminada. A principal causa de dispareunia pré-menopausal é a vestibulodinia provocada, uma condição no qual ocorre dor severa ao toque vestibular, sensibilidade acentuada à palpação com *swab*, e os achados físicos limitam-se a eritema vulvar. Mulheres na menopausa podem apresentar dispareunia secundária à atrofia da mucosa vaginal e redução da lubrificação.^{12,18-20}

Há fortes indícios de que a fisiopatologia da DPC e de outras condições dolorosas crônicas envolve a presença de fatores geradores de dor periféricos, muitas vezes não identificados no momento do diagnóstico, e a sensibilização do Sistema Nervoso Central (SNC), no qual ocorre uma alteração do processamento central da dor. Observa-se a amplificação da percepção da dor, alodinia, sensibilização de outras

estruturas anatômicas, e uma série de respostas emocionais e cognitivas que participam da manutenção da dor. A catastrofização da dor é um traço cognitivo marcante nessas condições, e a mulher tende a entrar em um ciclo de medo-evitação, que culmina em inatividade e piora da disfunção.^{15,16,20-23}

A dispareunia pode existir em decorrência de mais de uma condição, como endometriose e cistite intersticial. A coexistência de mais de um transtorno doloroso crônico é comum, e corrobora a hipótese da sensibilização central como mecanismo etiopatológico comum a essas entidades.²⁴⁻²⁶

TRATAMENTO

Existem diversas abordagens terapêuticas, locais ou sistêmicas, para o tratamento dos TSD, as quais têm se mostrado efetivas na redução, porém não na resolução completa da dor. Conforme citado anteriormente, o TSD pode ser compreendido como uma entidade das síndromes dolorosas crônicas, repercutindo em implicações terapêuticas.

O uso de antidepressivos tricíclicos, como amitriptilina, antidepressivos inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina, como venlafaxina e duloxetina, e anticonvulsivantes, como gabapentina, lamotrigina e pregabalina, tem sido associado a boa resposta no tratamento de dor neuropática e podem ser opções terapêuticas na dispareunia, embora sejam necessários mais estudos para avaliar a real eficácia deste grupo. Os antidepressivos também podem ser utilizados para tratamento de ansiedade e depressão, frequentes nessas pacientes.^{27,28}

As terapias locais incluem o uso de cremes estrogênicos, no caso da atrofia da vagina, géis hidrossolúveis para melhorar a lubrificação, aplicação tópica de lidocaína, injeção de toxina botulínica, procedimentos cirúrgicos, como vestibulectomia (na vestibulodinia provocada) e cirurgias laparoscópicas

(endometriose, adesões pélvicas, tumores). Abordagens de fisioterapia com uso de dilatadores, *biofeedback*, exercícios do assoalho pélvico e estimulação elétrica têm apresentado resultados promissores.²⁹ Psicoterapia também tem sido associada a desfechos favoráveis, em particular técnicas de terapia cognitivo comportamental e práticas de atenção plena.^{20,29}

CONCLUSÃO

Os transtornos sexuais dolorosos crônicos são frequentes, mas muitas vezes não são diagnosticados tanto por inibição da paciente em relatar a queixa sexual, quanto pela falta de inquirição direta do médico. A investigação diagnóstica pode ser exaustiva e invasiva, e ainda assim frustra, sem que uma causa seja completamente elucidada.

A concepção dos TSD e outras condições dolorosas crônicas, como síndromes da sensibilização central, propõe a compreensão de achados clínicos,³⁰ como a falta de correlação entre as lesões detectáveis (ou a ausência destas) e queixa da paciente e a alta coexistência de transtornos dolorosos em um indivíduo. O estresse e condições psicológicas têm sido associados tanto ao desencadeamento quanto à manutenção das condições dolorosas crônicas.

A abordagem a essas pacientes deve ser multidisciplinar, compreendendo a condição do TSD em um panorama biopsicossocial. O tratamento deve ser individualizado, os riscos e benefícios, especialmente de abordagens invasivas, devem ser ponderados. São necessários mais estudos para elucidação etiológica, distinção das diferentes entidades incluídas nesse grande grupo, além de tratamentos mais efetivos. Maior conhecimento do TSD e investigação ativa deste na prática clínica devem auxiliar na detecção e tratamento desta condição tão impactante na qualidade de vida dessas mulheres.

REFERÊNCIAS

1. Brauer M, Lakeman M, van Lunsen R, Laan E. Predictors of task-persistent and fear-avoiding behaviors in women with sexual pain disorders. *J Sex Med.* 2014;11(12):3051-63.
2. Boardman LA, Stockdale CK. Sexual pain. *Clin Obstet Gynecol.* 2009;52(4):682-90.
3. Abdo CHN. Descobrimto sexual do Brasil. São Paulo: Summus Editorial; 2004.
4. Binik YM. Should dyspareunia be retained as a sexual dysfunction in DSM-V? A painful classification decision. *Arch Sex Behav.* 2005;34(1):11-21.
5. Lahaie MA, Amsel R, Khalifé S, et al. Can Fear, Pain, and Muscle Tension Discriminate Vaginismus from Dyspareunia/Provoked Vestibulodynia? Implications for the New DSM-5 Diagnosis of Genito-Pelvic Pain/Penetration Disorder. *Arch Sex Behav.* 2015;44(6):1537-50.
6. Masters WH, Johnson VE. Human sexual response. Boston: Little, Brown and Co.; 1996.
7. Kaplan HS. A nova terapia do sexo. 3ª ed. Rio de Janeiro: Nova Fronteira; 1977.
8. Abdo CHN, Fleury HJ. Aspectos diagnósticos e terapêuticos das disfunções sexuais femininas [Diagnostic and therapeutic aspects of female sexual dysfunctions]. *Rev Psiquiatr Clín (São Paulo).* 2006;33(3):162-7.
9. Organização Mundial da Saúde. Manual da classificação estatística internacional de doenças, lesões e causas de óbito. Brasília: Independência; 1975.
10. Associação Psiquiátrica Americana. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Texto revisado (DSM-IV-TR). Tradução Cláudia Dornelles. 4ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2002.

11. Associação Psiquiátrica Americana. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. Tradução Maria Inês Corrêa Nascimento. 5ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2014.
12. Abdo CHN. Sexualidade humana e seus transtornos. 5ª ed. São Paulo: Leitura Médica; 2014.
13. Weijmar Schultz W, Basson R, Binik Y, et al. Women's sexual pain and its management. *J Sex Med.* 2005;2(3):301-16.
14. Meana M, Binik YM, Khalife S, Cohen DR. Biopsychosocial profile of women with dyspareunia. *Obstet Gynecol.* 1997;90(4 Pt 1):583-9.
15. Hoffman D. Central and peripheral pain generators in women with chronic pelvic pain: patient centered assessment and treatment. *Curr Rheumatol Rev.* 2015;11(2):146-66.
16. Kaya S, Hermans L, Willems T, Roussel N, Meeus M. Central sensitization in urogynecological chronic pelvic pain: a systematic literature review. *Pain Physician.* 2013;16(4):291-308.
17. Verit FF, Verit A, Yeni E. The prevalence of sexual dysfunction and associated risk factors in women with chronic pelvic pain: a cross-sectional study. *Arch Gynecol Obstet.* 2006;274(5):297-302.
18. Ferrero S, Ragni N, Remorgida V. Deep dyspareunia: causes, treatments, and results. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2008;20(4):394-9.
19. Yong PJ, Sadownik L, Brotto LA. Concurrent deep-superficial dyspareunia: prevalence, associations, and outcomes in a multidisciplinary vulvodynia program. *J Sex Med.* 2015;12(1):219-27.
20. Basson R. The recurrent pain and sexual sequelae of provoked vestibulodynia: a perpetuating cycle. *J Sex Med.* 2012;9(8):2077-92.
21. Warren JW, Morozov V, Howard FM. Could chronic pelvic pain be a functional somatic syndrome? *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(3):199.e1-5.
22. Brawn J, Morotti M, Zondervan KT, Becker CM, Vincent K. Central changes associated with chronic pelvic pain and endometriosis. *Hum Reprod Update.* 2014;20(5):737-47.
23. Yunus MB. Editorial review: an update on central sensitivity syndromes and the issues of nosology and psychobiology. *Curr Rheumatol Rev.* 2015;11(2):70-85.
24. Triolo O, Laganà AS, Sturlese E. Chronic pelvic pain in endometriosis: an overview. *J Clin Med Res.* 2013;5(3):153-63.
25. Peters KM, Killinger KA, Carrico DJ, et al. Sexual function and sexual distress in women with interstitial cystitis: a case-control study. *Urology.* 2007;70(3):543-7.
26. Lester RA, Brotto LA, Sadownik LA. Provoked Vestibulodynia and the Health Care Implications of Comorbid Pain Conditions. *J Obstet Gynaecol Can.* 2015;37(11):995-1005.
27. Mattia C, Paoletti F, Coluzzi F, Boanelli A. New antidepressants in the treatment of neuropathic pain. A review. *Minerva Anesthesiol.* 2002;68(3):105-14.
28. Leo RJ. A systematic review of the utility of anticonvulsant pharmacotherapy in the treatment of vulvodynia pain. *J Sex Med.* 2013;10(8):2000-8.
29. Al-Abbadey M, Lioffi C, Curran N, Schoth DE, Graham CA. Treatment of Female Sexual Pain Disorders: A Systematic Review. *J Sex Marital Ther.* 2016;17(42):99-142.
30. Steege JF, Ling FW. Dyspareunia. A special type of chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1993;20(4):779-93.

Prevenção do estresse ocupacional em profissionais da saúde

Esta é a tradução de um resumo da revisão sistemática Cochrane “Preventing occupational stress in healthcare workers”, publicada na Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) 2015, edição 4, art. nº CD002892. DOI: 10.1002/14651858.CD002892.pub5. Para informações completas sobre os autores, veja referência 1.

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

Autoria dos comentários independentes: João Silvestre Silva-Júnior¹

RESUMO

Introdução: Os profissionais de saúde podem sofrer de estresse ocupacional como resultado de falta de habilidades, pouco suporte social no trabalho e fatores organizacionais. Isso pode levar a problemas psicossomáticos, síndrome *burnout*, exaustão e piora da qualidade de vida e do serviço prestado.

Objetivos: Avaliar a efetividade de intervenções dirigidas ao ambiente de trabalho ou ao profissional comparadas a nenhuma intervenção ou a intervenções alternativas para prevenir o estresse ocupacional de profissionais de saúde.

Métodos:

Métodos de busca: Pesquisamos as seguintes bases de dados: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, CINAHL, NIOSHTIC-2 e Web of Science até novembro de 2013.

Critério de seleção: Foram selecionados ensaios clínicos randomizados (ECRs) que avaliaram intervenções para prevenção de estresse psicológico em profissionais da saúde. Para avaliar as intervenções organizacionais, estudos de série interrompida (ITSs) e ensaios clínicos tipo antes e depois (CBA) também preencheram nossos critérios de elegibilidade.

Coleta dos dados e análises: Dois autores avaliaram de forma independente a qualidade dos estudos e extraíram os dados. Para os estudos que usaram diferentes escalas para medir o estresse ou o *burnout*, calculamos a diferença média padronizada (DMP), pois os autores dos estudos utilizaram diferentes escalas para medir esses desfechos. Combinamos os estudos similares em metanálises e usamos o GRADE para avaliar a qualidade da evidência.

Principais resultados: Nesta atualização, adicionamos 39 novos estudos, resultando em 58 estudos (54 ECRs e quatro CBA) com 7.188 participantes. Classificamos as intervenções em: treinamento cognitivo-comportamental (CBT; n = 14), relaxamento físico e mental (n = 21), treinamento cognitivo-comportamental e relaxamento combinados (n = 6) e intervenções organizacionais (n = 20). O seguimento foi menor que um mês em 24 estudos, um a seis meses em 22 estudos e mais de seis meses em 12 estudos. Classificamos os desfechos em estresse, ansiedade ou saúde geral.

Havia evidência de baixa qualidade de que o CBT combinado ou não com relaxamento não era mais efetivo do que nenhuma intervenção em reduzir o estresse no período de seguimento de um mês de seis estudos (DMP -0,27; intervalo de confiança de 95%, CI, -0,66 a 0,13; 332 participantes). Porém, no período de seguimento de um a seis meses, em

¹ Médico do Trabalho e Mestre em Saúde Pública. Doutorando na Universidade de São Paulo. Professor e Coordenador Adjunto do Curso de Especialização em Medicina do Trabalho da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Diretor Científico da Associação Paulista de Medicina do Trabalho e coordenador Científico do Departamento de Medicina do Trabalho da Associação Paulista de Medicina.

Tradução e adaptação:

Centro Cochrane do Brasil e Liga de Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina — Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp)
Rua Pedro de Toledo, 598

Vila Clementino — São Paulo (SP)
CEP 04039-001

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

E-mail: cochrane.dmed@epm.br

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

Este resumo está disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002892.pub5/abstract>.

sete estudos (DMP -0,38, 95% CI -0,59 a -0,16; 549 participantes, 13% de redução de risco relativo), e para um seguimento maior que seis meses, em dois estudos (DMP -1,04, 95% CI -1,37 a -0,70; 157 participantes), o CBT com ou sem relaxamento reduziu mais o estresse do que nenhuma intervenção.

Em três estudos, as intervenções CBT não levaram a efeito consideravelmente maior quando comparadas com alguma intervenção alternativa.

Em quatro estudos com seguimento de um mês, o relaxamento físico (por exemplo massagem) foi mais efetivo em reduzir o estresse do que nenhuma intervenção (DMP -0,048, 95% CI -0,89 a -0,08; 97 participantes) e também em seis estudos com seguimento de um a seis meses (DMP -0,47; 95% CI -0,70 a -0,24; 316 participantes). Dois estudos não encontraram diferença considerável do estresse entre as intervenções massagem e intervalos extras.

Em seis estudos com seguimento entre um e seis meses, o relaxamento mental (por exemplo, meditação) levou a níveis de estresse similares aos de nenhuma intervenção (DMP -0,50, 95% CI -1,15 a 0,15; 205 participantes), mas em um estudo, de seguimento maior que seis meses, o relaxamento levou a menos estresse. Um estudo mostrou que o relaxamento mental reduz de forma mais efetiva o estresse do que ir a um curso de análise teórica e outro estudo mostrou que esse tipo de relaxamento é mais efetivo do que apenas relaxar em uma cadeira.

As intervenções organizacionais consistem em: mudanças nas condições de trabalho, suporte organizacional, mudança no cuidado, melhora das habilidades de comunicação e mudanças nos horários de trabalho. Mudar os horários de trabalho (de contínuo para intervalos aos finais de semana, e de escalas de duas semanas e não de quatro) reduz o estresse com DMP -0,55 (95% CI -0,84 a -0,25; dois estudos, 180 participantes). Porém, as outras intervenções organizacionais não foram mais efetivas do que intervenções alternativas ou nenhuma intervenção.

Todas as evidências, menos uma, foram graduadas como de baixa qualidade. Para o CBT, isso foi devido à possibilidade de viés de publicação, e para as outras comparações, pela falta de precisão e risco de viés. Apenas na comparação de relaxamento com nenhuma intervenção é que a evidência encontrada foi de média qualidade.

Conclusões dos autores: Há evidência de baixa qualidade que a CBT e o relaxamento físico e mental reduzem o estresse mais do que nenhuma intervenção, porém são equivalentes a intervenções alternativas. Também há evidência de baixa qualidade de que mudar os horários de trabalho pode diminuir o estresse. Outras intervenções organizacionais não tiveram efeito nos níveis de estresse. Precisamos de mais ECRs

com pelo menos 120 participantes comparando a intervenção com uma intervenção placebo. As intervenções voltadas para as organizações precisam focar na redução de estressores específicos.

REFERÊNCIA

1. Ruotsalainen JH, Verbeek JH, Mariné A, Serra C. Preventing occupational stress in healthcare workers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;4:CD002892.

COMENTÁRIOS

O estresse ocupacional tem se mostrado um importante determinante social em saúde devido aos desfechos negativos que pode desencadear entre trabalhadores da área da saúde.¹ Condições adversas no contexto e conteúdo do trabalho são fatores de risco para problemas como a redução da capacidade para o trabalho,² o que pode interferir na qualidade e segurança nos serviços de saúde. Devido aos seus impactos socioeconômicos,³ o estudo de medidas de intervenção para minimizar os efeitos do estresse ocupacional é necessário.

O Grupo de Revisão da Cochrane sobre Saúde e Segurança no Trabalho indica, nessa revisão, que há resultados limitados na redução dos efeitos do estresse ocupacional quando as intervenções em nível individual (como a terapia cognitivo-comportamental ou relaxamento físico e mental) ou no nível organizacional (tais como mudança no horário de trabalho) são realizadas. Os autores indicam que mais estudos são necessários com maior representação dos trabalhadores e metodologias validadas, a fim de avançar na proposição de ações efetivas sobre essa questão.

Apesar dos resultados desta revisão, é indicado, para os profissionais responsáveis pela promoção da saúde total e prevenção da doença entre os trabalhadores, que realizem avaliação e mitigação desse risco ocupacional no setor da saúde. Afinal, tais missões são pressupostos básicos da Medicina do Trabalho e da Saúde do Trabalhador.

REFERÊNCIA

1. Weinberg A, Creed F. Stress and psychiatric disorder in healthcare professionals and hospital staff. *Lancet.* 2000;355(9203):533-7.
2. Martinez MC, do Rosário Dias de Oliveira Latorre M, Fischer FM. A cohort study of psychosocial work stressors on work ability among Brazilian hospital workers. *Am J Ind Med.* 2015;58(7):795-806.
3. Béjean S, Sultan-Taïeb H. Modeling the economic burden of diseases imputable to stress at work. *Eur J Health Econ.* 2015;6(1):16-23.

Efetividade e custo-efetividade de cuidados paliativos domiciliares para adultos com doenças avançadas e seus cuidadores

Esta é uma tradução de um resumo da revisão sistemática Cochrane "Effectiveness and cost-effectiveness of home palliative care services for adults with advanced illness and their caregivers" publicada na Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) 2013, edição 6, art. No. CD007760. DOI: 10.1002/14651858.CD007760.pub2. Para informações completas sobre os autores, veja referência 1.

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

Autoria dos comentários independentes: Maurício de Miranda Ventura¹

RESUMO

Introdução: Existem evidências de que, se pudessem escolher, mais da metade das pessoas prefeririam receber cuidados e morrer em casa. No entanto, apesar dos esforços e políticas em saúde, em muitos países, apenas um terço ou menos das mortes acontecem em casa.

Objetivos: 1. Quantificar o efeito dos cuidados paliativos domiciliares para adultos com doenças avançadas e seus familiares cuidadores, quanto à probabilidade do paciente morrer em casa; 2. Avaliar a efetividade clínica dos cuidados paliativos domiciliares sobre outros desfechos relacionados aos pacientes e seus cuidadores, como controle de sintomas, qualidade de vida, satisfação com o cuidado e angústia do cuidador; 3. Comparar os custos e uso de recursos associados a esse tipo de cuidado; 4. Avaliar criticamente e resumir as evidências existentes sobre custo-efetividade.

Métodos:

Métodos de busca: Nós pesquisamos 12 bases de dados eletrônicas até novembro de 2012. Além disso, verificamos as referências de todos os estudos incluídos, de 49 revisões

sistemáticas relevantes, quatro livros-texto importantes e resumos de congressos recentes. Entramos em contato com 17 especialistas e pesquisadores para obter dados não publicados.

Critério de seleção: Nós incluímos ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos controlados, estudos controlados antes e depois e estudos de série interrompida que avaliaram o impacto dos cuidados paliativos domiciliares em desfechos para adultos com doenças avançadas ou seus familiares cuidadores, ou para ambos.

Coleta dos dados e análises: Um autor avaliou os títulos e resumos identificados. Dois autores avaliaram, de forma independente, os estudos potencialmente relevantes e sua qualidade metodológica e extraíram os dados. Nós realizamos metanálises quando isso foi apropriado e calculamos o número necessário para tratar para obter um benefício (NNTB) para o desfecho primário morte em casa.

Principais resultados: Nós identificamos 23 estudos (16 ensaios clínicos randomizados, sendo seis de alta qualidade metodológica), incluindo 37.561 participantes e 4.042 familiares cuidadores, em sua maioria com câncer avançado, mas também com insuficiência cardíaca congestiva, doença

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

Tradução e adaptação:

Centro Cochrane do Brasil e Liga de Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina — Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp)
Rua Pedro de Toledo, 598

Vila Clementino — São Paulo (SP)

CEP 04039-001

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

E-mail: cochrane.dmed@epm.br

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

Este resumo está disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007760.pub2/abstract>.

pulmonar obstrutiva crônica, HIV/AIDS e esclerose múltipla, entre outras doenças. A metanálise mostrou maior probabilidade de morrer em casa (razão de chances, OR, de 2,21, com intervalo de confiança de 95%, 95% CI, de 1,31 a 3,71; $Z = 2,98$, valor de $P = 0,003$; $\chi^2 = 20,57$, 6 graus de liberdade, $df = 6$, $P = 0,002$; $I^2 = 71\%$; $NNTB = 5$, 95% CI 3 a 14 (sete estudos com 1.222 participantes, três de alta qualidade) entre as pessoas que recebem cuidados paliativos em casa, comparadas com as que não recebem. Além disso, uma síntese narrativa mostrou evidência de um pequeno, porém significativo, efeito benéfico dos cuidados paliativos domiciliares comparado com cuidado usual na redução dos sintomas para os pacientes (três estudos, dois de alta qualidade e um ensaio controlado antes e depois com 2.107 participantes), mas nenhum efeito no luto do familiar cuidador (três ensaios clínicos randomizados, sendo dois de alta qualidade e um ensaio controlado antes e depois com 2.113 familiares). As evidências com relação a custo-efetividade (seis estudos) foram inconclusivas.

Conclusões dos autores: O resultado fornece evidência clara e confiável de que os cuidados paliativos domiciliares melhoram a probabilidade de morrer em casa e reduzem os sintomas dos pacientes, especialmente daqueles com câncer, sem modificar o luto dos cuidadores. Isso justifica o fornecimento dos cuidados paliativos domiciliares para pacientes que desejam morrer em casa. Precisamos de mais estudos para avaliar custo-efetividade, principalmente para pessoas com doenças não malignas. Novos estudos também precisam analisar o local onde ocorre a morte e os desfechos apropriados que sejam sensíveis e específicos para essa população e também comparar diferentes modelos de cuidados paliativos domiciliares com um número maior de participantes.

REFERÊNCIA

1. Gomes B, Calanzani N, Curiale V, McCrone P, Higginson IJ. Effectiveness and cost-effectiveness of home palliative care services for adults with advanced illness and their caregivers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(6):CD007760.

COMENTÁRIOS

A relevância desse estudo decorre do fato de o envelhecimento populacional trazer em seu bojo a convivência com doenças irreversíveis, progressivas e potencialmente letais. Diante disso, a pergunta principal é: qual a vontade do paciente, como ele deseja ser cuidado no seu final de vida?

Essa questão diz respeito à Diretiva de Vontade Antecipada, regulamentada pelo Conselho Federal de Medicina em sua portaria 1995/2012.¹ Para auxiliar na resposta e oferecer subsídios de orientação, a equipe de saúde necessita de estudos como esse, que orientem a escolha do local onde se possa fornecer os cuidados que possibilitem o conforto e uma morte digna a uma pessoa portadora de uma doença avançada, sempre em função das suas necessidades, pois todos sabemos o quão impessoal, frio e desagradável pode ser o ambiente hospitalar, além dos riscos inerentes a ele, como infecções e até mesmo a realização de procedimentos desnecessários.

Os quatro objetivos elencados pelos autores parecem-me fundamentais. Resumindo, consegue-se, por meio de um serviço de cuidado paliativo domiciliar, oferecer controle de sintomas, evitar procedimentos desagradáveis, diminuir o estresse do cuidador, com relação custo/benefício vantajosa?

Parece claro que sim. Um serviço bem estruturado de cuidados paliativos domiciliar aumenta a chance de o óbito ocorrer com o paciente sofrendo sintomas menos desagradáveis. Decepcionante que não tenha sido demonstrada diminuição do estresse do cuidador ou uma relação favorável quanto ao custo/benefício. Entretanto, cabe lembrar que as doenças avaliadas no estudo foram principalmente câncer e, em menor importância, a insuficiência cardíaca e a doença pulmonar obstrutiva crônica. As doenças degenerativas do sistema nervoso central, como a doença de Alzheimer e Parkinson, as sequelas de acidente vascular encefálico, que são doenças responsáveis pelo falecimento de uma parcela significativa dessa população, não estiveram presentes nesse estudo, o que, na minha opinião, pode ser um viés significativo, pois as características peculiares e inerentes a essas condições clínicas podem implicar em resultados diferentes do obtido.

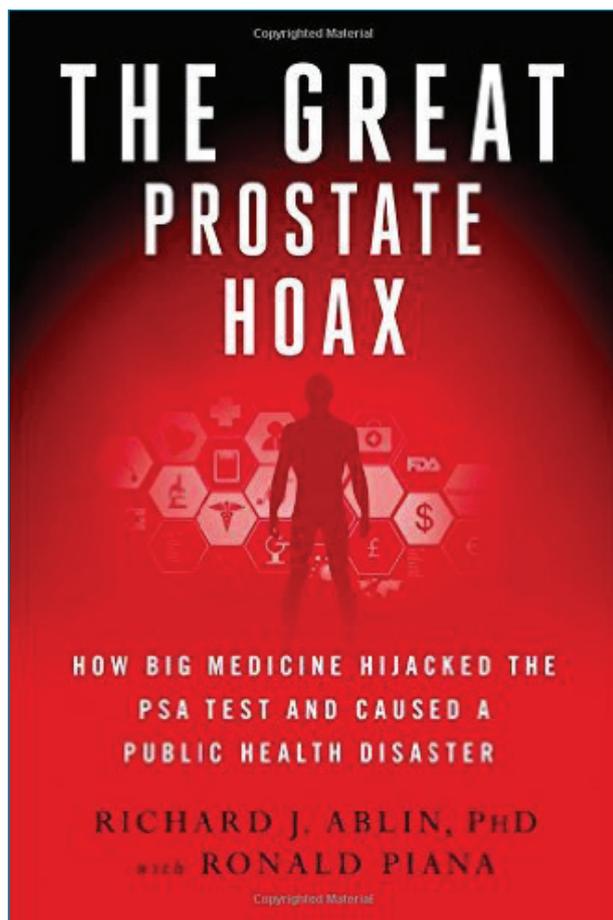
Concluindo, diante da possibilidade de se contar com um serviço domiciliar de cuidados paliativos bem estruturado, parece viável oferecer essa possibilidade a um paciente portador de doença avançada, desde que seja esse seu desejo.

REFERÊNCIA

1. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM nº 1.995, de 9 de agosto de 2012. Dispõe sobre as diretivas antecipadas de vontade dos pacientes. *Diário Oficial da União; Poder Executivo; Brasília*, 31 de agosto de 2012, Seção 1, p. 269-70. Disponível em: <http://www.cremesp.org.br/?siteAcao=PesquisaLegislacao&dif=s&ficha=1&id=10938&tipo=RESOLU%C7%C3O&orgao=Conselho%20Federal%20de%20Medicina&numero=1995&situacao=VIGENTE&data=09-08-2012&vide=sim>. Acessado em 2016 (2 mar).

Comentários sobre o livro: *The Great Prostate Hoax – How big medicine hijacked the PSA test and caused a public health disaster*

Autoria dos comentários: Rodrigo Diaz Olmos¹



O rastreamento de doenças é uma questão que suscita calorosos debates entre profissionais de saúde e está longe de estar cientificamente estabelecido como uma intervenção benéfica, salvo em pouquíssimos casos. O rastreamento do câncer de próstata usando o antígeno prostático específico (PSA) é um dos rastreamentos mais controversos. Apesar da existência de boas evidências de que ele cause mais malefícios do que benefícios, ele continua sendo amplamente recomendado por parcelas significativas dos profissionais de saúde com o apoio explícito do complexo médico-industrial.

O professor Richard J. Ablin, professor de patologia da Universidade do Arizona e descobridor do PSA na década de 1970, nos conta, em seu relevante e envolvente livro *“The Great Prostate Hoax”* (em tradução livre, “A grande farsa da próstata”), como o complexo médico-industrial sequestrou o exame de PSA e causou um desastre de saúde pública, conforme explica o subtítulo do livro, *“How big medicine hijacked the PSA test and caused a public health disaster”*. O livro tem, por vezes, um tom panfletário e algumas passagens deixam transparecer certo ressentimento em relação à sua descoberta (patenteada por outro grupo), mas a história é cheia de detalhes curiosos de como uma pequena firma de biotecnologia no início dos anos 80 desenvolveu e patenteou um teste para detectar o antígeno prostático específico, isolado 10 anos antes pelo professor Ablin. Os meandros do desenvolvimento do teste, as tentativas de comprovação de sua potencial utilidade no rastreamento do câncer de próstata (não demonstrada de

¹ Chefe da Divisão de Clínica Médica do Hospital Universitário, Universidade de São Paulo (USP).

Endereço para correspondência:
Av. Professor Lineu Prestes, 2.565 — Cidade Universitária — São Paulo (SP) — CEP 05508-000
Tel. (11) 3091-9275
E-mail: olmos.rodrigo@gmail.com

Fonte de fomento: nenhuma declarada — Conflito de interesses: nenhum declarado
Entrada: 23 de março de 2016 — Última modificação: 23 de março de 2016 — Aceite: 23 de março de 2016

forma cientificamente satisfatória) e o processo para aprovação pelo FDA (Food and Drug Administration) são passagens dignas de *blockbusters* de espionagem, mostrando com riqueza de detalhes os bastidores do complexo médico-industrial e, na visão do autor, os delitos da comunidade urológica, da indústria de biotecnologia e do próprio FDA. A pequena firma (Hybritech), surgida com o *boom* da biotecnologia dos anos 1980, tinha como objetivo principal entrar para o bilionário mercado de quimioterápicos, mas a percepção de um de seus sócios sobre o potencial bilionário de um teste, que transforma pessoas saudias em doentes, transformou a firma em uma mina de ouro.

O PSA foi inicialmente aprovado pelo FDA em 1986 como um marcador para ser utilizado no manejo de pacientes com câncer de próstata e não como um marcador para detecção precoce de câncer em homens assintomáticos, como era o objetivo inicial da Hybritech, uma vez que o mercado seria extremamente pequeno se o PSA fosse utilizado apenas em homens com câncer de próstata já diagnosticado. O autor explica que sua descoberta original não é um biomarcador de câncer de próstata e que sua utilização como teste de rastreamento deixou muitos homens saudáveis com sequelas como incontinência urinária e impotência sexual, sem prolongar suas vidas. A partir da aprovação inicial, um grande trabalho de promoção da utilização *off-label* do PSA foi iniciado, com a colaboração de vários grupos de interesse, de forma que, em 1992, o rastreamento *off-label* com PSA já atingira níveis muito elevados, sendo considerado uma ferramenta aceitável de rastreamento para um mercado de cerca de 30 milhões de homens por ano. Nas palavras do autor, o sonho tinha se tornado realidade para a indústria médica, especialmente para a comunidade urológica. A aprovação do PSA como método de rastreamento pelo FDA ocorreu no final de 1994, numa

sequência de audiências públicas e reuniões de comitês do FDA eivadas de conflitos de interesses e evidências científicas questionáveis. Os resultados do rastreamento em massa com PSA, além de favorecer diretamente a firma que patenteou o teste, hospitais, clínicas urológicas e a indústria farmacêutica, produziu uma rede de interesses que chegou até a indústria de implantes penianos e *cuffs* urinários, em virtude das complicações dos tratamentos agressivos do grande número de homens rastreados.

O professor Ablin utiliza exemplos e metáforas muito interessantes e de fácil compreensão para o público leigo, como a da classificação dos cânceres de próstata em “coelhos” e “tartarugas”. Imagine que uma tartaruga e um coelho estão dentro de uma caixa aberta, a caixa representando a próstata. A tartaruga é um câncer indolente, não letal que fica vagando pela caixa, realizando uma jornada sem fim e hipnoticamente lenta para lugar algum. O coelho, por outro lado, é um câncer agressivo, imprevisível, corre e pula por toda a caixa e pode pular para fora da caixa a qualquer momento (metástases). O problema é que o PSA não diferencia a tartaruga do coelho, mas identifica, na grande maioria das vezes, as tartarugas, que são mais fáceis de pegar! Entretanto, o tratamento das tartarugas não traz nenhum benefício, pois elas nunca iriam a lugar algum, ao passo que os malefícios potenciais das intervenções continuarão existindo.

O livro fornece material notável para compreensão dos bastidores do complexo médico-industrial com seus interesses velados e bilhões de dólares para comprar quem quer que seja. É um livro que deve ser lido por todos que prezam por cuidados de saúde de qualidade que tragam benefícios para as pessoas e que queiram compreender como parte considerável das “recomendações científicas” de um sem número de entidades e associações médicas não é baseada nas melhores evidências científicas disponíveis.

REFERÊNCIAS

1. Ablin RJ, Piana R. The Great Prostate Hoax: how big medicine hijacked the PSA test and caused a public health disaster. New York: St. Martin's Press; 2014.

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 (ensaios clínicos, estudos coorte, estudos caso-controle, revisões sistemáticas, estudos transversais, avaliações econômicas), relatos de caso, revisões narrativas da literatura (artigos de atualização) e cartas ao editor, que devem enquadrar-se nas normas editoriais dos manuscritos submetidos a revistas biomédicas (do International Committee of Medical Journal Editors¹).

POLÍTICAS E PROCEDIMENTOS DA REVISTA

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

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

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

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

INSTRUÇÕES PARA AUTORES

Diretriz geral: para todos os tipos de artigos

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

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

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

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

Para a classificação dos níveis de evidência e 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;

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

• Artigo em periódico

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

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

• Livro

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

• Capítulo de livro

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

• Texto na internet

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

• Dissertações e teses

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

Última página

A última página deve conter:

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

Figuras e tabelas

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

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

O MANUSCRITO

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

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

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

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

3. Métodos

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

CARTAS AO EDITOR

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

DOCUMENTOS CITADOS

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



São mais de 130 benefícios para você.

E o melhor: sem limites para utilizá-los!

Com o club | **apm** você tem descontos para passear com a família e amigos, fazer a sua viagem dos sonhos, decorar a casa, comprar seu carro zero, assistir a um bom espetáculo, cuidar da beleza e da saúde, levar uma pessoa especial para jantar, se aventurar, presentear as pessoas que ama e muito mais - com até 50% de desconto.

Cadastre-se agora mesmo no site **www.apm.org.br/clubedebeneficios** e aproveite as promoções.

Exclusivo para associados da APM!

Mais informações:

Central de Relacionamento • (11) 3188 4329 / 4370 / 4579
www.apm.org.br/clubedebeneficios • clubedebeneficios@apm.org.br



**GARANTA A MELHOR
CLIMATIZAÇÃO DA SUA
CLÍNICA E O CONFORTO
DE SEUS PACIENTES COM A
LINHA INVERTER DA FUJITSU
NA STR AR CONDICIONADO.**

COM A TECNOLOGIA INVERTER FUJITSU VOCÊ TEM MAIOR ECONOMIA
DE ENERGIA, MAIS CONFORTO E UMA OPERAÇÃO MAIS SILENCIOSA.



FUJITSU
FUJITSU GENERAL DO BRASIL



Maior rede especializada em ar condicionado do país.

STR
AR CONDICIONADO

**www.strar.com.br
0800 725 3636**

Matriz: Rua Barão de Campinas, 690 - São Paulo / SP

#MaisTempoLivre

Queremos que você não perca tempo. Por isso nós cuidamos de todo o processo para obter seus receituários controlados:



SAIBA MAIS:

www.apm.org.br

Tels.: (11) 3188.4272 / 74

e-mail: des@apm.org.br



VOCÊ, ASSOCIADO
DA APM, TEM
VANTAGENS
NA DROGARIA
SÃO PAULO.
APROVEITE!

Com atendimento 24 horas e mais de 600 filiais, a Drogaria São Paulo está presente nos Estados de São Paulo, Minas Gerais, Rio de Janeiro, Bahia e Pernambuco. E, em parceria com a APM, oferece aos associados diversos descontos nas compras à vista:

- A partir de 20% para medicamentos de marca.
- A partir de 30% para medicamentos genéricos.
- Desconto de 5% em produtos de perfumaria e higiene pessoal.

Para utilizar o benefício, basta informar o CPF no caixa da loja.
Aproveite as vantagens.



CONVÊNIO
FARMÁCIA

+SP SÃO PAULO

club | apm

Vantagens sem limites!



*Médico:
estar do seu lado é oferecer
os melhores planos de saúde.*

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

Planos
a partir de
R\$ **156**
(valor mensal
aproximado por pessoa)¹

*Opção, qualidade
e credibilidade.*



Deixe a Qualicorp oferecer o melhor plano para você.

0800 799 3003

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

www.qualicorp.com.br/anuncio



Bradesco Saúde:

ANS nº 005711

Amil:

ANS nº 326305

SulAmérica:

ANS nº 006246

¹R\$ 155,95 - Bradesco Saúde Nacional Flex E CA Copart (registro na ANS nº 471.796/14-1), da Bradesco Saúde, faixa etária até 18 anos, com coparticipação e acomodação coletiva (tabela de julho/2015 - SP).

Planos de saúde coletivos por adesão, conforme as regras da ANS. Informações resumidas. A comercialização dos planos respeita a área de abrangência das respectivas operadoras de saúde. Os preços e as redes estão sujeitos a alterações, por parte das respectivas operadoras de saúde, respeitadas as disposições contratuais e legais (Lei nº 9.656/98). Condições contratuais disponíveis para análise. Maio/2016.

Qualicorp
Adm. de Benefícios:
ANS nº 417173