

REVISTA

DIAGNÓSTICO & TRATAMENTO

VOLUME 26 • EDIÇÃO 1

- A importância do cuidado multiprofissional
- Intervenção com ivermectina para COVID-19 (SARS-CoV-2): sinopse baseada em evidências
- Kit de sobrevivência em saúde mental



JAN-MAR 2021

Você tem Consórcio **APM***

Já pensou em fazer um investimento seguro,
rentável e de grande mobilidade?

**PORTO
SEGURO**



A APM fechou parceria com a **Porto Seguro** para oferecer a você ofertas que abrangem cartas de crédito para a aquisição de imóveis novos e usados, reformas, equipamentos médicos, veículos pesados (agrícola) e automóveis premium. **Aproveite as vantagens e invista com segurança.**

Confira alguns benefícios

Canal de atendimento exclusivo aos associados:

- Segunda maior empresa a contemplar os consorciados no mercado;
- Maior agilidade na liberação do crédito, para pagamento do bem;
- Flexibilidade de parcelas
- Mais chances de contemplação
- Disponibilidade para pessoas físicas ou jurídicas
- Lances livres ou fixos
- Atendimento rápido e personalizado
- As melhores taxas do mercado

Entre em contato agora mesmo!

***Administrado pela Porto Seguro**

Informações



0800 887 1163
consorcioapm@brconsultoria.com.br
www.meuconsorcioapm.com.br



11 3188-4200
venhapraficar@apm.org.br



venhapraficar@apm.org.br

SUMÁRIO

REVISTA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO • VOLUME 26 • EDIÇÃO 1

Expediente	ii	
Editorial	1	A importância do cuidado multiprofissional <i>Paulo Manuel Pêgo Fernandes, Gabriela Favaro Faria</i>
Revisão narrativa de literatura	4	Cariótipos possíveis na síndrome de Klinefelter: uma revisão narrativa <i>Alessandra Bernadete Trovó de Marqui</i>
Relato de caso	12	Listeriose em pacientes nefropatas imunossuprimidos - relato de dois casos <i>Guilherme Frossard Barbosa Romagnole de Araújo, Ivan de Melo Araújo, Fátima Costa Matias Pelarigo, Luiz Carlos Pavanetti, Vitor Luiz Alasmir, José Fernando Stocco Guilhen</i>
Dermatologia	16	Perfil clínico, histopatológico e tricoscópico da alopecia frontal fibrosante: estudo retrospectivo de casos de um serviço de referência de dermatologia <i>Ana Carolina Tardin Rodrigues de Medeiros, Marina Vieira Rodrigues de Queiroz, Camila Pedruze Machado, Lucas Spelta Gomes, Ingrid Zon Sassine, Karina Demoner de Abreu Sarmenghi, Paulo Bittencourt Miranda</i>
Linguagens	21	Unidade, multiplicidade, fragmentação <i>Alfredo José Mansur</i>
Eletrocardiograma	24	Bloqueio atrioventricular de grau avançado na avaliação pré-operatória <i>Alfredo José da Fonseca, Acácio Fernandes Cardoso, Carlos Alberto Rodrigues de Oliveira, Antonio Américo Friedmann</i>
Medicina baseada em evidências	27	Intervenção com ivermectina para COVID-19 (SARS-CoV-2): sinopse baseada em evidências <i>Osmar Clayton Person, Maria Eduarda dos Santos Puga, José Luiz Gomes do Amaral, Álvaro Nagib Atallah</i>
Medicina sexual	35	Infertilidade e relevância de acompanhamento especializado para minimizar disfunções sexuais <i>Heloisa Junqueira Fleury, Carmita Helena Najjar Abdo</i>
Nutrição, saúde e atividade física	39	Manifesto internacional para a promoção da atividade física no pós-COVID-19: urgência de uma chamada para a ação
Resenha	44	Kit de sobrevivência em saúde mental <i>Guido Arturo Palombal</i>
Instruções aos autores	II	

Imagem da capa:

Abstração I

Cecília M. T. Suzuki (1992) – litografia - 56 cm x 76 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 Manuel Pêgo Fernandes
Renato Azevedo Júnior
Álvaro Nagib Atallah

Assistente Editorial

Marina de Britto

Auxiliar administrativo

Maria de Oliveira Valença

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

Produção Editorial

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

Conselho Editorial

Adauto Castelo Filho (Doenças Infecciosas e Parasitárias)
Alberto José da Silva Duarte (Alergia e Imunologia)
Antônio José Gonçalves (Cirurgia Geral)
Armando da Rocha Nogueira (Clínica Médica/Terapia Intensiva)
Artur Beltrame Ribeiro (Clínica Médica)
Bruno Carlos Palombini (Pneumologia)
Carmela Helena Najjar Abdo (Psiquiatria)
Délcio Matos (Coloproctologia/Gastroenterologia Cirúrgica)
Eduardo Katchburian (Microscopia Eletrônica)
Edmund Chada Baracat (Ginecologia)
Enio Buffolo (Cirurgia Cardiovascular)
Ernani Geraldo Rolim (Gastroenterologia)
Flávia Tavares Elias (Avaliação Tecnológica em Saúde)
Guilherme 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)
Paulo Manuel Pêgo Fernandes (Cirurgia Torácica e Cardiovascular)
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 2020-2023)

Presidente:	José Luiz Gomes do Amaral	Diretor Social:	Alfredo de Freitas Santos Filho
1º Vice-Presidente:	João Sobreira de Moura Neto	Diretora Social Adjunto:	Mara Edwignes Rocha Gândara
2º Vice-Presidente:	Antonio José Gonçalves	Diretor de Responsabilidade Social:	Jorge Carlos Machado Curi
3º Vice-Presidente:	Akira Ishida	Diretora de Responsabilidade Social Adjunta:	Vera Lúcia Nocchi Cardim
4º Vice-Presidente:	Luiz Eugênio Garcez Leme	Diretor Cultural:	Guido Arturo Palomba
Secretário Geral:	Paulo Cezar Mariani	Diretora Cultural Adjunta:	Cleusa Cascaes Dias
1º Secretário:	Paulo Cezar Mariani	Diretor de Serviços aos Associados:	Leonardo da Silva
Secretária Geral Adjunta:	Maria Rita de Souza Mesquita	Diretora de Serviços aos Associados Adjunta:	Zilda Maria Tosta Ribeiro
Diretor Administrativo:	Florisval Meinão	Diretor de Economia Médica e Saúde Baseada em Evidências:	Álvaro Nagib Atallah
Diretora Administrativa Adjunta:	Irene Pinto Silva Masci	Diretor de Economia Médica Adjunto e Saúde Baseada em Evidências:	Paulo De Conti
1º Diretor de Patrimônio e Finanças:	Lacildes Rovella Júnior	1º Diretor Distrital:	João Eduardo Charles
2º Diretor de Patrimônio e Finanças:	Luiz Carlos João	2º Diretora Distrital:	Ana Beatriz Soares
Diretor Científico:	Paulo Manuel Pêgo Fernandes	3º Diretor Distrital:	David Alves de Souza Lima
Diretor Científico Adjunto:	Renato Azevedo Junior	4º Diretor Distrital:	Wilson Olegário Campagnone
Diretor de Defesa Profissional:	Marun David Cury	5º Diretor Distrital:	Clóvis Acúrcio Machado
Diretor de Defesa Profissional Adjunto:	Roberto Lotfi Júnior	6º Diretor Distrital:	Adilson Cunha Ferreira
Diretor de Comunicações:	Everaldo Porto Cunha	7a Diretor Distrital:	Marcos Cabello dos Santos
Diretor de Comunicações Adjunto:	José Eduardo Paciência Rodrigues	8º Diretor Distrital:	Geovanne Furtado Souza
Diretor de Marketing:	Nicolau D'Amico Filho	9º Diretor Distrital:	Vitor Mendonça Frascino
Diretor de Marketing Adjunto:	Ademar Anzai	10ª Diretora Distrital:	Marisa Lopes Miranda
Diretor de Eventos:	Roberto de Mello	11º Diretor Distrital:	José Raphael de Moura C. Montoro
Diretor de Tecnologia de Informação:	Cláudio Alberto Galvão Bueno da Silva	12º Diretor Distrital:	Luiz Henrique Brandão Falcão
Diretor de Tecnologia de Informação Adjunto:	Luís Eduardo Andreossi	13º Diretor Distrital:	Oswaldo Cael Filho
Diretor de Previdência e Mutualismo:	Antonio Carlos Endrigo	14º Diretor Distrital:	Romar William Cullen Dellapiazza
Diretor de Previdência e Mutualismo Adjunto:	Paulo Tadeu Falanghe		
	Clóvis Francisco Constantino		

A importância do cuidado multiprofissional*

Paulo Manuel Pêgo Fernandes^I, Gabriela Favaro Faria^{II}

Instituto do Coracao, Hospital das Clinicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina,
Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, SP, BR

O cuidado multiprofissional pode ser definido como uma metodologia de trabalho que envolve profissionais de saúde “com experiências e habilidades complementares, que compartilham objetivos de saúde comuns e exercem esforços físicos e mentais combinados na avaliação, no planejamento e no atendimento ao paciente. Isso é realizado por meio da colaboração interdependente, da comunicação aberta e da tomada de decisão compartilhada. Isso, por sua vez, gera resultados de valor agregado para o paciente, para a Instituição e para a equipe.”

Esse modelo de cuidado no âmbito governamental nacional é recente e teve início com a mudança das Políticas Públicas de Saúde e com a criação do Sistema Único de Saúde (SUS). O SUS assumiu o desafio de substituir a prática assistencial vigente, voltada para a cura de doenças e a incorporar planos e estratégias voltados aos princípios da universalidade, equidade e integralidade da assistência. Em 1994 foi criado o Programa de Saúde da Família (PSF), voltado ao contexto de atenção primária à saúde. A estratégia de atendimento à população foi desenvolvida em torno do trabalho multiprofissional que tem como objetivo o desenvolvimento de atividades educativas com foco na resolução do problema e transformação de realidade.

A equipe geralmente é composta por médico, enfermeiro, cirurgião-dentista, auxiliar ou técnico em saúde bucal, auxiliar ou técnico em enfermagem e agentes comunitários de saúde. O principal objetivo é dar autonomia e estimular o autocuidado, a busca pela qualidade de vida do indivíduo e

do coletivo, respeitando a realidade e o ambiente em que ele está inserido.

Uma das maiores dificuldades é a carência de profissionais para atender essa demanda em todas as esferas de atenção pública do cuidado. Por isso, a mudança de cultura e o compromisso com a gestão pública é fundamental para que tenhamos uma prática pautada nos princípios de promoção e prevenção à saúde.

Um exemplo de cuidado multiprofissional é o cuidado paliativo que tradicionalmente é a opção terapêutica em pacientes oncológicos em fase terminal. Nesse cenário, a equipe multiprofissional tem papel essencial no alívio dos sintomas, na melhora da qualidade de vida e no conforto ao paciente e sua família.

O time de cuidados paliativos é frequentemente composto por médicos, enfermeiras, assistentes sociais, voluntários e líderes religiosos. Quando possível, o tomador da decisão final sobre o seu cuidado deve ser o paciente, utilizando as informações da equipe e seus próprios valores como um guia.

Em todas as esferas do cuidado ao paciente, o trabalho em equipe proporciona melhorias diretas e indiretas a todos os envolvidos no processo, como diminuição do tempo de internação, melhora do tempo de recuperação e adesão ao tratamento. Encontramos na literatura uma revisão sistemática sobre a atuação da equipe multidisciplinar nas diferentes fases do tratamento oncológico (diagnóstico, tratamento, controle da dor, cuidados paliativos). Em todos os estudos analisados havia uma equipe multidisciplinar e um grupo controle.

^IProfessor Titular da Disciplina de Cirurgia Torácica do Instituto do Coracao, Hospital das Clinicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, SP, BR.

^{II}<https://orcid.org/0000-0001-7243-5343>

^{II}Assistente de Direção da Disciplina de Cirurgia Torácica do Instituto do Coracao, Hospital das Clinicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, SP, BR.

^{II}<https://orcid.org/0000-0001-8232-3097>

*Este editorial foi previamente publicado em inglês no periódico São Paulo Medical Journal, volume 139, edição número 2, março e abril de 2021.

A equipe multidisciplinar melhorava a adesão ao tratamento e diminuía o tempo de realização de exames, possibilitando maior chance de cura. A discussão dos casos entre os membros da equipe impactava positivamente no planejamento e na implementação da terapia, na tomada de decisões clínicas e nos encaminhamentos para especialidades. Nos cuidados paliativos houve melhora do controle da dor e maior aderência às medicações orais. O estudo mostrou que a formação de Equipes Multidisciplinares atuantes no tratamento do câncer é promissora, podendo melhorar a qualidade de vida e a eficiência dos serviços prestados.

No transplante, a equipe multiprofissional é essencial em todas as etapas do processo. Na doação de órgãos, o sincronismo das atividades é fundamental, tendo em vista que as atribuições de cada um se complementam e são de suma importância.

Alguns exemplos de atividades da equipe multiprofissional na doação de órgãos: O **enfermeiro** realiza a busca ativa, notifica a central de transplante, comunica a equipe médica, realiza a entrevista familiar, coleta exames laboratoriais e opera a máquina de circulação extracorpórea. O **médico** realiza os protocolos de morte encefálica, realiza a avaliação da viabilidade do órgão e faz a captação dos órgãos. O **psicólogo** dá apoio emocional para a família do doador e faz a entrevista familiar. A **assistente social** auxilia a família na assinatura dos termos de doação e a orienta caso seja necessário o traslado do corpo.

Atualmente temos observado o grande esforço da equipe multiprofissional no combate da pandemia SARS-CoV-2. O desenvolvimento de pesquisas, protocolos assistenciais e a disseminação da informação certamente é um desafio no enfrentamento dessa doença.

No Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP), foi criado um comitê multiprofissional de gestão de crise da Covid-19. Este grupo realiza reuniões semanais com as diretorias executivas, clínicas e de enfermagem e com a comissão de infecção hospitalar para discutir e informar os profissionais sobre as novas condutas da instituição para o enfrentamento da pandemia, além de elaborar protocolos e treinamento para capacitar a área assistencial no atendimento aos pacientes.

Na assistência ao paciente com Covid-19, pneumologistas, cardiologistas, intensivistas, enfermeiros, fisioterapeutas, farmacêuticos, nutricionistas e psicólogos definem em conjunto o plano terapêutico do paciente, a partir da avaliação individual do caso. As ações são realizadas conforme as prioridades e metas estabelecidas.

Mesmo que ocorra desfecho favorável após a hospitalização, os pacientes com doenças mais complexas que passam pela experiência da Covid-19 e que precisam de cuidado intensivo carregam, em sua maioria das vezes, uma carga física e psicológica importante. Nesse aspecto, é preciso que a equipe multiprofissional se organize para assistir ao doente em longo prazo até que a saúde se restabeleça ou que, no mínimo, o paciente tenha qualidade de vida.

O cuidado multiprofissional é uma proposta de trabalho recente e que vem sendo amplamente utilizada pela equipe de saúde para enfrentar o intenso processo de especialização e fragmentação do cuidado. A equipe focada em atender as necessidades integrais e buscando soluções que se complementem e sejam efetivas é uma estratégia que torna o atendimento mais qualificado e seguro. Além disso, traz melhores resultados para o paciente.

REFERÊNCIAS

1. Xyrichis A, Ream E. Teamwork: a concept analysis. *J Adv Nurs*. 2008;61(2):232-41. PMID: 18186914; <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2007.04496.x>.
2. Ferreira RC, Varga CR, da Silva RF. Trabalho em equipe multiprofissional: a perspectiva dos residentes médicos em saúde da família [Working in multiprofessional teams: The perspectives of family health residents]. *Cien Saude Colet*. 2009;14 Suppl 1:1421-8. PMID: 19750351; <https://doi.org/10.1590/s1413-81232009000800015>.
3. Previatti D, Lobo E, Pereira J. Em busca da interdisciplinaridade: o trabalho multiprofissional na gestão pública em saúde para a construção do Sistema Único de Saúde (SUS). *Coleção Gestão da Saúde Pública*. 2013;(2010):178-89.
4. Barreto ACO, Rebouças CBA, Aguiar MIF, et al. Perception of the Primary Care multiprofessional team on health education. *Rev Bras Enferm*. 2019;72(suppl 1):266-73. PMID: 30942372; <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2017-0702>.
5. Ferreira RC, Varga CR, da Silva RF. Trabalho em equipe multiprofissional: a perspectiva dos residentes médicos em saúde da família [Working in multiprofessional teams: the perspectives of family health residents]. *Cien Saude Colet*. 2009;14 Suppl 1:1421-8. PMID: 19750351; <https://doi.org/10.1590/s1413-81232009000800015>.
6. Araújo MB, Rocha Pde M. Trabalho em equipe: um desafio para a consolidação da estratégia de saúde da família [Teamwork: a challenge for family health strategy consolidation]. *Cienc Saude Colet*. 2007;12(2):455-64. PMID: 17695079; <https://doi.org/10.1590/s1413-81232007000200022>.
7. Cardoso DH, Muniz RM, Schwartz E, Arrieira ICO. Hospice care in a hospital setting: the experience of a multidisciplinary team.

- Texto Contexto - Enferm. 2013;22(4):1134-41. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-07072013000400032>.
8. Crawford GB, Price SD. Team working: palliative care as a model of interdisciplinary practice. *Med J Aust.* 2003;179(S6):S32-4. PMID: 12964934; <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2003.tb05575.x>.
 9. Roussel MG, Gorham N, Wilson L, Mangi AA. Improving recovery time following heart transplantation: the role of the multidisciplinary health care team. *J Multidiscip Healthc.* 2013;6:293-302. PMID: 24009423; <https://doi.org/10.2147/JMDH.S31457>.
 10. Taplin SH, Weaver S, Salas E, et al. Reviewing cancer care team effectiveness. *J Oncol Pract.* 2015;11(3):239-46. PMID: 25873056; <https://doi.org/10.1200/JOP.2014.003350>.
 11. da Silva BLM, Lima IL, Lira VL, et al. Atribuições da equipe multiprofissional diante do processo de doação de órgãos e tecidos. *Revista Eletrônica Acervo Saúde.* 2019;(24):e454. <https://doi.org/10.25248/reas.e454.2019>.
 12. Guimarães A, Cunha T, Santos T, Freire L. Atuação da equipe multiprofissional em saúde, no cenário da pandemia por Covid 19. *Heal Resid J.* 2020;1(2). Disponível em: <https://escsresidencias.emnuvens.com.br/hrj/article/view/37>. Acessado em 2021 (Feb 17).
 13. O'Brien H, Tracey MJ, Ottewill C, et al. An integrated multidisciplinary model of COVID-19 recovery care. *Irish J Med Sci.* 2020;1-8. PMID: 32894436; <https://doi.org/10.1007/s11845-020-02354-9>.

Cariótipos possíveis na síndrome de Klinefelter: uma revisão narrativa

Alessandra Bernadete Trovó de Marqui¹

Disciplina de Genética do Departamento de Patologia, Genética e Evolução, Instituto de Ciências Biológicas e Naturais (ICBN), Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba (MG), Brasil

RESUMO

Os sinais clínicos da síndrome de Klinefelter foram observados pela primeira vez em 1942, mas sua etiologia só foi definida em 1959. Trata-se de uma condição genética na qual pelo menos um cromossomo X extra é adicionado ao cariótipo masculino normal (46,XY) e acomete cerca de 1 em cada 500 homens. É caracterizada por variabilidade fenotípica que leva a atraso ou ausência de diagnóstico, com uma estimativa de 50% a 75% de homens com Síndrome de Klinefelter nunca obterem o diagnóstico correto. Apesar de o cariótipo clássico (47,XXY) ser encontrado em 80%-90% dos pacientes e o mosaicismo (46,XY/47,XXY) nos 10% restantes, outros cariótipos podem ser encontrados menos frequentemente. Nesse sentido, este estudo tem por finalidade descrever os possíveis cariótipos identificados nos pacientes com Síndrome de Klinefelter. Os resultados mostram que a Síndrome de Klinefelter é usualmente diagnosticada na vida adulta e caracterizada por uma heterogeneidade citogenética quanto aos cariótipos possíveis apresentados pelos pacientes afetados. A condição foi diagnosticada precocemente quando associada à anomalia dos cromossomos autossomos, excesso de cromossomos X extra ou quando foi realizado diagnóstico pré-natal por idade materna avançada. É imprescindível que os profissionais de saúde, em especial os médicos, se familiarizem mais com essa condição, pois o diagnóstico correto e precoce permite a intervenção e tratamento adequados visando melhorar a qualidade de vida desses indivíduos.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome de Klinefelter, cariótipo, análise citogenética, infertilidade, trissomia

INTRODUÇÃO

Os sinais clínicos da síndrome de Klinefelter (SK) foram observados pela primeira vez por Klinefelter e colaboradores em 1942, que descreveram nove pacientes adultos com esta condição.¹ No entanto, foi apenas em 1959 que sua etiologia foi definida.²

A síndrome de Klinefelter é uma condição genética na qual pelo menos um cromossomo X extra é adicionado ao cariótipo masculino normal (46,XY) e acomete cerca de 1 em cada 500 homens.^{3,4} Ela faz parte dos distúrbios do

desenvolvimento sexual (DDS), que são classificados em três categorias de acordo com o cariótipo do paciente em: 1) DDS – 46,XY; 2) DDS – 46,XX e 3) DDS dos cromossomos sexuais, que inclui, além da síndrome de Klinefelter, a síndrome de Turner. Dois estudos relataram que as frequências de DDS dos cromossomos sexuais para síndrome de Klinefelter foi de 11,9% e 14,5%.^{5,6}

Os pacientes com síndrome de Klinefelter geralmente apresentam alta estatura, distribuição feminina de tecido adiposo, ginecomastia, pelos faciais e pubianos ausentes ou diminuídos, testículos pequenos e hialinizados, micropênis,

¹Doutora em genética e professora associada da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba (MG), Brasil.

Endereço para correspondência:

Alessandra Bernadete Trovó de Marqui

Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM) – Campus I, Instituto de Ciências Biológicas e Naturais (ICBN), Departamento de Patologia, Genética e Evolução, Disciplina de Genética

Praça Manoel Terra, 330 — Abadia — Uberaba (MG) — CEP 38015-050

Tel. (34) 3700-6434 — E-mail: alessandra.marqui@uftm.edu.br

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

Entrada: 19 de outubro de 2020. Última modificação: 10 de dezembro de 2020. Aceite: 14 de dezembro de 2020.

dificuldades de aprendizagem, deficiência androgênica e azoospermia. As seguintes comorbidades também podem estar presentes: osteoporose, câncer de mama, prolapso da válvula mitral, diabetes *mellitus*, doenças tromboembólicas, autoimunes e reumatológicas.^{3,4} A variabilidade fenotípica, no entanto, leva a atraso ou a ausência de diagnóstico, com estimativa de 50% a 75% de homens com síndrome de Klinefelter nunca obterem o diagnóstico correto.⁴

A síndrome de Klinefelter é diagnosticada pelo exame do cariótipo, no qual a partir de uma amostra de sangue é possível determinar a constituição cromossômica do indivíduo. Trata-se de aneuploidia envolvendo o cromossomo sexual X e é uma das principais causas genéticas de infertilidade masculina. Apesar de o cariótipo clássico (47,XXY) ser encontrado em 80%-90% dos pacientes e o mosaicismo (46,XY/47,XXY) nos 10% restantes, outros cariótipos podem ser encontrados menos frequentemente.^{3,4}

OBJETIVO

Este estudo tem por finalidade descrever os possíveis cariótipos identificados nos pacientes com Síndrome de Klinefelter.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, na qual foi realizada uma busca na base de dados PubMed, em 28 de outubro de 2020, conforme **Quadro 1**.⁷⁻³² Houve delimitação de período, ou seja, foram considerados os artigos publicados de 2012 a 2020, visando disponibilizar ao leitor dados atualizados. O PubMed foi eleito pela sua abrangência e reconhecida relevância para a divulgação do conhecimento na área de saúde.

Foi realizada uma busca adicional nas referências dos artigos selecionados pelo PubMed e adicionados mais quatro artigos.³³⁻³⁶ Assim, um total de 30 artigos foram incluídos nessa revisão da literatura.

RESULTADOS

O **Quadro 2**⁷⁻³⁶ apresenta os cariótipos que podem ser encontrados em pacientes com síndrome de Klinefelter, identificados nos 30 estudos inclusos nessa revisão. Houve predomínio de estudos do tipo relato de caso (case report).

DISCUSSÃO

De nosso conhecimento, não há um artigo de revisão da literatura publicado sobre essa temática, o que reforça

a relevância e ineditismo do presente trabalho. Além disso, esse tipo de estudo é importante pois oferece um panorama do estado da arte do conhecimento científico e permite uma atualização sobre o tema.

Apenas cinco estudos investigaram um número maior de pacientes com síndrome de Klinefelter,^{7,10,20,22,33} com destaque para o predomínio do cariótipo 47,XXY.

Dos 15 pacientes diagnosticados com síndrome de Klinefelter no período de janeiro/1992 a dezembro/2009, 7 tiveram o diagnóstico no pré-natal devido à idade materna avançada. Os oito pacientes restantes foram diagnosticados

Quadro 1. Resultados obtidos na busca eletrônica realizada no PubMed

Estratégias de busca	Números de artigos identificados	Número de artigos selecionados para a revisão	Artigos incluídos
Klinefelter syndrome and karyotypes	309	26	Pacenza e cols. ⁷ Ros-Pérez e cols. ⁸ Shen e cols. ⁹ Tincani e cols. ¹⁰ Kim e cols. ¹¹ Shu e cols. ¹² Song e cols. ¹³ Sánchez e cols. ¹⁴ Perez-Carbajo e cols. ¹⁵ Mohd Nor e col. ¹⁶ Arditi e cols. ¹⁷ Costa e col. ¹⁸ Rodrigues e cols. ¹⁹ Akcan e cols. ²⁰ Kondo e cols. ²¹ Asirvatham e cols. ²² Lu e cols. ²³ Sasaki e cols. ²⁴ Simsek e cols. ²⁵ Wei e cols. ²⁶ Bijanzadeh e cols. ²⁷ Enatsu e cols. ²⁸ Hammami e cols. ²⁹ Pattamshetty e cols. ³⁰ Pinti e cols. ³¹ Tangshewinsirikul e cols. ³²

no pós-natal, após a investigação por atraso no desenvolvimento psicomotor, distúrbios comportamentais e/ou fenótipo sugestivo (quatro deles foram diagnosticados apenas

durante a adolescência). Esses 15 pacientes eram crianças e adolescentes que foram diagnosticados em um período de 18 anos,³³ contradizendo a literatura que descreve o

Quadro 2. Sumário dos 30 estudos publicados na literatura, em ordem cronológica de publicação, que investigaram pacientes com síndrome de Klinefelter (SK) e seus respectivos cariótipos

Estudo	Número de pacientes SK investigados ou tipo de estudo	Cariótipos presentes em pacientes com SK (número de indivíduos ou condição diagnosticada)
Costa e cols. ³³	15	47,XXY (n = 13) 47,XXY/46,XY (n = 2)
Pacenza e cols. ⁷	98	47,XXY (n = 82) 47,XXY/46,XY (n = 7) 48,XXYY (n = 3) 47,XXY/48,XXYY (n = 2) 48,XXXY (n = 1) 47,XXY[4]/48,XXXY[2]/46,XY[44] (n = 1) 49,XXXXY[44]/48,XXXY[6] (n = 1) 47,XXY[36]/48,XXXY[1]/46,XX[1]/46,XY[2] (n = 1)
Ros-Pérez e cols. ⁸	Case report	47,XXY (SK e Acondroplasia)
Shen e cols. ⁹	Case report	48,XXY,+21 (SK e síndrome de Down)
Tincani e cols. ¹⁰	33	47,XXY (n = 31) 46,XY/47,XXY (n = 2)
Kim e cols. ¹¹	Case report	47,XY,t(X;X)(p22.3;p22.3)del(X)(p11.23q11.2)
Shu e cols. ¹²	Case report	48,XXY,+21 (SK e síndrome de Down)
Song e cols. ¹³	Case report	47,XY,i(X)(q10)
Sánchez e cols. ¹⁴	Case report	47,XXY (SK e síndrome de Angelman)
Perez-Carbajo e cols. ¹⁵	Case report	47,XXY (SK e Acondroplasia)
Mohd Nor e col. ¹⁶	Case report	47,XXY/46,XX
Arditi e cols. ¹⁷	Case report	47,XXY (SK e Acondroplasia)
Bozdogan e col. ³⁴	Case report	48,XXY,+21 (SK e síndrome de Down)
Costa e col. ¹⁸	Case report	48,XXY,+18 (SK e síndrome de Edwards)
Rodrigues e cols. ¹⁹	Case report	48,XXY,+21 (SK e síndrome de Down)
Akcan e cols. ²⁰	23	47,XXY (n = 20) 48,XXXY (n = 1) 48,XXYY (n = 1) 47,XXY/48,XXYY (n = 1)
Chen e cols. ³⁵	Case report	47,XXY (SK e síndrome de Marfan)
Kondo e cols. ²¹	Case report	47,XY,i(X)(q10)
Asirvatham e cols. ²²	44	47,XXY (n = 38) 49,XXXXY (n = 2) 48,XXYY (n = 2) 47,XXY/48,XXXY/49,XXXXY (n = 1) 49,XXXXY/48, XXXY/46,XX (n = 1)
Lu e cols. ²³	Case report	49,XXXXY (n = 2)
Sasaki e cols. ²⁴	Case report	47,XXY/48,XXXY
Simsek e cols. ²⁵	Case report	47,XY,i(X)(q10)
Wei e cols. ²⁶	Case report	49,XXXXY
Bijanzadeh e cols. ²⁷	Case report	48,XXY,+21 (SK e síndrome de Down)
Enatsu e cols. ²⁸	Case report	47,XXYqs
Golin e cols. ³⁶	Case report	46,XY[14 células]/47,XXY[11 células]
Hammami e col. ²⁹	Case report	49,XXXXY
Pattamshetty e cols. ³⁰	Case report	46,XX/47,XXY
Pinti e cols. ³¹	Case report	47,XY,+21[80%]/48,XY,+i(X)(q10),+21[20%]
Tangshewinsirikul e cols. ³²	Case report	46,XX/47,XXY

diagnóstico da síndrome de Klinefelter usualmente na vida adulta, por volta dos 30 anos de idade.^{37,38}

Uma pesquisa realizada na Argentina avaliou o maior número de pacientes com síndrome de Klinefelter ($n = 98$) e mostrou que esses indivíduos foram diagnosticados com a condição no período de 1982 a 2008. Quanto à idade de diagnóstico, 46,8% tinham entre 11 e 20 anos e o diagnóstico pré-natal foi realizado em somente 4 casos.⁷

Em outro estudo, os pesquisadores brasileiros comentaram que o número de 33 pacientes diagnosticados com síndrome de Klinefelter em 23 anos foi baixo, tendo em vista a área de abrangência de atendimento do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).¹⁰ Os autores propõem que, ou os pacientes procuram pouco o serviço médico, ou os médicos pensam pouco nesse diagnóstico.¹⁰ O diagnóstico de síndrome de Klinefelter em pacientes com idade inferior a 10 anos de idade ocorreu devido à deficiência intelectual e/ou atraso do desenvolvimento neuromotor. Entre 10 e 20 anos de idade, as queixas para investigação diagnóstica foram hipogonadismo e ginecomastia e, na idade superior a 20 anos, a infertilidade.¹⁰ Nesse sentido, é imprescindível atenção especial para essas características por parte dos profissionais de saúde na suspeita diagnóstica. Um achado preocupante desse estudo é que o diagnóstico da síndrome de Klinefelter em nosso meio não está sendo feito com a frequência esperada e na época adequada, e as principais consequências poderão ser a falta de tratamento do déficit motor e cognitivo na idade escolar, do atraso puberal ou da puberdade incompleta na adolescência ou no adulto jovem e da infertilidade na vida adulta. É oportuno que os profissionais de saúde, em especial na faixa etária pediátrica, como pediatras em geral, neurologistas e endocrinologistas pediátricos e fonoaudiólogos, fiquem mais atentos para o diagnóstico da síndrome de Klinefelter.¹⁰ Em suma, os estudos prévios mostraram que a síndrome de Klinefelter permanece amplamente subdiagnosticada.^{10,33}

Dos 23 pacientes com síndrome de Klinefelter, a maioria ($n = 15$; 65,2%) foram diagnosticados no pré-natal por amniocentese devido à idade materna avançada. Trata-se de uma pesquisa retrospectiva (Janeiro/1992 a Fevereiro/2017) conduzida na Turquia.²⁰

Um estudo realizado na Índia e publicado em 2019 analisou 17 indivíduos (38,6%) do grupo pediátrico (idade < 18 anos) e 27 (61,4%) adultos.²² A idade média da população estudada foi de 20,6 anos. Seis crianças (35,3%) exibiram micropênis; entre os adultos, 16 (59,2%) exibiram hipogonadismo e, do total de participantes, 19 (43,2%) exibiram problemas comportamentais, mais frequentes no grupo pediátrico (13/17). Dos 44 indivíduos com síndrome de Klinefelter, 6 (13,6%) foram classificados como

síndrome de Klinefelter variantes, por apresentarem no cariótipo mais de um cromossomo X extra (**Quadro 2**). As formas variantes, geralmente, estão associadas à deficiência intelectual severa e distúrbios. Elas foram observadas exclusivamente em crianças, com idade de diagnóstico mínima de 12 meses e máxima de 84 meses e frequências de aproximadamente 84% e 67% de problemas comportamentais e anomalias cardíacas, respectivamente. Nesse estudo, os autores também chamam a atenção para sinais clínicos mais frequentes em crianças e adultos que podem auxiliar no diagnóstico precoce e correto dessa condição genética.²²

O número de pacientes diagnosticados por ano nos estudos de Costa e cols.,³³ Pacenza e cols.,⁷ Tincani e cols.,¹⁰ Akcan e cols.,²⁰ e Asirvatham e cols.²² foi 0,85 (15 pacientes/18 anos), 3,65 (98 pacientes/27 anos), 1,45 (33 pacientes/23 anos), 0,88 (23 pacientes/26 anos) e 4,90 (44 pacientes/9 anos), respectivamente. Os dados anteriores evidenciam que o número mínimo de pacientes com síndrome de Klinefelter diagnosticados por ano foi aproximadamente um e o máximo foi cinco.^{7,10,20,22,33} Três desses estudos identificaram pacientes com síndrome de Klinefelter e cromossomos X adicionais.^{7,20,22} Tais indivíduos apresentam fenótipo mais grave, o que pode facilitar o diagnóstico precoce da síndrome de Klinefelter.

O cariótipo 49,XXXXY, considerado a variante mais rara da síndrome de Klinefelter, tem incidência de 1 em cada 85.000 indivíduos e também foi identificado em três estudos do tipo relato de caso.^{23,26,29} Um paciente foi identificado com a aneuploidia apenas na idade adulta (aos 19 anos de idade),²⁶ enquanto nos outros dois, o diagnóstico foi bem precoce (pré-natal e 16 meses).^{23,29}

Alguns estudos descreveram a coexistência da síndrome de Klinefelter com distúrbios monogênicos, como a Acondroplasia e síndrome de Marfan.^{8,15,17,35} O primeiro é uma displasia esquelética caracterizada por encurtamento rizomélico e o segundo, um distúrbio raro que acomete o tecido conjuntivo. A síndrome de Klinefelter foi descrita estar associada a síndromes de microdeleção, nesse caso a síndrome de Angelman.¹⁴ O cariótipo convencional identificou a síndrome de Klinefelter, que foi confirmada pela técnica de Hibridização *in situ* Fluorescente (FISH), que identificou a deleção cromossômica, ou seja, revelou o cariótipo 47,XXY,ish del(15)(q11.2q11.2). O paciente realizou análise cromossômica devido às características dismórficas e hipotonia. Foi diagnosticado com ambas as condições com 11 meses de idade.¹⁴

Seis estudos identificaram indivíduos com aneuploidias duplas, envolvendo os cromossomos autossomos 21 e 18.^{9,12,18,19,27,34} Nos cinco casos envolvendo o cromossomo 21, as crianças realizaram o exame do cariótipo por exibirem características clínicas de síndrome de Down ao nascimento, tendo idade mínima de diagnóstico de 1 dia de vida e

máxima de 4 meses de idade. A análise citogenética revelou também síndrome de Klinefelter, sendo que os sinais dessa condição tornam-se visíveis geralmente na puberdade.^{9,12,19,27,34} O outro estudo mostrou uma criança com 3 dias de vida, com trissomia do cromossomo 18 e síndrome de Klinefelter, que faleceu aos 24 dias de vida devido a cardiopatia congênita e hipertensão pulmonar.¹⁸ O fenótipo do paciente foi compatível com a síndrome de Edwards e, segundo a literatura, há apenas 15 casos descritos de pacientes com essas duas síndromes cromossômicas.¹⁸

A síndrome de Klinefelter pode ser decorrente de uma alteração estrutural denominada isocromossomo (i) envolvendo o braço longo (q) do cromossomo X.^{13,21,25} Esses estudos descreveram pacientes adultos com idades de 33, 32 anos e 25 anos, com queixa de infertilidade e presença de azoospermia no espermograma. Tais pacientes não exibiram alta estatura, que é frequentemente encontrada em pacientes com fenótipo clássico da síndrome de Klinefelter. A presença da alta estatura nos pacientes com cariótipo clássico está relacionada a cópias extras do gene *SHOX*, localizado nas regiões pseudo-autossômicas do braço curto (p) dos cromossomos X e Y. Assim, a estatura normal nos pacientes com cariótipo 47,XY,i(X)(q10) pode ser atribuída ao número normal de cópias do gene *SHOX*.²⁵ Esse cariótipo corresponde a aproximadamente 0,3% de todos os casos de síndrome de Klinefelter e está associado com estatura e inteligência normais.^{13,21,25} Outras alterações cromossômicas estruturais, tais como translocação (t) e deleção (del), foram descritas em um cariótipo de um paciente com síndrome de Klinefelter, que tinha 35 anos de idade, hipogonadismo, obesidade mórbida e diabetes *mellitus*.¹¹

O cariótipo 46,XX/47,XXY é uma condição muito rara e foi relatada em três estudos.^{16,30,32} Nessa situação, é importante a investigação de presença do gene *SRY*, responsável pelo sexo masculino, bem como a análise de um número adequado de células (pelo menos 50) no exame do cariótipo para a identificação de mosaicismos.^{16,30} Segundo Mohd Nor e col.,¹⁶ até a publicação de seu artigo científico, apenas sete indivíduos haviam sido descritos na literatura.

O cariótipo mosaico 46,XY/47,XXY foi identificado em um homem diagnosticado com síndrome de Klinefelter aos 34 anos de idade, com oligospermia severa e deleção completa da região AZFc.³⁶ O braço longo do cromossomo Y (Yq) possui fatores importantes para a espermatogênese, denominados AZFa, AZFb e AZFc, que podem sofrer deleção parcial ou completa e ocasionar infertilidade masculina. Após a síndrome de Klinefelter, as microdeleções do cromossomo Y – Y chromosome microdeletions (YCM) – envolvendo as regiões AZF, são a segunda causa genética mais comum de infertilidade masculina.³⁹ Outro cariótipo mosaico

47,XXY/48,XXY foi relatado em um paciente de 56 anos de idade, que teve diagnóstico de síndrome de Klinefelter, exibiu paraplegia espástica e neuropatia periférica.²⁴ Um homem adulto de 27 anos de idade com azoospermia não obstrutiva foi diagnosticado com síndrome de Klinefelter com um cromossomo Y satélite (47,XXYqs). Esse paciente também exibiu microdeleção parcial da região AZFc – Azoospermia Factor (AZF) – do cromossomo Y.²⁸

Um estudo recente descreveu um paciente com cariótipo 47,XY,+ 21[80%]/48,XY,+i(X)(q10),+21[20%] por citogenética clássica (banda G) e molecular (FISH).³¹ Trata-se de uma criança de dois meses com fenótipo evidente de síndrome de Down e ausência de sinais de síndrome de Klinefelter devido à tenra idade. A síndrome de Klinefelter nessa criança está associada com o cariótipo 47,XY,i(X)(q10), previamente descrito na literatura.^{13,21,25} Nesse estudo, de 2020, os autores referem que, incluindo o nosso paciente, 23 casos foram relatados até o momento. As aneuploidias duplas, especialmente em combinação com aberrações estruturais, são extremamente raras em nascidos vivos.³¹

A **Figura 1** sumariza brevemente o diagnóstico da síndrome de Klinefelter, nas diferentes fases do desenvolvimento humano, com destaque para as principais características clínicas utilizadas na suspeita diagnóstica dessa condição genética. Vale ainda destacar que o diagnóstico da síndrome de Klinefelter é um desafio, especialmente antes da puberdade. Segundo estudo prévio, o diagnóstico utilizando a citogenética é pouco citado e normalmente só é realizado como última opção.⁴⁰ No entanto, o exame do cariótipo é indispensável para confirmação ou exclusão da hipótese diagnóstica de síndrome de Klinefelter, principalmente pela extrema variabilidade fenotípica associada a essa cromossomopatia.

Recentemente foram publicadas as diretrizes que fornecem recomendações e sugestões para cuidar de pacientes com síndrome de Klinefelter nos diferentes momentos da vida.⁴¹

CONCLUSÃO

Os dados acima mostram que a síndrome de Klinefelter é usualmente diagnosticada na vida adulta e caracterizada por heterogeneidade citogenética quanto aos cariótipos possíveis apresentados pelos pacientes afetados. A condição foi diagnosticada precocemente quando associada à anomalia dos cromossomos autossomos, excesso de cromossomos X extra ou quando foi realizado diagnóstico pré-natal por idade materna avançada. É imprescindível que os profissionais de saúde, em especial os médicos, se familiarizem mais com essa condição, pois o diagnóstico correto e precoce permite a intervenção e o tratamento adequados visando melhorar a qualidade de vida desses indivíduos.

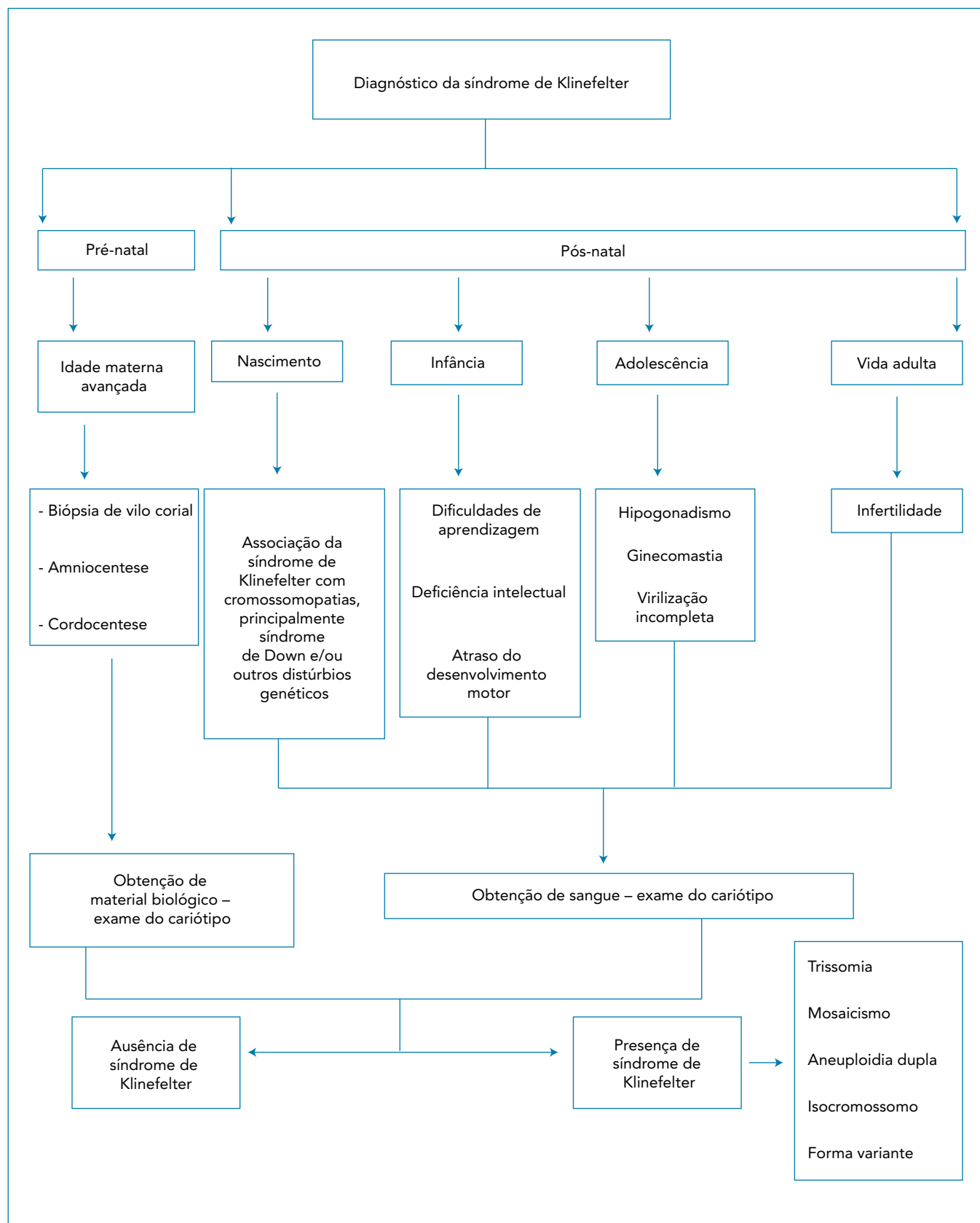


Figura 1. Fluxograma ilustrando o diagnóstico da síndrome de Klinefelter, nas diferentes etapas da vida, segundo as principais características clínicas apresentadas pelos pacientes afetados.

REFERÊNCIAS

1. Klinefelter HF, Reifenstein EC, Albright F. Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without a-Leydigism and increased excretion of follicle-stimulating hormone. *J Clin Endocrinol.* 1942;2(11):615-27. <https://doi.org/10.1210/jcem-2-11-615>.
2. Jacobs PA, Strong JA. A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism. *Nature.* 1959;183(4657):302-3. PMID: 13632697; <https://doi.org/10.1038/183302a0>.
3. Bonomi M, Rochira V, Pasquali D, et al. Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism. *J Endocrinol Invest.* 2017;40(2):123-34. PMID: 27644703; <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0541-6>.
4. Gravholt CH, Chang S, Wallentin M, et al. Klinefelter Syndrome: Integrating Genetics, Neuropsychology, and Endocrinology. *Endocr Rev.* 2018;39(4):389-423. PMID: 29438472; <https://doi.org/10.1210/er.2017-00212>.
5. Yabiku RS, Guaragna MS, de Sousa LM, et al. A Search for Disorders of Sex Development among Infertile Men. *Sex Dev.* 2018. PMID: 30372699; <https://doi.org/10.1159/000493877>.
6. Kohva E, Miettinen PJ, Taskinen S, et al. Disorders of sex development: timing of diagnosis and management in a single large tertiary center. *Endocr Connect.* 2018;7(4):595-603. PMID: 29581155; <https://doi.org/10.1530/EC-18-0070>.
7. Pacenza N, Pasqualini T, Gottlieb S, et al. Clinical Presentation of Klinefelter's Syndrome: Differences According to Age. *Int J Endocrinol.* 2012;2012:324835. PMID: 22291701; <https://doi.org/10.1155/2012/324835>.
8. Ros-Pérez P, Regidor FJ, Colino E, et al. Achondroplasia with 47, XXY karyotype: a case report of the neonatal diagnosis of an extremely unusual association. *BMC Pediatr.* 2012;12:88. PMID: 22747519; <https://doi.org/10.1186/1471-2431-12-88>.
9. Shen Z, Zou CC, Shang SQ, Jiang KW. Down-Klinefeltersyndrome (48,XXY,+21) in a child with congenital heart disease: case report and literature review. *Intern Med.* 2012;51(11):1371-4. PMID: 22687844; <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.51.7097>.
10. Tincani BJ, Mascagni BR, Pinto RDP, et al. Síndrome de Klinefelter: diagnóstico raro na faixa etária pediátrica. *J. Pediatr. (Rio J.)* 2012;88(4):323-7. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/jped/v88n4/a08v88n4.pdf>. Accessed in 2020 (Oct 22).
11. Kim Y, Kim WJ, Huh JH, et al. A 47,X,+t(X;X)(p22.3;p22.3) del(X)(p11.23q11.2),Y Klinefelter variant with morbid obesity. *Yonsei Med J.* 2013;54(2):538-40. PMID: 23364994; <https://doi.org/10.3349/ymj.2013.54.2.538>.
12. Shu X, Zou C, Shen Z. Double Aneuploidy 48,XXY,+21 Associated with a Congenital Heart Defect in a Neonate. *Balkan J Med Genet.* 2013;16(2):85-90. PMID: 24778570; <https://doi.org/10.2478/bjmg-2013-0038>.
13. Song SH, Won HJ, Yoon TK, et al. A case of the rare variant of Klinefelter syndrome 47,XY,i(X)(q10). *Clin Exp Reprod Med.* 2013;40(4):174-6. PMID: 24505564; <https://doi.org/10.5653/cerm.2013.40.4.174>.
14. Sánchez J, Peciña A, Alonso-Luengo O, et al. Atypical Association of Angelman Syndrome and Klinefelter Syndrome in a Boy with 47,XXY Karyotype and Deletion 15q11.2-q13. *Case Rep Genet.* 2014;2014:517091. PMID: 25379297; <https://doi.org/10.1155/2014/517091>.
15. Perez-Carbajo E, Zapardiel I, Sanfrutos-Llorente L, et al. Prenatal diagnosis of concurrent achondroplasia and klinefelter syndrome. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2015;2015:980749. doi: 10.1155/2015/980749. Retraction in: *Case Reports In Obstetrics And Gynecology.* *Case Rep Obstet Gynecol.* 2016;2016:4363897. PMID: 25789188.
16. Mohd Nor NS, Jalaludin MY. A rare 47 XXY/46 XX mosaicism with clinical features of Klinefelter syndrome. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2016;2016:11. PMID: 27257411; <https://doi.org/10.1186/s13633-016-0029-3>.
17. Arditi JD, Thomaidis L, Frysira H, et al. Long-term follow-up of a child with Klinefelter syndrome and achondroplasia from infancy to 16 years. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;30(7):797-803. PMID: 28672740; <https://doi.org/10.1515/jpem-2016-0362>.
18. Costa M, Ávila S. Doble aneuploidía: síndromes de Klinefelter y Edwards (48,XXY,+18). Reporte de caso [Double aneuploidy: Klinefelter and Edwards syndromes (48,XXY,+18). Case report]. *Arch Argent Pediatr.* 2017;115(5):e282-6. PMID: 28895703; <https://doi.org/10.5546/aap.2017.e282>.
19. Rodrigues MA, Morgade LF, Dias LFA, et al. Down-Klinefelter syndrome (48,XXY,+21) in a neonate associated with congenital heart disease. *Genet Mol Res.* 2017;16(3). PMID: 28973759; <https://doi.org/10.4238/gmr16039780>.
20. Akcan N, Poyrazoğlu Ş, Baş F, Bundak R, Darendeliler F. Klinefelter Syndrome in Childhood: Variability in Clinical and Molecular Findings. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2018;10(2):100-7. PMID: 29022558; <https://doi.org/10.4274/jcrpe.5121>.
21. Kondo T, Kuroda S, Usui K, et al. A case of a rare variant of Klinefelter syndrome, 47,XY,i(X)(q10). *Andrologia.* 2018;50(7):e13024. PMID: 29665107; <https://doi.org/10.1111/and.13024>.
22. Asirvatham AR, Pavithran PV, Pankaj A, et al. Klinefelter Syndrome: Clinical Spectrum Based on 44 Consecutive Cases from a South Indian Tertiary Care Center. *Indian J Endocrinol Metab.* 2019;23(2):263-6. PMID: 31161115; https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_582_18.
23. Lu YC, Huang LY, Yang YD, Li DZ. Early prenatal diagnosis of 49,XXXXY: two case reports. *J Obstet Gynaecol.* 2019;39(2):275-7. PMID: 29884094; <https://doi.org/10.1080/01443615.2018.1454414>.
24. Sasaki R, Ohta Y, Takahashi Y, et al. A Rare Case of Klinefelter Syndrome Accompanied by Spastic Paraplegia and Peripheral Neuropathy. *Intern Med.* 2019;58(3):437-40. PMID: 30210107; <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.1048-18>.
25. Simsek L, Zamani AG, Taskapu HH, Yildirim MS. A rare case in literature: Isochromosome Xq in Klinefelter syndrome. *Andrologia.* 2019;51(5):e13253. PMID: 30746732; <https://doi.org/10.1111/and.13253>.
26. Wei L, Liu Y, Sun S, et al. Case report of 49,XXXXY syndrome with cleft palate, diabetes, hypothyroidism, and cataracts. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(39):e17342. PMID: 31574874; <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017342>.
27. Bijanzadeh M, Rajaei Behbahani S. Double Trisomy 48,XXY,+21 in a Neonate with Congenital Heart Disease. *Arch Iran Med.* 2020;23(5):356-8. PMID: 32383621; <https://doi.org/10.34172/aim.2020.26>.

28. Enatsu N, Enatsu Y, Okada K, et al. Sperm retrieval from a male with the rare 47, XXYq variant of Klinefelter syndrome for intracytoplasmic sperm injection: A case report. *Andrologia*. 2020;52(1):e13489. PMID: 31777105; <https://doi.org/10.1111/and.13489>.
29. Hammami MB, Elkhapery A. Sexual and developmental aspects of 49, XXXXY Syndrome: A case report. *Andrologia*. 2020:e13771. PMID: 32725928; <https://doi.org/10.1111/and.13771>.
30. Pattamshetty P, Mantri H, Mohan V. Rare Disorder of Sexual Differentiation with a Mosaic 46,XX/47,XXY in a Klinefelter Syndrome Individual. *J Reprod Infertil*. 2020;21(3):222-4. PMID: 32685420.
31. Pinti E, Lengyel A, Fekete G, Haltrich I. What should we consider in the case of combined Down- and 47,XY,+i(X)(q10) Klinefelter syndromes? The unique case of a male newborn and review of the literature. *BMC Pediatr*. 2020;20(1):17. PMID: 31931754; <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1905-9>.
32. Tangshewinsirikul C, Dulyaphat W, Tim-Aroon T, et al. Klinefelter Syndrome Mosaicism 46,XX/47,XXY: A New Case and Literature Review. *J Pediatr Genet*. 2020;9(4):221-6. PMID: 32733741; <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713002>.
33. Costa C, Caldeira F, Pereira C, Sampaio L. Klinefelter's Syndrome: 18 years' experience of a pediatric endocrinology unit. *Sci Med*. 2011;21(4):162-5. Available from: <https://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/scientiamedica/article/view/9138/7234>. Accessed in 2020 (Oct 22).
34. Bozdogan ST, Bisgin A. A Rare Double Aneuploidy Case (Down-Klinefelter). *J Pediatr Genet*. 2017;6(4):241-3. PMID: 29142768; <https://doi.org/10.1055/s-0037-1604098>.
35. Chen CP, Lin SP, Chern SR, et al. A 17-year-old boy with Klinefelter syndrome presenting Marfan syndrome-like clinical features of tall stature, scoliosis, arachnodactyly and subluxation of bilateral elbow joints. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2018;57(4):608-10. PMID: 30122589; <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2018.06.025>.
36. Golin AP, Neil S, Flannigan R. Case - Severely oligozoospermic patient with both mosaic Klinefelter syndrome and a complete azoospermia factor c (AZFc) Y chromosome microdeletion. *Can Urol Assoc J*. 2020;14(5):E224-6. PMID: 31793865; <https://doi.org/10.5489/cuaj.6255>.
37. Zhang M, Fan HT, Zheng HS, et al. Clinical characteristics of men with non-mosaic Klinefelter syndrome in northeastern China: implications for genetic counseling. *Genet Mol Res*. 2015;14(3):10897-904. PMID: 26400317; <https://doi.org/10.4238/2015.September.9.27>.
38. Beg MA, Nieschlag E, Abdel-Meguid TA, et al. Genetic investigations on causes of male infertility in Western Saudi Arabia. *Andrologia*. 2019;51(6):e13272. PMID: 30907014; <https://doi.org/10.1111/and.13272>.
39. Flannigan R, Schlegel PN. Genetic diagnostics of male infertility in clinical practice. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017;44:26-37. PMID: 28601348; <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.05.002>.
40. Curado RMOF, Sestari SJ, Gamba BF, et al. Síndrome de Klinefelter, uma condição subdiagnosticada: revisão de literatura. *RRS-FESGO*. 2020;3(1):68-75. Disponível em: <http://periodicos.estacio.br/index.php/rrsfesgo/article/viewFile/8084/47966660>. Acessado em 2020 (11 dez).
41. Zitzmann M, Aksglaede L, Corona G, et al. European academy of andrology guidelines on Klinefelter Syndrome: Endorsing Organization: European Society of Endocrinology. *Andrology*. 2020. PMID: 32959490; <https://doi.org/10.1111/andr.12909>.

Listeriose em pacientes nefropatas imunossuprimidos - relato de dois casos

Guilherme Frossard Barbosa Romagnole de Araújo^I, Ivan de Melo Araújo^{II}, Fátima Costa Matias Pelarigo^{III}, Luiz Carlos Pavanetti^{IV}, Vitor Luiz Alasmar^V, José Fernando Stocco Guilhen^{VI}

Santa Casa de Misericórdia de Marília, Marília (SP), Brasil

RESUMO

Contexto: A *Listeria monocytogenes* é um bacilo gram-positivo de baixa patogenicidade na população geral, mas importante causa de mortalidade por sepse e meningite em pacientes imunocomprometidos. Receptores de órgãos sólidos e candidatos em tratamento de dessensibilização são suscetíveis à infecção pela *Listeria monocytogenes*, embora sua apresentação clínica seja pouco reconhecida. **Descrição dos casos:** Paciente do sexo masculino, 43 anos, internado devido a rejeição aguda de enxerto pós-transplante renal, apresenta pico febril matutino e cefaleia. Paciente do sexo feminino, 59 anos, com doença renal crônica e em terapia de dessensibilização devido reatividade a painel antígeno leucocitário humano, busca pronto-socorro com febre, cefaleia e diarreia. A infecção por *Listeria monocytogenes* foi confirmada por hemocultura em ambos os casos. **Discussão:** A ocorrência de listeriose é esporádica e associada ao consumo de alimentos altamente contaminados, como laticínios, produtos frescos e carnes processadas. A redução da imunocompetência é o principal fator de risco para o desenvolvimento da doença em não gestantes, bem como para o aumento da mortalidade. O diagnóstico é estabelecido majoritariamente por hemocultura e o exame do líquido cefalorraquidiano é imprescindível para acessar o acometimento do sistema nervoso central, uma vez que os sinais meníngeos podem estar ausentes. O tratamento é realizado com beta-lactâmicos ou aminoglicosídeos. A ampicilina foi utilizada nos casos relatados e promoveu boa resposta clínica. **Conclusão:** Os profissionais devem atentar para a gravidade da infecção por *Listeria monocytogenes* e considerar sua ocorrência em pacientes imunocomprometidos, fornecendo orientações profiláticas a todos os candidatos a transplante de órgãos sólidos e tratamento empírico nos casos suspeitos.

PALAVRAS-CHAVE: Listeriose, *listeria monocytogenes*, transplante de órgãos, transplante de rim, dessensibilização imunológica

INTRODUÇÃO

A *Listeria monocytogenes* é um bacilo gram-positivo transmitido por meio de alimentos contaminados, de baixa patogenicidade na população geral, mas importante causa de

bacteremia e meningite em gestantes, neonatos, idosos e pacientes imunossuprimidos.^{1,2} Em 2010, acometeu aproximadamente 23.150 pessoas em todo o mundo, com taxa de mortalidade próxima a 23,6%.³ No Brasil, a doença é subnotificada e apenas alguns casos isolados foram relatados.⁴

^IGraduando em Medicina pela Faculdade de Medicina de Marília, Marília (SP), Brasil.

^{II}Doutor em nefrologia pela Universidade de São Paulo, São Paulo (SP); docente da Faculdade de Medicina de Marília, Marília (SP); nefrologista do Instituto do Rim de Marília e da Santa Casa de Misericórdia de Marília, Marília (SP), Brasil.

^{III}Nefrologista da Santa Casa de Misericórdia de Marília, Marília (SP), Brasil.

^{IV}Nefrologista pela Faculdade de Medicina de Marília, docente da Faculdade de Medicina de Marília, nefrologista do Instituto do Rim de Marília e da Santa Casa de Misericórdia de Marília, Marília (SP), Brasil.

^VNefrologista do Instituto do Rim de Marília, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Marília e na Santa Casa de Misericórdia de Marília, Marília (SP), Brasil.

^{VI}Docente da Faculdade de Medicina de Marília, nefrologista no Instituto do Rim de Marília e na Santa Casa de Misericórdia de Marília, Marília (SP), Brasil.

Endereço para correspondência:

Ivan de Melo Araújo

R. Comandante Romão Gomes, 33 — Jardim Maria Izabel — Marília (SP) — Brasil — CEP 17515-280

Tel. (14) 3454-5010 – E-mail: ivanmelo@rimmarilia.com.br

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

Entrada: 8 de janeiro de 2021. Última modificação: 22 de fevereiro de 2021. Aceito: 23 de fevereiro de 2021.

Receptores de órgãos sólidos e candidatos a transplante renal sob tratamento imunossupressor são suscetíveis à infecção pela *Listeria monocytogenes*, cuja apresentação clínica é pouco reconhecida, embora até 60% evoluam para o óbito na ocorrência de acometimento meníngeo.^{2,5,6}

OBJETIVO

O objetivo do presente artigo é discutir a relevância clínica da listeriose em pacientes nefropatas imunossuprimidos, bem como sua apresentação, abordagem diagnóstica e tratamento, a partir do relato de dois casos: em paciente internado por quadro de rejeição aguda do enxerto um ano após transplante renal, e em paciente com incompatibilidade antígeno leucocitário humano em tratamento de dessensibilização com imunoglobulina.

DESCRIÇÃO DOS CASOS

Listeria monocytogenes pós-transplante renal

Paciente do sexo masculino de 43 anos de idade, com doença renal crônica decorrente de nefrosclerose hipertensiva, recebeu o enxerto em junho de 2018 de doador falecido. A indução da imunossupressão foi realizada com basiliximab 20 mg intravenoso (IV) no primeiro e no quarto dia pós-transplante, e metilprednisolona 500 mg IV transoperatória, enquanto a manutenção foi feita com prednisona 30 mg via oral (VO), micofenolato sódico 360 mg VO 12/12 horas e tacrolimo 5 mg VO pela manhã e 4 mg VO à noite. Recebeu alta após 10 dias, mantendo função renal estável, com creatinina em torno de 2,0 mg/dL.

Foi readmitido 10 meses depois com história de vômitos, diarreia, inapetência e fadiga há cinco dias. Aos exames, apresentava ureia = 388 mg/dL, creatinina = 26,93 mg/dL, HCO_3^- = 9,7 mmol/L e K = 7,2 mEq/L. À ultrassonografia, observou-se hidronefrose do enxerto, sendo iniciado de imediato tratamento hemodialítico. Devido ao insucesso da drenagem urinária endourológica, optou-se pela nefrostomia percutânea. Evoluiu com hematúria maciça e anemia (hemoglobina = 6,3 g/dL), tendo recebido duas unidades de concentrado de hemácias e eritropoetina 4.000 UI subcutâneo diária por 12 dias. A biópsia do enxerto apontou sinais de rejeição celular e humoral. No décimo primeiro dia de internação, foi submetido a pulsoterapia com metilprednisolona 500 mg IV diária durante cinco dias. No trigésimo dia de internação, iniciou terapia com imunoglobulina 30 g IV por 7 dias.

Após 33 dias de internação, o paciente apresentou pico febril matutino de 38,2 °C, persistente nos dois dias seguintes, sem outros sinais de irritação meníngea, acompanhada de cefaleia ocasional de intensidade moderada, que persistiu por alguns dias. Três amostras de hemocultura revelaram bacteremia por

Listeria monocytogenes amplamente sensível, sendo introduzida ampicilina, 2 g IV de 4/4 horas por 36 dias. A coleta do líquido por punção lombar, no quarto dia de internação, revelou celularidade de 1.354/mm³, sendo 80% neutrófilos, hemácias 234/mm³, glicose 33 mg/dL, proteínas 234 mg/dL, desidrogenase láctica 262 U/L. À cultura, foi confirmada a *L. monocytogenes*. No sexagésimo nono dia de internação foi realizada a transplantectomia, devido à persistente perda funcional do enxerto e macro-hematúria. Recebeu alta 75 dias após a internação, estando assintomático e mantendo tratamento hemodialítico.

Listeria monocytogenes durante terapia de dessensibilização

Paciente do sexo feminino de 59 anos de idade, com doença renal crônica de causa indeterminada, portadora de hipertensão arterial e insuficiência cardíaca diastólica grau I, em hemodiálise há 19 anos e em tratamento de dessensibilização com imunoglobulina IV 100 g/mês devido incompatibilidade HLA e painel de reatividade de anticorpos de 63%.

Um hemograma realizado em agosto de 2019 mostrou hemoglobina de 6,6 g/dL, hematócrito de 22,5%, leucopenia com 1.282 linfócitos/mm³ e 120.000 plaquetas/mm³. No mês seguinte, buscou pronto-socorro apresentando febre de 37,7 °C, acompanhada de calafrios, cefaleia, sudorese, tontura e diarreia, sem sinais de irritação meníngea. A hemocultura foi positiva para *Listeria monocytogenes* em duas amostras, amplamente sensível, sendo iniciado o tratamento intra-hospitalar com ampicilina 2g IV de 4/4 horas por 21 dias. Houve recuperação dos níveis de leucócitos e plaquetas após oito dias de internação e a cultura do líquido permaneceu negativa. A alta foi dada após o término do tratamento, com remissão dos sintomas da infecção.

Questões éticas

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina de Marília (CAAE: 35364620.5.0000.5416 – data: 02/09/2020).

DISCUSSÃO

A listeriose é uma rara infecção causada pela *Listeria monocytogenes*, bacilo gram-positivo que atravessa o epitélio intestinal e se dissemina por meio de vasos sanguíneos e linfáticos, com a habilidade de invadir células fagocíticas e não fagocíticas.¹ A maior parte dos indivíduos desenvolve gastroenterite após a ingestão de alimentos altamente contaminados, quadro subdiagnosticado devido à apresentação inespecífica e autolimitada dos sintomas.^{1,7} No entanto, em neonatos, idosos, gestantes e indivíduos imunocomprometidos, a bactéria é uma importante causa de bacteremia, meningite e meningoencefalite.^{2,5,8}

A sepsé é a apresentação clínica mais comum nesses indivíduos e se manifesta com febre sem sinais focais ou

acompanhada de náusea, vômitos, diarreia e mal-estar.^{8,9} Há necessidade de ventilação mecânica em 10% dos pacientes, 18% evoluem com falência múltipla de órgãos, e 45% com agravamento de disfunções preexistentes.¹⁰

A meningite é a principal manifestação da listeriose no sistema nervoso central, e cursa com febre e alteração da consciência, associadas à rigidez de nuca em 60% dos casos. Cerca de 20% dos pacientes apresenta déficits neurológicos focais e convulsões.^{8,9} A ventilação mecânica é necessária em 33% dos casos, 19% evoluem com falência múltipla de órgãos e 23% com agravamento de disfunções preexistentes.¹⁰

O primeiro caso descrito no presente trabalho ocorreu um ano após transplante renal, com quadro de bacteremia e meningite. A apresentação foi de febre e cefaleia, sem sintomas gastrointestinais na admissão. Não apresentou rigidez de nuca ou outros sinais meníngeos, o que destaca a necessidade do exame do líquido cefalorraquidiano para o diagnóstico da meningite.

A ocorrência de infecções após transplante renal está associada ao uso de imunossupressores e afeta aproximadamente metade dos receptores no primeiro ano, elevando sua morbimortalidade e reduzindo a sobrevida do enxerto. Infecções após transplante renal são mais frequentes com o uso de órgão de doador falecido e elevado tempo de isquemia fria.¹¹

Em um estudo retrospectivo conduzido na Espanha, Fernández-Sabé e cols. relataram infecção pela *Listeria monocytogenes* em 0,12% dos receptores de órgãos entre 1995 e 2007, sendo oito casos em 12.390 transplantes renais (0,06%). Nesse estudo, 86,7% e 33,3% dos pacientes apresentaram, respectivamente, sepse e meningoencefalite, com diagnóstico estabelecido majoritariamente por meio de hemocultura. A mortalidade em 30 dias foi de 26,7%, significativamente maior entre os pacientes que apresentaram meningoencefalite (60%).²

O segundo caso relatado ocorreu durante tratamento de dessensibilização para a realização de transplante renal em paciente hemodialisado, caracterizado por bacteremia com febre e sintomas inespecíficos, como cefaleia, tontura e diarreia.

A necessidade de dessensibilização aumenta significativamente a mortalidade associada à ocorrência de infecções, sendo a intensidade da imunoterapia o principal fator de risco para sua ocorrência.¹² Preußel e cols. constataram, por meio de um estudo prospectivo realizado na Alemanha entre 2012 e 2013, que 75 entre 109 pacientes com listeriose eram imunocomprometidos e 46 (44%) haviam recebido terapia imunossupressora nos últimos três meses. Os autores concluíram que a redução da imunocompetência é o principal fator de risco associado à listeriose em não gestantes.⁶ Trinta e quatro por cento dos pacientes desenvolveram meningite e 18% apresentaram sepse, sendo essa mais frequente acima de 65 anos. A hospitalização ocorreu em 94% dos casos e a mortalidade foi de 4%, significativamente menor do que entre os receptores de órgãos.^{2,6}

A listeriose é uma doença esporádica, sendo poucos os surtos provocados por uma fonte comum, geralmente associados a laticínios, produtos frescos e carnes processadas.^{7,9} Não há relatos de surtos da doença no Brasil, provavelmente pela ausência de notificação compulsória e pouco preparo para a realização do diagnóstico.⁴ A fonte da infecção não foi identificada nos casos relatados. O paciente transplantado teve início do quadro febril após um mês de internação, sendo possível que já fosse portador entérico ou tivesse recebido alimentos de origem extra-hospitalar durante a internação. Não se pode excluir a possibilidade de aquisição intra-hospitalar, relatada em 8% dos casos de listeriose, em geral acometendo dois ou mais pacientes.¹³

O tratamento da listeriose é prolongado, devido à natureza intracelular da infecção e ao imunocomprometimento dos pacientes. Embora diversos agentes sejam eficazes contra a *Listeria monocytogenes in vitro*, os dados clínicos para a indicação de um padrão são limitados. Os antibióticos comumente usados são a amoxicilina, a ampicilina e a penicilina G.¹⁴

A ampicilina intravenosa é o antibiótico de escolha, podendo ser associada a aminoglicosídeos quando há bacteremia ou ao cotrimoxazol quando há comprometimento neurológico. Recomenda-se que o tratamento seja de pelo menos 21 dias, ou entre quatro e oito semanas.^{5,9,14} No estudo não randomizado MONALISA, conduzido na França, pacientes com bacteremia e/ou neurolisteriose apresentaram maior sobrevida quando tratados com beta-lactâmicos ou aminoglicosídeos. Os autores argumentam a favor da associação amoxicilina-gentamicina para o tratamento da listeriose.¹⁰ A associação de gentamicina é, no entanto, controversa, uma vez que os aminoglicosídeos apresentam atividade intracelular irrelevante, além de nefrotoxicidade.^{5,9,14} O tratamento empírico de pacientes imunocomprometidos é indicado quando há suspeita de meningite e está associado à redução da mortalidade.^{9,14} Nos casos descritos, a monoterapia com ampicilina promoveu boa resposta clínica.

O mesmo estudo mostrou importante redução da sobrevida em pacientes em tratamento para neurolisteriose que fizeram uso simultâneo de dexametasona.¹⁰ Apesar da limitação da amostragem e das doses usadas não serem descritas no estudo, é razoável evitar o uso do glicocorticoide nesses pacientes.

Dada a origem alimentar da infecção, os candidatos a transplante devem receber orientações quanto à segurança alimentar enquanto estiverem na lista de espera e nos primeiros seis meses após o transplante.¹⁵ A infecção pode ser prevenida ao evitar alimentos potencialmente contaminados, como laticínios e carnes processadas, cozinhar adequadamente as refeições e desprezar alimentos perecíveis armazenados por muito tempo. Cabe salientar também a efetividade da profilaxia com cotrimoxazol.²

A busca foi realizada na base de dados MEDLINE (**Tabela 1**) e por consulta ao portal de periódicos SciELO.

Tabela 1. Resultados da busca na base de dados eletrônica realizada em 14 de setembro de 2020, filtrando para resultados a partir do ano 2000

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
MEDLINE	("Listeriosis/epidemiology"[Majr]) AND ("Listeriosis/drug therapy"[Mesh] OR "Listeriosis/diagnosis"[Mesh] OR "Disease Outbreaks"[Mesh] AND ("Review" [Publication Type] OR "Observational Study" [Publication Type])	35
MEDLINE	((("Listeriosis/epidemiology"[Mesh]) AND "Global Health"[Mesh]) AND "Meta-Analysis" [Publication Type])	1
MEDLINE	("Listeriosis/epidemiology"[Mesh]) AND "Brazil"[Mesh]	8
MEDLINE	((("Listeriosis"[Mesh]) AND "Transplantation"[Mesh]) AND "Postoperative Complications"[Mesh])	9
MEDLINE	("Listeriosis"[Mesh]) AND "Transplants/adverse effects"[Mesh]	2
MEDLINE	((("Listeriosis"[Mesh]) AND "Risk Factors"[Mesh]) AND "Immunocompromised Host"[Majr])	1
MEDLINE	((("Kidney Transplantation/adverse effects"[Majr]) AND "Desensitization, Immunologic"[Mesh]) AND "Risk Assessment"[Mesh])	6
MEDLINE	((("Meningitis, Bacterial/therapy"[Majr]) OR "Meningitis, Listeria"[Mesh]) AND "Practice Guideline" [Publication Type])	14

CONCLUSÃO

Os profissionais devem atentar para a gravidade da infecção por *Listeria monocytogenes* e considerar sua

ocorrência em pacientes imunocomprometidos, fornecendo orientações profiláticas a todos os candidatos a transplante de órgãos sólidos e tratamento empírico nos casos suspeitos.

REFERÊNCIAS

- Radoshevich L, Cossart P. *Listeria monocytogenes*: towards a complete picture of its physiology and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(1):32-46. PMID: 29176582; <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.126>.
- Fernández-Sabé N, Cervera C, López-Medrano F, et al. Risk factors, clinical features, and outcomes of listeriosis in solid-organ transplant recipients: a matched case-control study. *Clin Infect Dis.* 2009;49(8):1153-9. PMID: 19751149; <https://doi.org/10.1086/605637>.
- de Noordhout CM, Devleeschauwer B, Angulo FJ, et al. The global burden of listeriosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(11):1073-82. PMID: 25241232; [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(14\)70870-9](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(14)70870-9).
- Vallim DC, Barroso Hofer C, Lisboa Rde C, et al. Twenty Years of *Listeria* in Brazil: Occurrence of *Listeria* Species and *Listeria monocytogenes* Serovars in Food Samples in Brazil between 1990 and 2012. *Biomed Res Int.* 2015;2015:540204. PMID: 26539507; <https://doi.org/10.1155/2015/540204>.
- Piette E, Vandermeulen M, Meurisse N, et al. Early listeriosis after liver transplantation: report of two cases. *Transpl Infect Dis.* 2019;21(4):e13122. PMID: 31141258; <https://doi.org/10.1111/tid.13122>.
- Preußel K, Milde-Busch A, Schmich P, et al. Risk factors for sporadic non-pregnancy associated listeriosis in germany-immunocompromised patients and frequently consumed ready-to-eat products. *PLoS One.* 2015;10(11):e0142986. PMID: 26599484; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142986>.
- Swaminathan B, Gerner-Smidt P. The epidemiology of human listeriosis. *Microbes Infect.* 2007;9(10):1236-43. PMID: 17720602; <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2007.05.011>.
- Schlech WF. Epidemiology and clinical manifestations of *Listeria monocytogenes* infection. *Microbiol Spectr.* 2019;7(3). PMID: 31837132; <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.gpp3-0014-2018>.
- Pagliano P, Arslan F, Ascione T. Epidemiology and treatment of the commonest form of listeriosis: meningitis and bacteraemia. *Infez Med.* 2017;25(3):210-6. PMID: 28956537.
- Charlier C, Perrodeau É, Leclercq A, et al. Clinical features and prognostic factors of listeriosis: the MONALISA national prospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(5):510-9. PMID: 28139432; [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(16\)30521-7](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(16)30521-7).
- de Sousa SR, Galante NZ, Barbosa DA, Pestana JOM. Incidência e fatores de risco para complicações infecciosas no primeiro ano após o transplante renal. *J. Bras. Nefrol.* 2010;32(1):77-84. <http://doi.org/10.1590/S0101-28002010000100013>.
- Ko EJ, Yu JH, Yang CW, Chung BH; Korean Organ Transplantation Registry Study Group. Clinical outcomes of ABO- and HLA-incompatible kidney transplantation: a nationwide cohort study. *Transpl Int.* 2017;30(12):1215-25. PMID: 28493630; <https://doi.org/10.1111/tri.12979>.
- Desai AN, Anyoha A, Madoff LC, Lassmann B. Changing epidemiology of *Listeria monocytogenes* outbreaks, sporadic cases, and recalls globally: A review of ProMED reports from 1996 to 2018. *Int J Infect Dis.* 2019;84:48-53. PMID: 31051276; <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.04.021>.
- van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22 Suppl 3:S37-62. PMID: 27062097; <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.01.007>.
- Sartor C, Grégoire E, Albanèse J, Fournier PE. Invasive *Listeria monocytogenes* infection after liver transplantation: a life-threatening condition. *Lancet.* 2015;385(9963):200. PMID: 25706469; [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)61831-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61831-6).

Perfil clínico, histopatológico e tricoscópico da alopecia frontal fibrosante: estudo retrospectivo de casos de um serviço de referência de dermatologia

Ana Carolina Tardin Rodrigues de Medeiros^I, Marina Vieira Rodrigues de Queiroz^I,
Camila Pedruzze Machado^I, Lucas Spelta Gomes^{II}, Ingrid Zon Sassine^{III},
Karina Demoner de Abreu Sarmenghi^{III}, Paulo Bittencourt Miranda^{IV}

Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Vitória (ES), Brasil

RESUMO

Contexto: Alopecia frontal fibrosante (AFF) é uma alopecia cicatricial que acomete a região frontotemporal, e predomina em mulheres pós-menopausadas. **Objetivo:** Descrever o perfil clínico, histopatológico e tricoscópico de pacientes com diagnóstico de AFF. **Desenho e local:** Estudo de coorte retrospectivo observacional que foi desenvolvido no ambulatório de tricologia do departamento de dermatologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Vitória (ES), Brasil. **Métodos:** O estudo foi realizado por meio da análise de prontuários e de revisão histopatológica de pacientes com diagnóstico de AFF atendidos entre 1 de março de 2019 a 29 de fevereiro de 2020. **Resultados:** No período, 17 pacientes do sexo feminino foram diagnosticadas com AFF, 76,5% delas na pós-menopausa. Todas apresentavam alopecia frontotemporal e madarose. À tricoscopia, ausência de pelos velus, aberturas foliculares reduzidas, hiperqueratose folicular e eritema perifolículo foram encontrados na maioria dos casos. Todas as biópsias mostraram aspectos microscópicos compatíveis com AFF. O tratamento mais utilizado foi tacrolimo 0,1%. **Discussão:** A patogênese da AFF ainda não é compreendida. A associação com doenças autoimunes sugere a influência da imunidade no quadro. A tricoscopia é uma ferramenta de fácil acesso e não invasiva que pode auxiliar no diagnóstico. Histopatologicamente a AFF é indistinguível do líquen plano pilar. O tratamento objetiva reduzir a inflamação e retardar a progressão da doença. **Conclusões:** Embora apresentações clínicas e tricoscópicas tenham sido descritas ao longo dos anos, a patogênese, a histologia e os tratamentos eficazes para AFF ainda são debatidos. O reconhecimento e o tratamento precoce da doença permitiriam a redução da progressão da doença.

PALAVRAS-CHAVE: Alopecia, doenças do cabelo, dermoscopia, líquen plano, estudos epidemiológicos

^IResidentes de Dermatologia pelo Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória (HSCMV), Vitória (ES), Brasil.

^{II}Acadêmico de Medicina pela Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM), Vitória (ES), Brasil.

^{III}Dermatologistas do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória (HSCMV), Vitória (ES), Brasil.

^{IV}Patologista do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória (HSCMV), Vitória (ES), Brasil.

Editor responsável por esta seção:

José Antonio Sanches Júnior. Professor titular do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência:

Ana Carolina Tardin Rodrigues de Medeiros
Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória
R. Doutor João dos Santos Neves, 143— Vitória (ES)— CEP 29020-020
Tel. (27) 997727997— E-mail : draanacarolinatardin@gmail.com

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

Entrada: 13 de janeiro de 2021. Última modificação: 18 de fevereiro de 2021. Aceite: 23 de fevereiro de 2021.

INTRODUÇÃO

Alopecia frontal fibrosante é um tipo de alopecia cicatricial linfocítica primária que afeta predominantemente mulheres na pós-menopausa e acomete a região frontotemporal, podendo estender-se até a região occipital, supercílios e outros locais do corpo.¹

Descrita pela primeira vez por Kossard em 1994,² trata-se de patologia relativamente recente, conhecida como variante clínica do líquen plano pilar.^{3,4} Desde sua primeira publicação, centenas de casos foram relatados na literatura, com aumento de sua incidência observado em todo o mundo.⁵ As razões para tal aumento da incidência permanecem desconhecidas.⁴

Clinicamente, apresenta-se como alopecia circunferencial ao redor da linha frontal do cabelo associada a hiperqueratose perifolicular e eritema.^{6,7} Cabelos solitários nas proximidades da linha do cabelo podem ser um indicador clínico quando a perda de cabelo é sutil.⁸ O envolvimento das sobrancelhas foi relatado em 50% a 83% dos casos.⁹⁻¹¹ Os pacientes também podem apresentar prurido, queimação e sensibilidade no couro cabeludo como resultado do processo inflamatório.¹²

As características histopatológicas da alopecia frontal fibrosante são semelhantes às do líquen plano pilar.¹² A destruição das glândulas sebáceas e a substituição por colágeno esclerótico ocorrem no início da doença. Há presença de infiltrado linfocítico liquenoide perifolicular, degeneração vacuolar da camada basal e fibrose perifolicular, particularmente em torno do istmo.^{1,13-18}

A tricoscopia (dermatoscopia do couro cabeludo) é um método auxiliar válido para diagnóstico em casos duvidosos ou em caso de doença limitada às sobrancelhas.¹⁹ É possível observar com dermoscópio manual a natureza cicatricial da alopecia frontal fibrosante, com aberturas foliculares reduzidas ou ausentes.⁴ A hiperqueratose folicular e o eritema perifolicular são sinais de inflamação ativa, mas não necessariamente são sinais de progressão da doença.^{20,21} A ausência de pelos velus é característica. *Pilitorti* e cabelos quebrados são comumente vistos, bem como pontos pretos.⁴

Por se tratar de uma condição crônica, faz-se necessária a adoção de tratamentos a longo prazo.⁴ Os tratamentos tópicos comumente prescritos são corticosteroides, minoxidil tópico 5% e inibidores da calcineurina. Os tratamentos sistêmicos incluem inibidores da 5-alfa-redutase, hidroxycloquina e retinoides orais.²² Triancinolona acetônida intralesional também é utilizado, principalmente para as sobrancelhas. O tratamento pode variar de acordo com a localização da doença, estágio clínico e presença de inflamação e prurido, e pode mudar ao longo do tempo dependendo da resposta do paciente.⁴

OBJETIVO

Objetiva-se descrever o perfil clínico, histopatológico e tricoscópico de pacientes com diagnóstico de alopecia frontal fibrosante atendidos em um serviço de referência em dermatologia.

MÉTODOS

Estudo de coorte retrospectivo e observacional por meio da análise de prontuários e revisão de lâminas contendo cortes histológicos, corados pela hematoxilina eosina, dos pacientes com diagnóstico de alopecia frontal fibrosante atendidos no ambulatório de tricologia do serviço de dermatologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Vitória (ES), Brasil, durante o período de 1 de março de 2019 a 29 de fevereiro de 2020.

Para caracterização da amostra, utilizamos variáveis clínicas, como: sexo, idade, situação da menopausa, presença de comorbidades, achados tricoscópicos e histopatológicos e tratamento utilizado. A tricoscopia foi realizada com dermatoscópio manual (3Gen Dermlite II ProHR, 3Gen, Califórnia, Estados Unidos).

Os dados foram tabulados em planilhas para aplicação de estatística descritiva através do programa Excel (Microsoft Office, versão 2010).

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Escola Superior da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM (Processo nº 4.238.999).

RESULTADOS

Entre 1 de março de 2019 a 29 de fevereiro de 2020 foram atendidos 119 pacientes com alopecia no ambulatório de tricologia, sendo que 60,5% apresentavam alopecias não cicatriciais e 39,5% alopecias cicatriciais.

Dentre os pacientes com diagnóstico de alopecia cicatricial, 17 (36,2%) apresentavam alopecia frontal fibrosante, sendo 100% do sexo feminino. As idades variaram entre 34 e 76 anos, com média de 60,23 anos.

Com relação à condição de aparecimento da alopecia frontal fibrosante, 13 pacientes (76,5%) tiveram o diagnóstico na pós-menopausa. As 17 pacientes apresentavam alopecia na região frontotemporal e madarose (**Figura 1**), e 1 (5,88%) apresentou extensão da placa até a região occipital.

No que diz respeito às comorbidades mais encontradas entre as pacientes com alopecia frontal fibrosante, hipertensão arterial sistêmica foi relatada em cinco (29,4%) pacientes, hipotireoidismo em quatro (23,5%), diabetes *mellitus* em três (17,6%), lúpus eritematoso sistêmico em duas (11,7%) e dislipidemia em duas (11,7%).

Todas as pacientes foram submetidas a tricoscopia durante as consultas. Os principais achados foram: ausência de pelos velus em 88,2%, aberturas foliculares reduzidas ou ausentes em 76,4%, hiperqueratose folicular em 70,5% e eritema perifolicular em 64,7% dos exames.

Foram encontradas biópsias de couro cabeludo de 16 pacientes. Infiltrado linfocítico liquenóide perifolicular e fibrose perifolicular foram achados em todas os exames histopatológicos (**Figuras 2 e 3**). Destruição das glândulas sebáceas, substituição por colágeno esclerótico e degeneração vacuolar da camada basal foram encontrados em 93,7% das amostras.

As terapêuticas mais utilizadas foram tacrolimo 0,1% tópico, 2 vezes ao dia (70,5%), doxiciclina 100 mg 2 vezes ao dia (52,9%), e

drogas anti-androgênicas como inibidor de 5-alfa redutase (finasterida 2,5 mg/dia) (58,8%), conforme demonstrado na **Tabela 1**.

DISCUSSÃO

A alopecia frontal fibrosante é uma alopecia cicatricial caracterizada por perda progressiva de cabelo da linha fronto-temporal e sobrancelhas em mulheres na pós-menopausa, embora homens e mulheres na pré-menopausa também possam ser afetados.^{1,3} Em um estudo brasileiro publicado em 2019, todas as pacientes diagnosticadas com alopecia frontal fibrosante eram do sexo feminino, com média de idade de 62 anos,¹⁸ resultado semelhante ao encontrado em nosso estudo.

A patogênese da alopecia frontal fibrosante ainda não é compreendida. Sugere-se que seja uma doença imunomediada e a destruição do folículo seria decorrente de resposta inflamatória contínua, desencadeada por citocinas pró-inflamatórias.¹⁸ A associação com doenças autoimunes como tireoidite, falência ovariana precoce e lúpus eritematoso sistêmico sugere a influência da imunidade na patogênese da alopecia.²³ No presente estudo, hipotireoidismo foi relatado em quatro (23,5%) e lúpus eritematoso sistêmico em duas (11,7%) pacientes.

O aparente aumento da incidência de alopecia frontal fibrosante pode sugerir o provável papel dos fatores ambientais na etiologia da alopecia, como o uso de filtro solar e produtos para o rosto sem enxágue, como cremes hidratantes.^{3,22}

A tricoscopia é uma ferramenta de fácil acesso, não invasiva e econômica, importante para a avaliação da gravidade, diagnósticos diferenciais e nos casos de doença limitada às sobrancelhas.^{18,19} Sinais de inflamação local dos folículos pilosos, como hiperqueratose folicular e eritema perifolicular, são indícios de atividade da doença e da necessidade de tratamento.^{1,18} Segundo



Figura 1. Quadro clínico de alopecia frontotemporal em faixa com pelos remanescentes isolados, eritema peripilar e madarose.

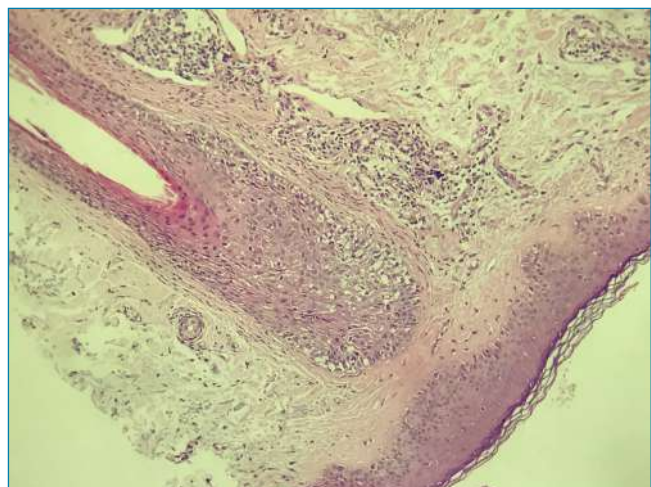


Figura 2. Imagem de exame histopatológico corado por hematoxilina-eosina com infiltrado inflamatório linfocitário perifolicular, ao nível do istmo (peri-infundibulite), com dano de interface vacuolar do epitélio folicular. Aumento de 10x.

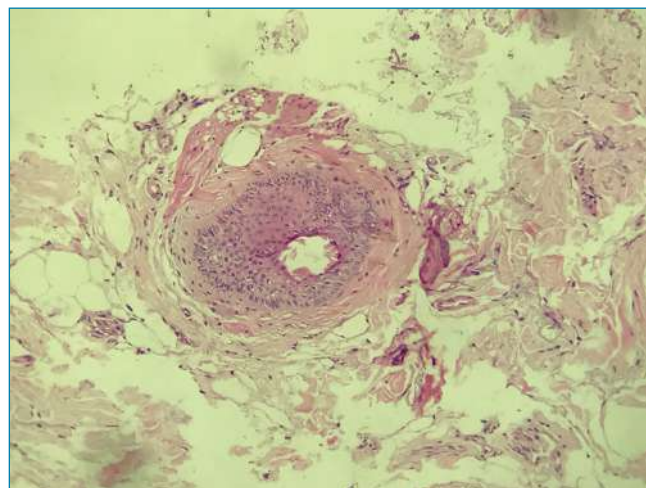


Figura 3. Imagem de exame histopatológico corado por hematoxilina-eosina. Presença de fibrose perifolicular com aspecto de "casca de cebola". Aumento de 10x.

Fernández-Crehuete e cols.,²¹ a presença de escamas tubulares na base dos pelos e eritema perifolicular foram vistos na maioria dos pacientes, dados semelhantes aos encontrados em nosso estudo.

De acordo com Holmes, em artigo publicado em 2016,²⁴ cabelos velus são as principais vítimas da alopecia frontal fibrosante. No presente estudo, observamos que 88,2% das tricoscopias demonstravam ausência de pelos velus.

O quadro histopatológico da alopecia frontal fibrosante foi descrito inicialmente por Kossard em 1994,² com presença de infiltrado inflamatório linfocitário ao redor de istmo folicular e fibrose perifolicular, achados estes indistinguíveis dos observados no líquen plano pilar. Tais aspectos também foram encontrados em nosso estudo, em que todas as amostras analisadas apresentavam infiltrado inflamatório perifolicular em topografia de istmo e fibrose perifolicular associada.

O tratamento objetiva reduzir a inflamação e retardar a progressão da doença. Corticosteroides tópicos, inibidores de calcineurina tópicos e esteroides intralesionais são

tipicamente considerados terapia de primeira linha para alopecia frontal fibrosante.¹² Em nosso estudo, 70,5% das pacientes utilizaram tacrolimo 0,1% tópico 2 vezes ao dia e 35,3% proprionato de clobetasol tópico 0,05% tópico 2 vezes ao dia.

Outras opções terapêuticas incluem a hidroxycloquina, ciclosporina, doxiciclina e micofenolato de mofetil.¹⁸ Em nosso estudo, além das opções previamente citadas, o minoxidil 5% tópico foi utilizado em associação a outras medicações com a finalidade de aumentar a densidade capilar, porém, conforme demonstrado em estudos prévios, não parece modificar o curso da doença.¹⁸ Seu uso está justificado pela associação frequente da alopecia frontal fibrosante com alopecia androgenética.

Fertig e Tosti sugeriram que inibidores de 5-alfa redutase associados a hidroxycloquina e tacrolimo teriam resultados positivos no tratamento da alopecia frontal fibrosante, conforme apresentado em alguns pacientes do presente estudo, entretanto ainda são necessários mais ensaios clínicos randomizados e controlados para estabelecimento de sua eficácia.^{18,25}

Tabela 1. Medicamentos utilizados no tratamento das pacientes com alopecia frontal fibrosante atendidas no ambulatório de tricologia

Paciente	Tacrolimo 0,1% duas vezes/dia	Minoxidil 5% tópico	Inibidor de 5-alfa redutase	Doxiciclina 100 mg duas vezes/dia	Hidroxi- cloroquina 200 mg duas vezes/dia	Propionato de clobetasol tópico 0,05%	Prednisona 25-50 mg/dia
1	X		X		X		
2		X				X	
3		X		X		X	
4	X		X	X			
5	X	X	X	X	X		
6	X			X			
7						X	
8	X	X	X		X		
9	X	X	X	X	X		
10					X		
11	X	X					
12	X	X	X		X		
13	X	X	X	X	X	X	
14	X	X	X	X		X	X
15		X	X	X			
16	X				X		
17	X	X	X	X		X	
Total (%)	12 (70,5%)	11 (64,7%)	10 (58,8%)	9 (52,9%)	8 (47%)	6 (35,3%)	1 (5,8%)

CONCLUSÃO

Apresentamos a descrição clínica, tricoscópica e histopatológica de 17 pacientes com diagnóstico de alopecia frontal fibrosante, em sua maioria tratadas com tacrolimo 0,1% e associações.

Embora apresentações clínicas e dermatoscópicas tenham sido descritas ao longo dos anos, a patogênese, histologia e tratamentos eficazes para alopecia frontal fibrosante ainda são debatidos. O reconhecimento precoce da doença permitiria o tratamento adiantado e consequente redução da progressão da doença.

REFERÊNCIAS

1. Bolduc C, Sperling LC, Shapiro J. Primary cicatricial alopecia: lymphocytic primary cicatricial alopecias, including chronic cutaneous lupus erythematosus, lichen planopilaris, frontal fibrosing alopecia, and Graham-Little syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(6):1081-99. PMID: 27846944; <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.09.058>.
2. Kossard S. Postmenopausal frontal fibrosing alopecia. Scarring alopecia in a pattern distribution. *Arch Dermatol*. 1994;130(6):770-4. PMID: 8002649.
3. Tavakolpour S, Mahmoudi H, Abedini R, et al. Frontal fibrosing alopecia: An update on the hypothesis of pathogenesis and treatment. *Int J Womens Dermatol*. 2019;5(2):116-23. PMID: 30997385; <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2018.11.003>.
4. Iorizzo M, Tosti A. Frontal Fibrosing Alopecia: An Update on Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20(3):379-90. PMID: 30659454; <https://doi.org/10.1007/s40257-019-00424-y>.
5. Mirmirani P, Tosti A, Goldberg L, Whiting D, Sotoodian B. Frontal fibrosing alopecia: an emerging epidemic. *Skin Appendage Disord*. 2019;5(2):90-3. PMID: 30815440; <https://doi.org/10.1159/000489793>.
6. Shapiro J, Otberg N. Hair Loss and Restoration. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press, Taylor & Francis Group; 2015.
7. Tan E, Martinka M, Ball N, Shapiro J. Primary cicatricial alopecias: clinicopathology of 112 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(1):25-32. PMID: 14699361; <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2003.04.001>.
8. Sundberg JP, Hordinsky MK, Bergfeld W, et al. Cicatricial Alopecia Research Foundation meeting, May 2016: progress towards the diagnosis, treatment and cure of primary cicatricial alopecias. *Exp Dermatol*. 2018;27(3):302-10. PMID: 29341265; <https://doi.org/10.1111/exd.13495>.
9. Moreno-Ramírez D, Camacho Martínez F. Frontal fibrosing alopecia: a survey in 16 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005;19(6):700-5. PMID: 16268874; <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2005.01291.x>.
10. Samrao A, Chew AL, Price V. Frontal fibrosing alopecia: a clinical review of 36 patients. *Br J Dermatol*. 2010;163(6):1296-300. PMID: 20698851; <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.09965.x>.
11. Tan KT, Messenger AG. Frontal fibrosing alopecia: clinical presentations and prognosis. *Br J Dermatol*. 2009;160(1):75-9. PMID: 18811690; <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08861.x>.
12. Ho A, Shapiro J. Medical therapy for frontal fibrosing alopecia: A review and clinical approach. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(2):568-80. PMID: 30953702; <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.03.079>.
13. Childs JM, Sperling LC. Histopathology of scarring and nonscarring hair loss. *Dermatol Clin*. 2013;31(1):43-56. PMID: 23159175; <https://doi.org/10.1016/j.det.2012.08.001>.
14. Matta M, Kibbi AG, Khattar J, Salman SM, Zaynoun ST. Lichen planopilaris: a clinicopathologic study. *J Am Acad Dermatol*. 1990;22(4):594-8. PMID: 2319020; [https://doi.org/10.1016/0190-9622\(90\)70078-v](https://doi.org/10.1016/0190-9622(90)70078-v).
15. Mehregan DA, Van Hale HM, Muller SA. Lichen planopilaris: clinical and pathologic study of forty-five patients. *J Am Acad Dermatol*. 1992;27(6 Pt 1):935-42. PMID: 1479098; [https://doi.org/10.1016/0190-9622\(92\)70290-v](https://doi.org/10.1016/0190-9622(92)70290-v).
16. Sperling LC, Cowper SE. The histopathology of primary cicatricial alopecia. *Semin Cutan Med Surg*. 2006;25(1):41-50. PMID: 16616302; <https://doi.org/10.1016/j.sder.2006.01.006>.
17. Sperling LC, Solomon AR, Whiting DA. A new look at scarring alopecia. *Arch Dermatol*. 2000;136(2):235-42. PMID: 10677100; <https://doi.org/10.1001/archderm.136.2.235>.
18. Secchin P, Quintella DC, Paula NAO, Andrade LCS, Sodré CT. Clinical-histopathological profile of the frontal fibrosing alopecia: a retrospective study of 16 cases of a university hospital. *An Bras Dermatol*. 2019;94(4):416-21. PMID: 31644613; <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20197797>.
19. Wąskiel-Burnat A, Rakowska A, Kurzeja M, et al. The value of dermoscopy in diagnosing eyebrow loss in patients with alopecia areata and frontal fibrosing alopecia. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(1):213-9. PMID: 30290016; <https://doi.org/10.1111/jdv.15279>.
20. Toledo-Pastrana T, Hernández MJ, Camacho Martínez FM. Perifollicular erythema as trichoscopy sign of progression in frontal fibrosing alopecia. *Int J Trichology*. 2013;5(3):151-3. PMID: 24574696; <https://doi.org/10.4103/0974-7753.125616>.
21. Fernández-Crehuet P, Rodrigues-Barata AR, Vañó-Galván S, et al. Trichoscopic features of frontal fibrosing alopecia: results in 249 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(2):357-9. PMID: 25592346; <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.10.039>.
22. MacDonald A, Clark C, Holmes S. Frontal fibrosing alopecia: A review of 60 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(5):955-61. PMID: 22503342; <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.12.038>.
23. Brenner FM, Oldoni C. Frontal Fibrosing Alopecia: epidemic? *An Bras Dermatol*. 2019;94(4):482. PMID: 31644628; <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20198300>.
24. Holmes S. Frontal fibrosing alopecia. *Skin Therapy Lett*. 2016;21(4):5-7. PMID: 27388531.
25. Fertig R, Tosti A. Frontal fibrosing alopecia treatment options. *Intractable Rare Dis Res*. 2016;5(4):314-5. PMID: 27904832; <https://doi.org/10.5582/irdr.2016.01065>.

Unidade, multiplicidade, fragmentação

Alfredo José Mansur¹

Unidade Clínica de Ambulatório do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP), Brasil

Questões propostas pela unidade em relação à multiplicidade podem permear as mais variadas dimensões da atividade humana, entre elas a atividade médica e dos cuidados à saúde, os quais, frente aos desafios que se renovam continuamente, estimulam os limites do conhecimento humano, tanto do ponto de vista médico-científico como do ponto de vista humanista e ético-filosófico. Assim, não é estranho que a atividade cotidiana traga à baila reflexões em torno do tema.

A consulta ao dicionário revela para o verbete “unidade” grande número de acepções: ser único, indivisível, o número um aritmético, grandeza para termo de comparação, similitude, harmonia, coerência, concordância, homogeneidade, uniformidade, continuidade sem desvio de ação ou conduta, combinação, coordenação, além de várias outras qualificações do termo unidade.¹ A etimologia é latina, particípio passado do verbo *unire*, significando unir, reunir.¹ O dicionário latino, abonado em Sêneca, para *unitas*, - *tatis*, registra a acepção de unidade de sentimentos e de identidade.² O dicionário etimológico remete ao *unus* para uno, único, uma questão, talvez, mais complicada do que o pragmático emprego da unidade como particípio passado do verbo *unire*.³

A consulta a outras fontes indica, como alternativa ao conceito de unidade, o conceito de totalidade ou de multiplicidade, temas examinados nas mais variadas esferas da história e do conhecimento humano, desde pensadores muito antigos até os dos dias atuais.⁴

O antônimo de unidade seria desunidade, pluralidade. Para pluralidade, o mesmo dicionário registra existir em grande quantidade, não ser único, multiplicidade, diversidade.¹

Para efeito desta reflexão, tomamos como paradigma da unidade o sentido da prática médica e dos profissionais de saúde a respeito de pacientes, os quais admitimos cada um como único, uma unidade. Nos tempos modernos mais recentes, a multiplicidade do que é disponível nesses cuidados pode trazer um curioso exercício entre a unidade e a multiplicidade.

Em tempos atuais, há novas multiplicidades, dentre elas: multiplicidade de sistemas informatizados, de registros documentais de observação clínica, de exames complementares, de opiniões, de consultas ao “Dr. Google” e aos grupos de mídias sociais e outras fontes de consulta. Resulta que essa multiplicidade pode dar margem à necessidade de conciliação e harmonização. Informações de natureza diferente podem não ser aparentemente superponíveis, compreensíveis ou harmonizáveis, permitir a hipótese de fragmentação e gerar grande preocupação na consolidação dos dados para interpretação apropriada.

Informática – houve evolução de processos operacionais no sentido de recorrer à informática nos vários setores da atividade humana. A informática presta parte da sua contribuição por meio de sistemas operacionais. É interessante notar que nem sempre os diferentes sistemas operacionais, por várias razões, até mesmo de segurança e confidencialidade,

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

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) — Brasil — CEP 05403-000
Tel. InCor (11) 2661-5237 — Consultório: (11) 3289-7020/3289-6889
E-mail: ajmansur@incor.usp.br

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

Entrada: 30 de novembro de 2020. Última modificação: 7 de dezembro de 2020. Aceite: 7 de dezembro de 2020.

permitam troca de informações entre si, de tal modo que várias operações cotidianas podem tornar-se pouco mais demoradas, complexas e fragmentadas em virtude da multiplicidade de sistemas. É plausível a indagação se essa multiplicidade de sistemas e registros poderia influir na unidade de dados de um paciente, de tal forma a arriscar perda de informação, repetições ou desconexões de outra ordem.

Sistematização – o exame clínico sistematizou no decorrer de longo tempo o método de observação clínica, de tal modo que informações úteis para a terapêutica não sejam perdidas. A sequência orienta os dados coligidos para a unificação diagnóstica, sintética unidade conceitual, visando a terapêutica do paciente. Tal sistematização não é fragmentação, perda da unidade, mas construção de unidade de observação (receptiva), pesquisa ativa (interrogatório sobre outros sintomas, antecedentes e exame físico); a interpretação se exprime no diagnóstico. Em outras palavras, a clínica exercita-se continuamente em prol da unidade do paciente como ser uno integral recebendo cuidados à saúde.

CRFs (case report form) – a informatização dos processos médicos nos *electronic medical records* trouxe a hipótese de que observações recolhidas na atividade administrativa e clínica-laboratorial pudessem ser alçadas imediatamente à qualificação de dado científico, de “variável”. Dificulta-se tal expectativa frente a duas questões: a) o registro de uma observação em variáveis isoladas pode perder a narrativa, perder a sintaxe, perder as conexões, o que significa dizer perder a qualidade clínica; b) o dado da prática, para ser trazido à alçada de dado científico, necessita revisão; não pode ser imediato, pois caso uma observação seja pré-categorizada, não se trata de observação clínica aberta, empírica, mas apenas busca de respostas específicas para perguntas específicas.

Janelas – sistemas informatizados trabalham com telas de computadores, muitas vezes denominadas janelas. Imagine-se: se construirmos para cada paciente uno, individual, um grande número de janelas, pode-se dizer que estamos fragmentando a observação para efeito de registro ou para obedecer ao “sistema”. Em seguida, devemos conciliar todas as janelas numa unidade diagnóstica e terapêutica. Assim, cada observação clínica se transforma em interessante exercício de grande fragmentação e síntese, repetida a cada paciente examinado. É de se indagar sobre a ergonomia intelectual da experiência e, ao invés do caminhar da multiplicidade para a unidade, o risco de tornar o sistema intelectualmente disfuncional. Uma tendência atual veiculada por autoridades em informática esmera-se em reunir na mesma tela a maior possibilidade de registro e interação.

Grupo versus indivíduo – prática científica estabelecida tem nos estudos cientificamente planejados o seu padrão ouro. Em geral os estudos são feitos em diferentes casuísticas.

Inicialmente, as conclusões dizem respeito a essas casuísticas, que são grupos de participantes da pesquisa mais ou menos numerosos.

Por outro lado, na prática clínica lidamos com indivíduos e não necessariamente a observação científica coligida a partir do grupo de pacientes pode ser aplicável à pessoa individual. Para traduzir a observação científica do grupo para a pessoa individual, é necessário o exame clínico, que pode harmonizar a conclusão obtida com método científico para a terapêutica individual. A tradução não é imediata, nem automática. Não é tão simples transformar a observação de múltiplos indivíduos na interpretação de um único e individual diagnóstico e terapêutica. Ensinou-me um erudito professor: as doenças como uma abstração conceitual para interpretação dos sintomas e em geral, mais frequentemente, a unidade nosológica se estabeleceu a partir da observação de múltiplas pessoas; não interpretamos uma pessoa pela doença, nós buscamos o diagnóstico de doenças a partir do exame clínico de pacientes. A doença é um sistema conceitual e o doente, um indivíduo.

Multiplicidade de exames complementares – atualmente, os exames complementares são mais disponíveis para os que podem ter acesso, ainda que existam limitações operacionais de disponibilidade de recursos. O uso apropriado e o equilíbrio entre o excesso de uso ou o uso insuficiente, têm sido objetos de estudos.^{5,6}

Exames complementares trazem informações diferentes, cada um com a sua especificidade, o que significa dizer, abrangência, alcance, ou limitação e temporalidade próprias. Conciliar as diferentes limitações, dizendo de outro modo, as diferentes informações e limitações – um exame informa números, outro informa imagem, anatomia, outro o aspecto funcional – e cada um com uma linguagem própria, quando não um jargão; tais hiatos podem suscitar a percepção de fragmentação e perda de unidade, quando não de antagonismo de informações.

Multiplicidade de opiniões – a multiplicidade de opiniões é parte da prática médica e de cuidados à saúde e fonte de enriquecimento em serviços de saúde de modo geral, por meio de trabalho interdisciplinar. Nessa multiplicidade, é importante que não se dissipe a necessidade de coordenação de diferentes opiniões profissionais (e até mesmo sociais), para alcançar no sentido terapêutico a melhor orientação. Já houve situações em que, segundo uma escola, uma determinada condição mereceria tratamento clínico e, segundo outra escola, mereceria tratamento cirúrgico. Pesquisas publicadas em segunda opinião por iniciativa dos pacientes, registraram mudança de orientação de tratamento entre 10% e 62% dos casos consultados.⁷ Portanto, a questão da multiplicidade das opiniões pode

não ser trivial. Em outro estudo, a frequência de se procurar segunda opinião em casos oncológicos variou de 1% a 88%, e foram associados a nível educacional elevado, necessidade de confirmar informação, falta de confiança em diagnóstico recebido, insatisfação com a comunicação e demanda por informação mais personalizada; nesse estudo, a discrepância diagnóstica variou entre 2% e 51%.⁸ Seria compreensível um sentimento de fragmentação nessas situações.

Multiplicidade de “especialistas” – enveredamos para uma cultura na qual hipertrofiamos o conceito de especialistas, mesmo dentro de especialidades, de tal forma que no treinamento após a graduação, pode-se gerar a cultura de especialistas de especialidades dentro da especialização. Um conceito novo a respeito seria o uso excessivo de serviços médicos no mundo – tal risco poderia ser mais impactante no caso de intervenções invasivas de alta tecnologia; para o Brasil, foi citada a frequência de angiografia coronária com indicação definida como inapropriada (20%).^{9,10}

Multiplicidade de consultas ao “Dr. Google” ou mídias sociais – a expressão tem sido reiterada por pacientes – “consultei o Dr. Google” ou as mídias sociais.^{11,12} Atualmente essas

consultas são corriqueiras, cotidianas e foram estudadas.¹¹ Entre as suas consequências, pode esclarecer, dar origem a respostas e novas perguntas etc. Mas pode também gerar preocupações infundadas, tal a multiplicidade de opções que pode aparecer. Em uma situação descrita, uma biópsia de gânglio em uma criança teria sido sugerida a partir de grupos de mídias sociais entre médicos e a recomendação foi atribuída à ansiedade dos pais.¹²

Sistemas de saúde – se os sistemas de saúde são desconectados, podem dar a impressão de se tratar de múltiplos sistemas de saúde e pode-se setorizar o paciente para ter a atenção de um fragmento (órgão, sistema, doença) em cada lugar, ou de cada doença em um lugar diferente, ou cada doença em um sistema diferente. Nessa multiplicidade, para cada etapa ou instância do sistema, haveria uma individualidade para cada paciente naquele sistema. Em outro sistema, outra individualidade para o mesmo sistema. A integração entre os sistemas teria entre seus pré-requisitos a funcionalidade dos sistemas de saúde.^{13,14}

Finalizando essas reflexões, não é demais lembrar que o conhecimento e a experiência dos demais colegas pode enriquecer, ampliar e aprofundar os comentários acima apresentados.

REFERÊNCIAS

- Houaiss A, Villar MS. Dicionário Houaiss da Língua Portuguesa. Rio de Janeiro: Objetiva; 2001.
- Faria E. Dicionário Escolar Latino-português: revisão de Ruth Junqueira de Faria. 5. Ed. Rio de Janeiro: FENAME; 1975.
- Corominas J. Breve dicionário etimológico de la lengua castellana. Madrid: Gredos; 1997.
- Hirschberger J. Historia de la filosofía. Barcelona: Herder; 1994.
- O’Sullivan JW, Albasri A, Nicholson BD, et al. Overtesting and undertesting in primary care: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2018;8(2):e018557. PMID: 29440142; <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018557>.
- Størdal K, Wyder C, Trobisch A, Grossman Z, Hadjipanayis A. Overtesting and overtreatment – statement from the European Academy of Paediatrics (EAP). *Eur J Pediatr*. 2019;178(12):1923-7. PMID: 31506723; <http://doi.org/10.1007/s00431-019-03461-1>.
- Payne VL, Singh H, Meyer AN, et al. Patient-initiated second opinions: systematic review of characteristics and impact on diagnosis, treatment, and satisfaction. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(5):687-96. PMID: 24797646; <http://doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.02.015>.
- Hillen MA, Medendorp NM, Daams JG, Smets EMA. Patient-Driven Second Opinions in Oncology: A Systematic Review. *Oncologist*. 2017;22(10):1197-211. PMID: 28606972; <http://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0429>.
- Brownlee S, Chalkidou K, Doust J, et al. Evidence for overuse of medical services around the world. *Lancet*. 2017;390(10090):156-68. PMID: 28077234; [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32585-5](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32585-5).
- Elshaug AG, Rosenthal MB, Lavis JN, et al. Levers for addressing medical underuse and overuse: achieving high-value health care. *Lancet*. 2017;390(10090):191-202. PMID: 28077228; [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32586-7](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32586-7).
- Asch JM, Asch DA, Klinger EV, et al. Google search histories of patients presenting to an emergency department: an observational study. *BMJ Open*. 2019;9(2):e024791. PMID: 30787088; <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-024791>.
- Caruso Brown AE, Arthur JD, Mutrie LH, Lantos JD. Seeking a Second Opinion on Social Media. *Pediatrics*. 2019;144(5):e20190817. PMID: 31597691; <http://doi.org/10.1542/peds.2019-0817>.
- Topp SM, Abimbola S, Joshi R, Negin J. How to assess and prepare health systems in low- and middle-income countries for integration of services – a systematic review. *Health Policy Plan*. 2018;33(2):298-312. PMID: 29272396; <http://doi.org/10.1093/heapol/czx169>.
- Carvalho MS, Coeli CM, Chor D, et al. The Challenge of Cardiovascular Diseases and Diabetes to Public Health: A Study Based on Qualitative Systemic Approach. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132216. PMID: 26171854; <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0132216>.

Bloqueio atrioventricular de grau avançado na avaliação pré-operatória

*Alfredo José da Fonseca¹, Acácio Fernandes Cardoso¹,
Carlos Alberto Rodrigues de Oliveira¹, Antonio Américo Friedmann^{II}*

Serviço de Eletrocardiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP), Brasil

O paciente de 84 anos, hígido, compareceu ao ambulatório de Clínica Médica para avaliação pré-operatória de cirurgia de catarata. Vivia só e executava todas as tarefas domésticas, mas a redução da visão o impedia de ler as receitas médicas e fazia uma confusão enorme com os medicamentos. Por este motivo parou de tomar remédios. Sabia que tinha hipertensão arterial, diabetes e colesterol elevado, porém, estava assintomático e negava sintomas prévios de insuficiência cardíaca, tonturas e síncope. Apresentava bom estado geral, pressão arterial 200 mmHg x 80 mmHg, frequência cardíaca (FC) de 40 bpm, ausculta cardíaca sem sopros, pulmões normais, abdome sem visceromegalias e membros sem edemas. A glicemia estava 290 mg/dl. O eletrocardiograma (ECG) apresentava bradicardia e bloqueio atrioventricular (BAV) do 3º grau com marcapasso ventricular variável (**Figura 1**). O segundo traçado (**Figura 2**), realizado a seguir, mostrou ritmo sinusal com bloqueio atrioventricular (BAV) do 2º grau tipo II e bloqueio do ramo direito (BRD) associado ao bloqueio

divisional anterossuperior esquerdo (BDAS). Por este motivo, o ritmo do paciente foi considerado sinusal com BAV de grau avançado, com períodos de BAV total (BAVT).

Como o paciente estava assintomático, o clínico não cogitou implante de marcapasso cardíaco artificial em primeira instância, principalmente considerando o pequeno porte da cirurgia oftalmológica (facectomia) e a anestesia (local com sedação). A hipertensão arterial e a hiperglicemia poderiam ser corrigidas com o retorno da medicação. Entretanto, as comorbidades apontavam para o escore ASA III da avaliação de risco perioperatório da American Society of Anesthesiologists (enfermidade sistêmica grave, mortalidade de 1,8% a 4%). Todavia, a correção cirúrgica da catarata lhe pareceu primordial.

Destarte, discutiu com os colegas da equipe e resolveram internar o paciente para compensação adequada, implante de marcapasso cardíaco definitivo e efetivação da cirurgia oftalmológica.

¹Médicos assistentes do Serviço de Eletrocardiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo (SP), Brasil.

^{II}Professor livre-docente pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo (SP), Brasil.

Editor responsável por esta seção:

Antonio Américo Friedmann. Professor livre-docente pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, Brasil.

Endereço para correspondência:

Hospital das Clínicas da FMUSP

Prédio dos Ambulatórios – Serviço de Eletrocardiologia

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 155 — São Paulo (SP) — CEP 05403-000

Tel. (11) 2661-7146 — E-mail: aafriedmann@gmail.com

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

Entrada: 15 de dezembro de 2020. Última modificação: 23 de fevereiro de 2021. Aceite: 24 de fevereiro de 2021.

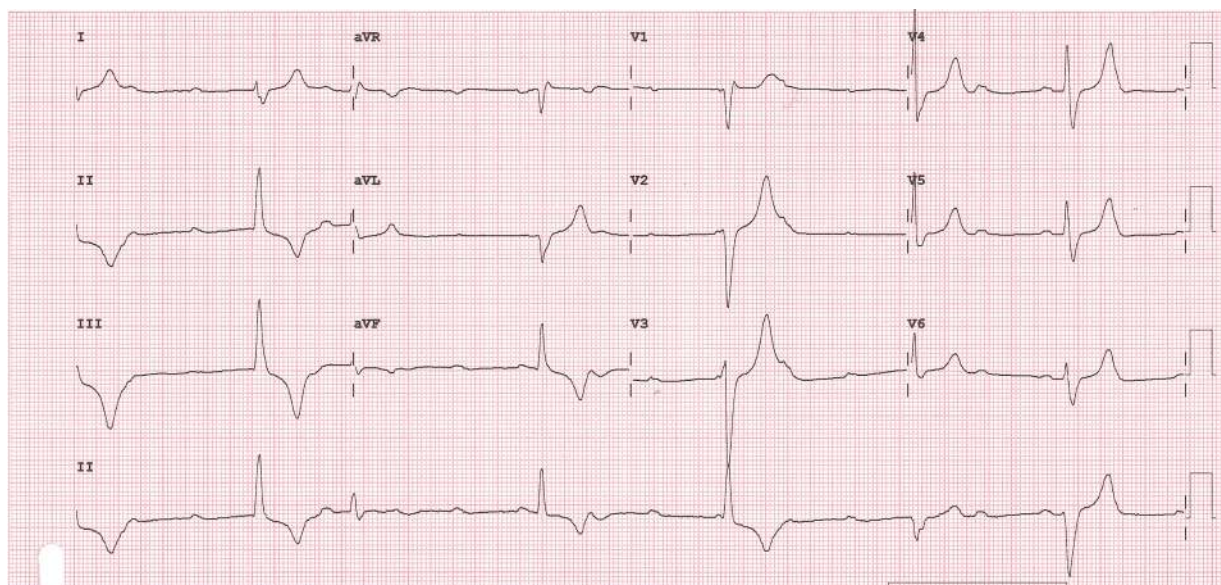


Figura 1. Bradicardia com frequência cardíaca 44 bpm. Há muitas ondas P não conduzidas compatíveis com bloqueio atrioventricular total. Os cinco primeiros QRS são idioventriculares de focos varáveis. O último QRS é precedido de onda P com intervalo PR normal. Cogita-se, portanto, de bloqueio atrioventricular do 2º grau, de grau avançado.

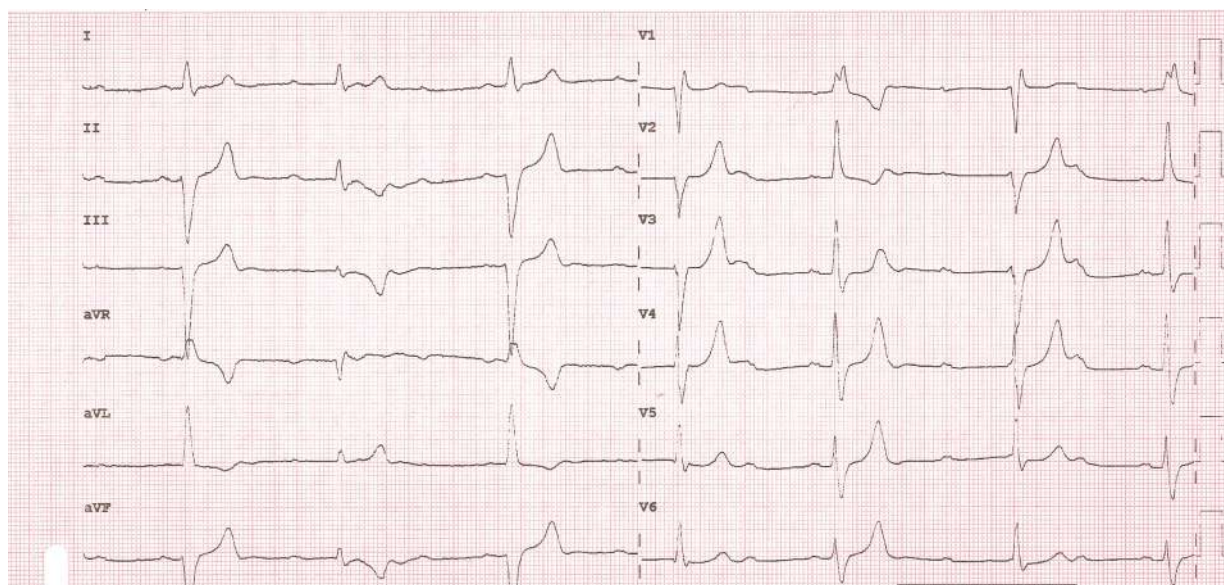


Figura 2. Ritmo sinusal com bloqueio atrioventricular de 2º grau tipo II. Alguns complexos QRS (1º, 3º, 5º e 7º) são conduzidos. Apresentam PR de aproximadamente 200 ms e o QRS alargado tem morfologia de bloqueio do ramo direito + bloqueio divisional anterossuperior esquerdo. Entre eles verificam-se escapes ventriculares.

DISCUSSÃO

O BAV de 2º grau tipo II caracteriza-se por falhas na condução do estímulo dos átrios para os ventrículos, mas nos batimentos com condução atrioventricular o intervalo PR é constante, e a duração pode ser normal. O BAV do tipo II pode ser 2:1 ou 3:1, quando a cada dois ou três estímulos atriais, respectivamente, ocorre falha de despolarização dos ventrículos. As falhas podem ser constantes (por exemplo, BAV 2:1 constante) ou intermitentes (falha ocasional). Estas podem ensejar escapes junctuais ou ventriculares, tornando o traçado complexo, como nos exemplos apresentados. Como o BAV tipo II é ocasionado por lesões nos ramos dos feixes de His, é comum o encontro de bloqueio de ramo. Neste caso, o bloqueio era bilateral (BRD e BDAS). Como o BAV de 2º grau tipo II quase sempre decorre de lesão orgânica do feixe de His ou de seus ramos (pós-nodal ou hisiano), o prognóstico é grave, a bradicardia é acentuada, em geral acompanhada de sintomas, e pode evoluir para BAVT.

O BAV de grau avançado é intermediário entre os BAVs de 2º e 3º graus. No mesmo traçado encontram-se períodos de BAV de 2º grau tipo II e períodos de BAVT.¹

A indicação para implante de marcapasso no BAV de 2º grau leva em conta a presença de sintomas de baixo débito cardíaco (insuficiência cardíaca) ou de baixo fluxo cerebral (síncope ou pré-síncope). Diretrizes consideram indicação

classe I pacientes com sintomas de baixo fluxo cerebral ou insuficiência cardíaca consequentes à bradicardia, mas também assintomáticos com BAV de 2º grau infra-hissiano (QRS alargado) de causa não reversível.^{2,3}

Apesar de a cirurgia oftalmológica ser considerada de baixo risco, o ritmo não sinusal, as comorbidades e a idade classificam o paciente, em diferentes algoritmos (ASA, Goldman, Detsky, American College of Cardiology, Lee, Eagle e Vanzetto),⁴ como alto risco perioperatório.

No caso apresentado, o paciente com BAV de 2º grau era assintomático. Entretanto, a presença de bloqueio de ramo indicativa de bloqueio pós-nodal ou hisiano e a intermitência de BAVT indicando BAV de grau avançado foram fundamentais para a indicação de implante de marcapasso cardíaco artificial definitivo.

Após a correção do distúrbio do ritmo cardíaco, da compensação adequada do diabetes e da hipertensão arterial, o paciente estaria apto para se submeter à cirurgia de catarata.

CONCLUSÃO

O ECG é exame fundamental para avaliação do risco perioperatório em cirurgias não cardíacas. O eventual encontro de BAV de 2º grau em paciente assintomático suscita dúvidas, porém cada caso deve ser analisado individualmente.

REFERÊNCIAS

1. Friedmann AA. Bradiarritmias. In: Friedmann AA, editor. Eletrocardiograma em 7 aulas: temas avançados e outros métodos. 2ª ed. São Paulo: Editora Manole; 2016. p. 79-92.
2. Lorga AM, de Paola AAV, Sosa EA, et al. Diretrizes para implante de marca-passo cardíaco definitivo (1988). Comissão do grupo de estudos de arritmias e eletrofisiologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia Arq Bras Cardiol. 1988;50(3):209-12. Disponível em: https://sobrac.org/home/wp-content/uploads/2013/01/diretrizes_mp_1988.pdf. Acessado em 2020 (16 dez).
3. Martinelli Filho M, Zimerman LI, Lorga AM, Vasconcelos JTM, Rassi A Jr. Diretrizes Brasileiras de Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis (DCEI) [Guidelines for Implantable Electronic Cardiac Devices of the Brazilian Society of Cardiology]. Arq Bras Cardiol. 2007;89(6):e210-38. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/abc/v89n6/16.pdf>. Acessado em 2020 (16 dez).
4. Loureiro BM, Feitosa-Filho GS. Escores de risco perioperatório para cirurgias não cardíacas: descrições e comparações. Rev Soc Bras Clin Med. 2014;12(4):314-20. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2014/v12n4/a4412.pdf>. Acessado em 2020 (16 dez).

Intervenção com ivermectina para COVID-19 (SARS-CoV-2): sinopse baseada em evidências

Osmar Clayton Person^I, Maria Eduarda dos Santos Puga^{II},
José Luiz Gomes do Amaral^{III}, Álvaro Nagib Atallah^{IV}

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil

RESUMO

Contexto: A COVID-19 é uma doença viral que surgiu recentemente e associada à síndrome da angústia respiratória severa (SARS). Seu potencial de gravidade e impacto na saúde da população e economia global é objeto primordial na busca por uma terapêutica eficaz e a ivermectina tem sido recomendada para prevenção e tratamento da COVID-19. **Objetivo:** Avaliar as evidências na literatura relativas ao uso de ivermectina para prevenção e tratamento de casos de COVID-19. **Desenho de estudo:** Trata-se de uma sinopse de evidências. **Métodos:** Procedeu-se a busca nas bases eletrônicas de dados PubMed (1966-2021), EMBASE (1974-2021) e Clinical Trials (2021) e em dois megabuscadores de evidências: Turning Research Into Practice (TRIP) database (2021) e Epistemonikos (2021). Não houve restrição geográfica e de idioma, sendo utilizados descritores e termos do DeCS (Descritores em Ciências da Saúde). O método de síntese envolveu a combinação de estudos semelhantes em uma revisão narrativa. **Resultados:** Foram identificadas 527 citações e 5 estudos foram incluídos. Há poucos ensaios clínicos concluídos e todos apresentam amostragem pequena. **Discussão:** A maioria dos estudos disponíveis na literatura respalda-se em respostas terapêuticas *in vitro* e a recomendação para uso em humanos tem-se baseado nos achados desses estudos. A questão não pode ser respondida com os estudos atuais, sendo recomendada a realização de ensaios clínicos de qualidade. **Conclusões:** Não há suporte atualmente na literatura para uso da ivermectina na prevenção ou tratamento COVID-19.

PALAVRAS-CHAVE: Infecções por coronavírus, pneumonia, ivermectina, infecções por coronavírus, prática clínica baseada em evidências

INTRODUÇÃO

Os coronavírus constituem parte de um amplo grupo de vírus conhecidos desde a década de 1960 e que contém ácido ribonucleico (RNA) em seu genoma.^{1,2}

Ao final de 2019, foram descritos alguns casos de pneumonia de etiologia desconhecida na China.³

No início de 2020, descobriu-se tratar-se de um coronavírus, até então não descrito, do gênero betacoronavírus. Foi denominado oficialmente coronavírus 2 da síndrome respiratória

^IDoutor em Saúde Baseada em Evidências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil. Professor titular de Otorrinolaringologia da Universidade Santo Amaro (UNISA), São Paulo (SP), Brasil.

^{II}Doutora em Saúde Baseada em Evidências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil. Bibliotecária, Programa de Medicina Baseada em Evidências, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, Brasil. Diretora, Coordenadoria da Rede de Bibliotecas UNIFESP (CRBU), São Paulo (SP), Brasil. Especialista em Informação, Cochrane Brazil, São Paulo (SP), Brasil.

^{III}Professor titular da Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva, Departamento de Cirurgia, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil.

^{IV}Professor titular e chefe da Disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil. Diretor do Cochrane Brazil, São Paulo (SP), Brasil.

Editor responsável por esta seção:

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

Endereço para correspondência:

Maria Eduarda dos Santos Puga

Av. Afonso Pena, 80 — apto. 21

Tel. (13) 974132658 — E-mail: mespuga@yahoo.com.br

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

Entrada: 23 de fevereiro de 2021. Última modificação: 25 de fevereiro de 2021. Aceite: 26 de fevereiro de 2021.

aguda severa (SARS-CoV-2) e a doença causada por ele foi designada como COVID-19.²

A partir da Ásia, rapidamente a COVID-19 alastrou-se pela Europa e pelos Estados Unidos e, posteriormente, pela América do Sul e pela África, caracterizando uma pandemia, conforme decretou a Organização Mundial da Saúde (OMS) no início de 2020. Os prejuízos à saúde e à economia global foram e continuam evidentes.³

A COVID-19 pode causar quadro grave de pneumonia aguda e acometer outros órgãos como o cérebro e o rim, mas os mecanismos fisiopatológicos relacionados à infecção potencial em humanos ainda não são completamente conhecidos.^{3,4}

Sabe-se que os pacientes com COVID-19 frequentemente apresentam febre, que pode variar de baixa a moderada (81%-98% dos casos) e tosse seca (48%-59% dos casos).⁵ A invasão das células epiteliais alveolares relaciona-se a processo inflamatório, que se relaciona a dispneia em cerca de 30% dos casos. As sensações de aperto no peito e de fadiga podem vir acompanhadas ou não de mialgia.³

A busca por tratamento eficaz passou a centralizar as ações dos pesquisadores desde o surgimento da doença. Moléculas inibidoras da replicação viral, inibidores de proteases e proteínas, inibidores da endocitose, anticorpos neutralizantes, dentre muitos outros meios, têm sido considerados e largamente estudados nesse momento.⁶

Estratégias de prevenção e tratamento têm sido preconizadas desde o surgimento da COVID-19. Dentre aquelas não farmacológicas, relacionadas sobretudo à prevenção da transmissão viral, estão o isolamento social, a quarentena em casa, a lavagem de mãos e o uso de máscaras. Essas ações são enfaticamente recomendadas pelos órgãos sanitários.⁷

Dentre as estratégias farmacológicas, a ivermectina, um agente antiparasitário, tem sido amplamente recomendada por alguns profissionais de saúde para prevenção e tratamento da COVID-19.⁸

A ivermectina é utilizada há muitos anos para o tratamento de várias infestações em mamíferos. Trata-se de uma droga descrita no final da década de 1970 e aprovada para uso em animais em 1981. Apresenta alta solubilidade lipídica, agindo contra nematódeos, artrópodes, flavivírus, micobactérias e, também, contra células malignas, embora os mecanismos de ação contra parasitas e vírus ainda não sejam plenamente conhecidos, incluindo eventuais ações tóxicas para as células.⁸

Em estudo *in vitro*, constatou-se que a exposição do coronavírus causador da COVID-19 à ivermectina gerou destruição de quase todas as partículas virais após 48 horas. A droga, segundo os autores do estudo, poderia inibir a transmissão das proteínas virais para o interior das células.⁸

A ivermectina *in vitro* consegue inibir as proteínas importinas (IMP), o que compromete a replicação viral. Além dessa ação *in vitro* e, também, em animais de experimentação, a droga inibe a produção de interleucinas, reduzindo a atividade inflamatória em nível sistêmico e principalmente no tecido pulmonar.⁹

O problema da COVID-19 é grave e é objeto que ultrapassa o limite da saúde e afeta a sociedade e a economia global. O esforço conjunto das nações pela efetividade de ações resolutivas evidentemente suscita discussões e pesquisas para o desenvolvimento de vacinas, que tem cunho na prevenção. Entretanto, ações efetivas para o tratamento dos acometidos, sobretudo em casos graves, é essencial para a resolução do problema. Considerando a gravidade da condição e a falta de opções terapêuticas, torna-se razoável o uso compassivo e muito cuidadoso de drogas em casos a serem decididos pelo médico, com a devida documentação e consentimento informado. Nesse âmbito, tratamentos têm sido descritos para a COVID-19, dentre os quais a terapia com ivermectina, cuja lacuna de efetividade prevalece no momento. No contexto, a busca da evidência nos motivou a mapear na literatura a realidade atual que cerca o uso desta droga na prevenção e tratamento da COVID-19.

OBJETIVOS

Avaliar as evidências de eficácia e segurança da ivermectina para prevenção e tratamento de casos de COVID-19 (SARS-CoV-2) em humanos.

MÉTODOS

Trata-se de uma sinopse de evidências. Procedeu-se a busca nas seguintes bases eletrônicas de dados: MEDLINE via PubMed (1966-2021) – www.pubmed.gov, EMBASE (1974-2020), LILACS via Portal Regional BVS, Clinical Trials (2021) e também em dois metabuscadores de evidências: Turning Research Into Practice (TRIP) database (2021) e Epistemonikos (2021). Não houve limitação de data ou restrição geográfica para a pesquisa. A data da última pesquisa foi em 25 de janeiro de 2021.

O vocabulário oficial identificado foi extraído do DeCS – Descritor em Ciências da Saúde – <http://decs.bvs.br/> e no MeSH – Medical Subject Headings – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh> e os termos correspondentes para o Emtree. Foram utilizados os descritores e termos: “COVID-19”[Mesh] OR (SARS-CoV2) OR “Ivermectin” OR “Ivermectina”. A metodologia adotada para o desenvolvimento da estratégia de busca seguiu o *Handbook* da Cochrane, bem como a padronização para estratégias de alta sensibilidade.¹⁰

A estratégia de busca utilizada para a pesquisa nos bancos eletrônicos de dados é apresentada no **Quadro 1**.

Quadro 1. Estratégia de busca nas bases de dados eletrônicas

Search Strategy in 25/01/2021
PUBMED #1 "COVID-19" [Supplementary Concept OR (COVID 19) OR (COVID-19) OR (2019-nCoV) OR (nCoV) OR (Covid19) OR (SARS-CoV) OR (SARSCov2 or ncov*) OR (SARSCov2) OR (2019 coronavirus*) OR (2019 corona virus*) OR (Coronavirus (COVID-19)) OR (2019 novel coronavirus disease) OR (COVID-19 pandemic) OR (COVID-19 virus infection) OR (coronavirus disease-19) OR (2019 novel coronavirus infection) OR (2019-nCoV infection) OR (coronavirus disease 2019) OR (2019-nCoV disease) OR (COVID-19 virus disease) #2 "Ivermectin"[Mesh] OR Ivermectin OR Ivermectina OR Stromectol OR Mectizan OR (MK-933) OR (MK 933) OR (MK933) OR Eqvalan OR Ivomec #3 ((randomized controlled trial [pt]) OR (controlled clinical trial [pt]) OR (randomized [tiab]) OR (placebo [tiab]) OR (drug therapy [sh]) OR (randomly [tiab]) OR (trial [tiab]) OR (groups [tiab])) AND (humans [mh]) #3 (randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trials [mh] OR random allocation [mh] OR double-blind method [mh] OR single-blind method [mh] OR clinical trial [pt] OR clinical trials [mh] OR ("clinical trial" [tw]) OR ((singl* [tw] OR doubl* [tw] OR trebl* [tw] OR tripl* [tw]) AND (mask* [tw] OR blind* [tw])) OR (placebos [mh] OR placebo* [tw] OR random* [tw] OR research design [mh:noexp] OR comparative study [mh] OR evaluation studies [mh] OR follow-up studies [mh] OR prospective studies [mh] OR control* [tw] OR prospectiv* [tw] OR volunteer* [tw]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh]) #4 #1AND #2 AND #3
COCHRANE #1 (COVID 19) OR (COVID-19) OR (2019 nCoV) OR (nCoV) OR (Covid19) OR (SARS CoV) OR (SARSCov2 or ncov*) OR (SARSCov2) OR (2019 coronavirus*) OR (2019 corona virus*) OR (Coronavirus (COVID 19)) OR (2019 novel coronavirus disease) OR (COVID 19 pandemic) OR (COVID 19 virus infection) OR (coronavirus disease 19) OR (2019 novel coronavirus infection) OR (2019 nCoV infection) OR (coronavirus disease 2019) OR (2019 nCoV disease) OR (COVID 19 virus disease) #2 Ivermectin OR Ivermectina OR Stromectol OR Mectizan OR (MK-933) OR (MK 933) OR (MK933) OR Eqvalan OR Ivomec #3 #1AND #2
EMBASE #1 'covid 19'/exp OR (COVID 19) OR (COVID-19) OR (2019-nCoV) OR (nCoV) OR (Covid19) OR (SARS-CoV) OR (SARSCov2 or ncov*) OR (SARSCov2) OR (2019 coronavirus*) OR (2019 corona virus*) OR (Coronavirus (COVID-19)) OR (2019 novel coronavirus disease) OR (COVID-19 pandemic) OR (COVID-19 virus infection) OR (coronavirus disease-19) OR (2019 novel coronavirus infection) OR (2019-nCoV infection) OR (coronavirus disease 2019) OR (2019-nCoV disease) OR (COVID-19 virus disease) #2 'ivermectin'/exp OR (22, 23 dihydroavermectin b1) OR (5 o demethyl 22, 23 dihydroavermectin a1a plus 5 o demethyl 25 de (1 methylpropyl) 22, 23 dihydro 25 (1 methylethyl) avermectin a1a) OR (avermectin b1, 22, 23 dihydro) OR cardomec OR diapec OR efacti OR epimek OR eqvalan OR eqvalen OR ivermectina OR ivermectol OR ivexterm OR ivomec OR mectizan OR (mk 933) OR (mk933) OR oramec OR (quanox gotas) OR revectina OR secure OR sklice OR soolantra OR stromectol #3 ((cochrane review)/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) #4 #1AND #2 AND #3
PORTAL REGIONAL BVS #1 MH:"Infecções por Coronavirus" OR (Infecções por Coronavirus) OR (Infecciones por Coronavirus) OR (Coronavirus Infections) OR (COVID-19) OR (COVID 19) OR (Doença pelo Novo Coronavírus (2019-nCoV)) OR (Doença por Coronavírus 2019-nCoV) OR (Doença por Novo Coronavírus (2019-nCoV)) OR (Epidemia de Pneumonia por Coronavírus de Wuhan) OR (Epidemia de Pneumonia por Coronavírus de Wuhan) OR (Epidemia de Pneumonia por Coronavírus de Wuhan de 2019-2020) OR (Epidemia de Pneumonia por Coronavírus em Wuhan) OR (Epidemia de Pneumonia por Coronavírus em Wuhan de 2019-2020) OR (Epidemia de Pneumonia por Novo Coronavírus de 2019-2020) OR (Epidemia pelo Coronavírus de Wuhan) OR (Epidemia pelo Coronavírus em Wuhan) OR (Epidemia pelo Novo Coronavírus (2019-nCoV)) OR (Epidemia pelo Novo Coronavírus 2019) OR (Epidemia por 2019-nCoV) OR (Epidemia por Coronavírus de Wuhan) OR (Epidemia por Coronavírus em Wuhan) OR (Epidemia por Novo Coronavírus (2019-nCoV)) OR (Epidemia por Novo Coronavírus 2019) OR (Febre de Pneumonia por Coronavírus de Wuhan) OR (Infecção pelo Coronavírus 2019-nCoV) OR (Infecção pelo Coronavírus de Wuhan) OR (Infecção por Coronavírus 2019-nCoV) OR (Infecção por Coronavírus 2019-nCoV) OR (Infecção por Coronavírus de Wuhan) OR (Infecções por Coronavírus) OR (Pneumonia do Mercado de Frutos do Mar de Wuhan) OR (Pneumonia no Mercado de Frutos do Mar de Wuhan) OR (Pneumonia por Coronavírus de Wuhan) OR (Pneumonia por Novo Coronavírus de 2019-2020) OR (Surto de Coronavírus de Wuhan) OR (Surto de Pneumonia da China 2019-2020) OR (Surto de Pneumonia na China 2019-2020) OR (Surto pelo Coronavírus 2019-nCoV) OR (Surto pelo Coronavírus de Wuhan) OR (Surto pelo Coronavírus de Wuhan de 2019-2020) OR (Surto pelo Novo Coronavírus (2019-nCoV)) OR (Surto pelo Novo Coronavírus 2019) OR (Surto por 2019-nCoV) OR (Surto por Coronavírus 2019-nCoV) OR (Surto por Coronavírus de Wuhan) OR (Surto por Coronavírus de Wuhan de 2019-2020) OR (Surto por Novo Coronavírus (2019-nCoV)) OR (Surto por Novo Coronavírus 2019) OR (Síndrome Respiratória do Oriente Médio) OR (Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS)) OR (Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV)) OR (Síndrome Respiratória do Oriente Médio por Coronavírus) OR MH:C01.925.782.600.550.200\$ #2 MH:Ivermectin OR Ivermectin OR Ivermectina OR Ivermectine OR MH: D02.540.576.500.997\$ #3 #1 AND #2

Continua...

Quadro 1. Continuação.

Search Strategy in 25/01/2021
METABUSCADORES EPSTMONIKOS ((Covid-19) OR (Covid 19)) AND (IVERMECTIN OR IVERMECTINA) TRIPDATABASE ((Covid-19) OR (Covid 19)) AND (IVERMECTIN OR IVERMECTINA)

O planejamento envolveu a seleção dos estudos com o maior nível de evidência, sendo priorizadas, na ordem, as revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados (ECR) e não randomizados, os ensaios clínicos (randomizados ou não), os estudos coorte, os estudos caso-controle, os estudos de séries de casos e consensos de especialistas, seguindo a parametrização da pirâmide de nível de evidência.

O método de síntese envolveu a combinação de estudos semelhantes em uma revisão narrativa. Os resultados de estudos individuais foram resumidos na **Tabela 1**. Foram considerados os estudos publicados na íntegra.

Os critérios de nivelamento das evidências foram adaptados do Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence¹¹ e apresentados na **Tabela 2**.

RESULTADOS

A estratégia de busca recuperou em janeiro de 2021 um total de 527 citações, sendo 124 na PubMed, 6 na EMBASE, 10 na Clinical Trials, 228 na TRIPDATABASE e 159 na Epstemonikos.

A leitura dos títulos e dos resumos dos artigos mostrou que 463 eram relacionados à COVID-19, sendo 117 na PubMed, 6 na EMBASE, 10 na Clinical Trials, 197 na TRIPDATABASE e 133 na Epstemonikos.

Após eliminação das citações duplicadas (n = 188), restaram 275 estudos únicos. Após leitura dos títulos e resumos destes estudos, 258 foram excluídos por não preencherem os critérios de seleção e 17 foram selecionados para leitura na íntegra, 5 deles atenderam os critérios de inclusão e foram incluídos na revisão.

Os estudos incluídos na revisão envolveram três ensaios clínicos e duas coortes retrospectivas. As características desses estudos são apresentadas na **Tabela 2**.¹²⁻¹⁶

DISCUSSÃO

O surgimento da COVID-19 indiscutivelmente repercutiu na sociedade, na economia global e na saúde das pessoas. O

medo e a necessidade mesclada de angústia promoveram uma guerra desesperada na busca por um tratamento eficaz contra o novo coronavírus.

Desde o final de 2019, quando do surgimento do vírus, as evidências embasadas na prática clínica já promoveram alicerces importantes relacionados às manifestações clínicas. Os estudos iniciais, em ritmo nunca visto antes, permitiram o desenvolvimento de vacinas em menos de um ano. Entretanto, a necessidade de prevenção caminha ao lado da necessidade de tratamento dos acometidos e terapias, medicamentosas ou não, que começaram a surgir e a serem descritas como potencialmente eficazes na literatura recente.

Muitos tratamentos passaram a ser considerados. O uso de ivermectina, seja para prevenção ou tratamento da COVID-19, tem alicerces em estudos *in vitro* e em estudos de experimentação animal. Estes estudos mostraram atividade inibitória na replicação do coronavírus, havendo também atividade anti-inflamatória descrita.

Entretanto, é necessário esclarecer que a resposta *in vitro* nem sempre se reproduz *in vivo* e em seres humanos e que a base terapêutica deve envolver a capacidade do tratamento em trazer mais benefícios que malefícios. Muitas vezes a resposta encontrada *in vitro* ou em animais de experimentação é completamente diferente em seres humanos, por limitações da droga ou mesmo do organismo em suportar com segurança doses elevadas para estabelecer níveis terapêuticos eficazes.

Schmith e cols.¹⁷ (2020) avaliaram que a concentração necessária para inibir a atividade do coronavírus causador da COVID-19 *in vitro* é 35 vezes maior do que a concentração plasmática obtida ao ingerir a dose oral recomendada em humanos (200 microgramas).

Evidentemente, na vigência de mortalidade crescente e diante da pandemia, tornou-se necessária uma maior rapidez em instituir terapêutica e essa, inevitavelmente, esbarrou em pontos cruciais que vão de encontro ao estabelecimento da efetividade e segurança: primeiramente, o “tempo”. O melhor desenho de estudo para firmar eficácia e segurança relativas à prevenção e tratamento é o ensaio clínico randomizado, que demanda tempo. Então, sem ensaios clínicos randomizados

Tabela 1. Estudos incluídos na revisão

Autor	País/ano	Desenho/escopo	Objetivo/ocorrência/intervenção	Resultados/eventos/conclusão
Rajter e cols. ¹²	Estados Unidos/2021	Coorte retrospectiva	Objetivo: verificar se a ivermectina é benéfica a pacientes hospitalizados com COVID-19. Intervenção: diagnóstico de COVID-19 por PCR n = 280. - Grupo estudo (n = 173) com ivermectina (200 mcg/kg/dia), hidroxiclороquina e azitromicina por cinco dias. Grupo controle (n = 107) tratado com hidroxiclороquina e azitromicina. Desfechos de análise: mortalidade geral, mortalidade em pacientes com acometimento severo e potencial de extubação.	Eventos adversos: não reportado Resultados: - Taxa de mortalidade menor no grupo tratado com ivermectina: 15,0% versus 25,2%; OR = 0,52; 95% IC; 0,29-0,96; P = 0,03. - Taxa de mortalidade menor em pacientes com doença pulmonar severa: 38,8% versus 80,7%; OR = 0,15; 95% IC; 0,05-0,47; P = 0,001. - Taxa de extubação: não foram encontradas diferenças entre os grupos: 36,1% versus 15,4%; OR = 3,11; 95% IC; 0,88-11,00; P = 0,07. Conclusão: O uso de ivermectina foi associado a menor taxa de mortalidade, sobretudo em pacientes com acometimento pulmonar grave. Os autores sugerem a realização de ensaios clínicos randomizados. Nível de evidência: IX
Ahmed e cols. ¹³	Bangladesh/2020	Ensaio clínico randomizado	Objetivo: determinar o tempo para negatificação do PCR para COVID-19 em pacientes tratados com ivermectina e a segurança da droga. Intervenção: diagnóstico de COVID-19 por PCR n = 72; 3 grupos de 24 pacientes. - Grupo 1: tratado com ivermectina (12 mg/dia/5 dias). - Grupo 2: ivermectina (12 mg/dia/5 dias) e doxiciclina (200 mg no dia 1 e 100 mg/dia do segundo ao quinto dia). - Grupo 3: tratado com placebo. Desfechos primários de análise: negatificação do PCR; tempo de hospitalização; tempo de redução de febre e tosse.	Eventos adversos: não houve. Resultados: - Tempo de hospitalização: média (dias) de 9,7 (IC 95%: 8,1-11,0) no grupo ivermectina; 10,1 (IC 95%: 8,5-11,8) no grupo ivermectina + doxiciclina e 9,6 (IC 95%: 7,7-11,7) no grupo placebo – P = 0,93. - A duração média do <i>clearance</i> viral detectado no PCR foi de 9,7 (IC 95%: 7,8-11,8; P = 0,02) dias no grupo tratado com ivermectina; 11,5 (IC 95%: 9,8-13,2; P = 0,27) no grupo ivermectina + doxiciclina e 12,7 (IC 95%: 11,3-14,2) no grupo placebo. - Não houve redução no número de dias de febre (P = 0,35) e tosse (P = 0,18) após o tratamento. Conclusão: Houve redução do tempo para negatificação do PCR no grupo tratado com ivermectina. Os autores consideraram a necessidade de novos estudos diante da baixa amostragem. Nível de evidência: III
Gorial e cols. ¹⁴	Iraque/2020	Ensaio clínico	Objetivo: avaliar a eficácia de ivermectina associada à hidroxiclороquina e azitromicina no tratamento da COVID-19. Intervenção: pacientes com COVID-19, de grau leve a moderado. Diagnóstico de COVID-19 por PCR. n = 87 - Grupo tratado (n = 16): 200 mcg/Kg de ivermectina em dose única + hidroxiclороquina (400 mg/dia no primeiro dia e 200 mg/dia do segundo ao quinto dia) e azitromicina (500 mg/dia no primeiro dia e 250 mg/dia do segundo ao quinto dia). - Grupo controle (n = 71): hidroxiclороquina (400 mg/dia e 200 mg/dia do segundo ao quinto dia) e azitromicina (500 mg/dia no primeiro dia e 250 mg/dia do segundo ao quinto dia). Desfecho primário de análise: percentual de pacientes recuperados.	Eventos adversos: não houve. Resultados: 100% dos pacientes do grupo tratado com ivermectina foi curado. 97,2% dos pacientes do grupo controle foi curado (dois óbitos no grupo controle). Tempo de hospitalização menor no grupo tratado (7,62 ± 2,75 versus 13,22 ± 5,9 dias; P = 0,00005; tamanho do efeito: 0,82). Conclusão: houve melhor eficácia no tratamento instituído com ivermectina. Os autores sugerem a realização de estudos complementares. Nível de evidência: III

Continua...

Tabela 1. Continuação.

Autor	País/ano	Desenho/escopo	Objetivo/ocorrência/intervenção	Resultados/eventos/conclusão
Hashim e cols. ¹⁵	Iraque/2020	Ensaio clínico randomizado	Objetivo: avaliar a eficácia de ivermectina associada à doxiciclina no tratamento da COVID-19. Intervenção: pacientes com COVID-19. - Grupo tratado: pacientes de grau leve a moderado (n = 48), severo (n = 11) e crítico (n = 11). - Grupo controle: pacientes em grau leve a moderado (n = 48) e críticos (n = 22). Diagnóstico de COVID-19 por PCR. n = 140 Randomização por envelopes numerados. - Grupo tratado (n = 70): 200 mcg/kg de ivermectina em dose única diária e 100 mg de doxiciclina a cada 12 horas por período de 5 a 10 dias. - Grupo controle (n = 70): tratamento <i>standard</i> com acetofeno 500 mg, vitamina C 1000 mg (2x/dia), zinco 75-125 mg/dia, vitamina D3 5000 UI/dia, azitromicina 250 mg/dia por cinco dias, dexametasona 6 mg/dia e oxigenioterapia. Desfecho primário de análise: melhora clínica.	Eventos adversos: não houve. Resultados: - Menor tempo de recuperação no grupo tratado (M = 10,61 ± 5,3 dias <i>versus</i> 17,9 ± 6,8 dias; P < 0,05). - Não houve diferença quanto à deterioração clínica/piora clínica: (9% no grupo tratado e 11% no grupo controle; P > 0,05). - Taxa de mortalidade: zero em ambos os grupos para casos leves; em pacientes em grau crítico: 18,2% (2/11) no grupo tratado e 27,27% (6/22) no grupo controle – P = 0,052. Conclusão: Os pacientes tratados com ivermectina e doxiciclina apresentaram menor tempo de recuperação e menor taxa de mortalidade em pacientes graves, embora 18,2% desses do grupo tratado tenham evoluído a óbito. Nível de evidência: III
Morgenstern e cols. ¹⁶	República Dominicana/ 2020	Coorte retrospectiva	Objetivo: a) Mostrar que a ivermectina reduz a mortalidade por COVID-19 e b) Demonstrar que em fases iniciais da COVID-19 a ivermectina reduz o ritmo de progressão da doença, o número de pacientes hospitalizados e de óbitos. Intervenção: diagnóstico de COVID-19 por PCR e tomografia de tórax. n = 3099 - Pacientes ambulatoriais: 0,4 mg/kg de ivermectina em dose única e azitromicina 500 mg ao dia por cinco dias. - Pacientes hospitalizados: 0,3 mg/kg de ivermectina no primeiro e segundo dias de internação com repetição de dose no sexto e no sétimo dia e azitromicina 500 mg/dia por sete dias.	Eventos adversos: não reportado. Resultados: 2.688 (86,7%) não necessitaram internação. 411 (13,3%), foram internados, sendo 300 (9,7%) em enfermaria (desse, 3%-0,1% foram a óbito). 111 (3,6%) foram internados em UTI e 34 desses (1,1%) foram a óbito. Conclusão: os achados favoráveis ao uso de ivermectina são de um estudo retrospectivo, sendo necessária a realização de ensaios clínicos randomizados para concluir essa possibilidade. Nível de evidência: IX

PCR = reação em cadeia da polimerase; OR = odds ratio; IC = intervalo de confiança; UTI = unidade de terapia intensiva.

com tamanho amostral e metodologia adequados não é possível estabelecer efetividade e segurança, e estamos diante de uma doença que surgiu há pouco mais de um ano. A *Clinical Trials* mostra que 25 estudos estão em andamento, mas ainda sem resultados que permitam conclusões. Outro ponto relevante e que acaba sendo desdobramento do gatilho das pesquisas é a necessidade de “qualidade”. Os ensaios clínicos em desenvolvimento devem ter boa amostragem e serem parametrizados em boas práticas clínicas que permitam aferir resultados confiáveis e replicáveis. Nesse âmbito, não basta realizar os estudos, mas esses devem permitir evidências de bom nível.

A utilização de ivermectina, sem estudos ideais, torna-se empírica. Daí o esforço da comunidade científica na busca mais rápida, tanto quanto possível, para a questão objeto deste estudo.

O rastreamento nas bases de dados evidenciou grande número de publicações relativas à COVID-19 envolvendo a ivermectina (n = 527), mas pouquíssimas no escopo de análise de nível de evidência para tomada de decisão. A maioria dos estudos faz referência aos achados de estudos *in vitro*, havendo também um número expressivo de revisões narrativas desprovidas de nível de evidência para aplicabilidade em humanos.

A *Clinical Trials* faz referência a 10 ensaios clínicos relacionados à eficácia da ivermectina para COVID-19. Alguns

Tabela 2. Critérios de níveis de evidência

Nível de evidência	Terapia/prevenção/etiologia/risco
I	Revisão sistemática com homogeneidade de ensaios clínicos controlados randomizados
II	Ensaio clínico controlado com intervalo de confiança estreito (grande tamanho amostral)
III	Pelo menos um ensaio clínico
IV	Revisão sistemática com homogeneidade de estudos coorte
V	Estudo coorte ou um ensaio clínico randomizado de menor qualidade
VI	Estudos antes e depois ou estudos ecológicos
VII	Revisão sistemática com homogeneidade de Estudos caso-controle
VIII	Estudo caso-controle
IX	Relato de casos ou coorte ou caso-controle de menor qualidade
X	Opinião de especialistas desprovida de avaliação crítica ou baseada em fisiologia ou estudos básicos

Fonte: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence (adaptada).¹¹

desses estudos são descritos como em andamento e, portanto, sem resultados, mas outros são apresentados como concluídos, não tendo sido publicados até o momento.

Foram encontrados três artigos originais com proposta terapêutica (ensaio clínico) e dois estudos do tipo coorte retrospectiva, que procuraram levantar a possibilidade de efetividade da ivermectina e servem de apoio ao incentivo de ensaios clínicos.¹²⁻¹⁶

Todos os estudos clínicos encontrados e efetivamente incluídos neste estudo apresentam baixo nível de evidência.

O estudo de Rajter e cols.¹² foi realizado nos Estados Unidos e envolveu uma coorte retrospectiva com 280 pacientes. Os autores descreveram uma menor taxa de mortalidade no grupo de pacientes tratado com ivermectina. Entretanto, além da utilização de terapia combinada com hidroxiquina e azitromicina, não há certeza quanto à paridade dos grupos, pois pacientes com estágios diferentes da doença podem ter sido alocados nos diferentes grupos. O estudo, então, fica exposto a risco importante de viés.

Ahmed e cols.¹³ realizaram ensaio clínico randomizado em Bangladesh. Os autores compararam três grupos de pacientes, cada qual com 24 participantes. O primeiro foi tratado com ivermectina, o segundo com ivermectina e doxiciclina e o terceiro com placebo. Houve redução em número de dias de positividade ao teste de reação em cadeia da polimerase (PCR) para COVID-19 nos grupos tratados com ivermectina. Embora o estudo seja um

ensaio clínico randomizado, o processo de randomização e alocação nos grupos não foi descrito e a amostragem foi pequena. Os autores apontaram a necessidade de novos estudos.

O estudo de Gorial e cols.,¹⁴ realizado no Iraque, foi um ensaio clínico, mas não houve descrição adequada do processo de randomização e alocação dos pacientes nos grupos. A amostragem também foi pequena (n = 87) e o pareamento dos pacientes nos grupos não é claro. O tratamento foi combinado com hidroxiquina e azitromicina e os próprios autores consideraram que há a necessidade de realização de outros estudos para elucidar a questão atrelada à efetividade da ivermectina.

Já o estudo de Hashim e cols.,¹⁵ também realizado no Iraque, foi um ensaio clínico randomizado. Envolveu 140 participantes e comparou um grupo de pacientes tratado com ivermectina e doxiciclina a outro grupo que utilizou um combinado de medicamentos (anti-inflamatórios e vitaminas). Muito embora os achados apresentem menor mortalidade no grupo tratado com ivermectina e doxiciclina, relativa a pacientes com acometimento pulmonar severo pela COVID-19, o processo de alocação dos pacientes nos grupos é incerto e há muitas variáveis que podem ter interferido nos resultados, como, por exemplo, fatores relacionados a comorbidades dos participantes.

Morgenstern e cols.¹⁶ realizaram uma coorte retrospectiva com 3.099 pacientes com COVID-19. Embora a amostragem seja razoável e o estudo favoreça o uso da ivermectina para reduzir internação hospitalar, há carência de nivelamento detalhado do estado clínico dos pacientes para inclusão nos grupos e os autores sugerem a realização de ensaios clínicos.

Nenhum estudo incluído nesta revisão descreveu a ocorrência de eventos adversos sérios nos pacientes tratados com ivermectina.

Entretanto, evidentemente, fica claro que o nível de evidência para utilização de ivermectina, seja no contexto de prevenção ou de tratamento da COVID-19 em humanos, é extremamente limitado.

Diante do interesse da sociedade, abrangendo aspectos atrelados à saúde pública e a impactos na economia global, os governos devem incentivar a realização de estudos que elucidem a questão, com as adequadas metodologias e competências na condução e análise.

Recomenda-se a realização de ensaios clínicos com boa amostragem e critérios de inclusão de pacientes, randomização e alocação nos grupos bem delineados e descritos. A descrição parametrizada de resultados também facilita a realização de revisões sistemáticas em busca do nível I de evidência. Sugere-se que os ensaios clínicos sejam embasados no Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT).

Considerando os estudos registrados e em desenvolvimento para avaliação da questão-chave, estima-se que não muito distante a resposta estará disponível. Para o momento, o nível

de evidência não permite concluir sobre a efetividade da ivermectina para a prevenção e para o tratamento da COVID-19.

CONCLUSÃO

Não há evidência científica, até o momento, da efetividade da ivermectina em humanos para a prevenção ou para o tratamento da COVID-19. A indicação clínica atual baseia-se em estudos *in vitro* e em estudos em animais de experimentação, e os poucos estudos observacionais e experimentais

disponíveis na literatura não apresentam boa qualidade que possibilite qualificar a ivermectina como opção terapêutica eficaz. A gravidade da doença e a falta de opções terapêuticas eficazes torna imperativo que o uso compassivo da droga seja cuidadosamente decidido pelo médico com a devida documentação e com consentimento informado. No que tange a realização de ensaios clínicos de efetividade e segurança, com análise por intenção de tratamento, recomenda-se a realização de ensaios clínicos randomizados de boa qualidade para elucidação dessa questão relevante.

REFERÊNCIAS

1. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-74. PMID: 32007145; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8).
2. Brasil. Ministério da Saúde. Coronavírus e novo coronavírus: o que é, causas, sintomas, tratamento e prevenção. Brasília: Ministério da Saúde; 2020. Disponível em: <https://saude.gov.br/saude-de-a-z/coronavirus>. Acessado em 2021 (24 fev).
3. Unidad de Políticas de Salud Informadas por Evidencia & Unidad de Evidencia Clínica. Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. División de Planificación Sanitaria. Ministerio de Salud. Síntesis Exploratoria Rápida de Evidencia CORONAVIRUS 2019 (SARS-CoV-2). Gobierno de Chile. Disponível em: https://bvssalud.org/vitrinas/wp-content/uploads/2020/04/26032020_REE_Coronavirus-2019_final..pdf. Acessado em 2021 (24 fev).
4. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13. PMID: 32007143; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
5. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9. PMID: 32031570; <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
6. Du L, He Y, Zhou Y, et al. The spike protein of SARS-CoV – a target for vaccine and therapeutic development. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7(3):226-36. PMID: 19198616; <https://doi.org/10.1038/nmicro2090>.
7. Dhama K, Khan S, Tiwari R, et al. Coronavirus Disease 2019-COVID-19. *Clin Microbiol Rev*. 2020;33(4):1-48. PMID: 32580969; <https://doi.org/10.1128/cmr.00028-20>.
8. Heidary F, Gharebaghi R. Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. *J Antibiot (Tokyo)*. PMID: 32533071; <https://doi.org/10.1038/s41429-020-0336-z>.
9. Portmann-Baracco A, Bryce-Alberti M, Accinelli RA. Propriedades antivirais e anti-inflamatórias de ivermectina y su potencial uso en COVID-19 [Antiviral and Anti-Inflammatory Properties of Ivermectin and Its Potential Use in COVID-19]. *Arch Bronconeumol*. 2020;56(12):831-6. PMID: 32736876; <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.06.011>.
10. Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* 5.1.0. The Cochrane Collaboration; 2011. Disponível em: <http://handbook-5-1.cochrane.org/>. Acessado em 2021 (24 fev).
11. OCEBM Levels of Evidence Working Group. The Oxford 2011 Levels of Evidence. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Disponível em: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>. Acessado em 2021 (14 fev).
12. Rajter JC, Sherman MS, Fatteh N, et al. Use of ivermectin is associated with lower mortality in hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019: The ivermectin in COVID nineteen study. *Chest*. 2021;159(1):85-92. PMID: 33065103; <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.10.009>.
13. Ahmed S, Karim MM, Ross AG, et al. A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. *Int J Infect Dis*. 2021;103:214-6. PMID: 33278625; <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.191>.
14. Gorial FI, Mashhadani S, Sayaly HM, et al. Effectiveness of ivermectin as add-on therapy in COVID-19 management (pilot trial). *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.07.07.20145979>.
15. Hashim HA, Maulood MF, Rasheed AM, et al. Controlled randomized clinical trial on using ivermectin with doxycycline for treating COVID-19 patients in Baghdad, Iraq. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.10.26.20219345>.
16. Morgenstern J, Redondo JN, De León A, et al. The use of compassionate ivermectin in the management of symptomatic outpatients and hospitalized patients with clinical diagnosis of COVID-19 at the Medical Center Punta Cana, Rescue Group, Dominican Republic, from May 1 to August 10, 2020. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.10.29.20222505>.
17. Schmith VD, Zhou JJ, Lohmer LRL. The Approved Dose of Ivermectin Alone is not the Ideal Dose for the Treatment of COVID-19. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;108(4):762-5. PMID: 32378737; <https://doi.org/10.1002/cpt.1889>.

Infertilidade e relevância de acompanhamento especializado para minimizar disfunções sexuais

Heloisa Junqueira Fleury¹, Carmita Helena Najjar Abdo^{II}

Programa de Estudos em Sexualidade (ProSex), Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo (SP), Brasil

RESUMO

Infertilidade é uma condição que afeta muitos casais. Entre 30% e 40% de mulheres em fertilização assistida apresentam depressão e ansiedade. O relacionamento conjugal também é atingido. Fatores psicossociais que podem tornar indivíduos inférteis mais vulneráveis ao estresse são: características de personalidade, sentimentos de ameaça ou de perda relacionados à infertilidade, percepção de pouco controle sobre a condição de infertilidade e o resultado do tratamento, utilização frequente de estratégias de enfrentamento caracterizadas por evitação e fuga, insatisfação conjugal e dificuldade de comunicação do casal e rede de apoio social insuficiente. Observou-se pequena associação, mas significativa, entre estresse e angústia e a redução das chances de gravidez com o tratamento. A infertilidade e as abordagens terapêuticas para fertilização provocam mudanças na autoestima, no relacionamento e na função sexual. As disfunções sexuais atingem as mulheres (43% a 90%) e os homens (48% a 58%). Além do sofrimento psíquico nas mulheres e em seus parceiros, o comprometimento da vida sexual do casal pode afetar a continuidade do relacionamento, inclusive para o enfrentamento dos desafios do casal que se torna pai e mãe, quando o tratamento é bem-sucedido. A confirmação de que a resiliência pode desempenhar função de proteção nesse percurso, fortalece a importância do acompanhamento psicológico, visando otimizar todos os recursos para melhor superação dessa fase da vida dos casais.

PALAVRAS-CHAVE: Infertilidade, sexualidade, saúde mental, fertilização, ansiedade

INTRODUÇÃO

Infertilidade é uma condição que afeta muitos casais na atualidade, principalmente com o adiamento crescente da maternidade. Em 2010, a população mundial de casais inférteis era de 48.5 milhões, sendo 1,9% de infertilidade primária, entre mulheres de 20 a 44 anos, e de 10,5% entre as que tiveram pelo menos um parto com recém-nascido vivo (infertilidade secundária).¹

Além dos prejuízos que a perda de um bebê e a dificuldade de engravidar causam à saúde mental, outros aspectos também são afetados negativamente, em decorrência de estresse, culpa, ansiedade, tensão na relação conjugal, depressão e isolamento, especialmente quando o tratamento é longo.²

Quando aparecem os primeiros indícios de infertilidade, apesar dos custos físicos, emocionais e financeiros do tratamento, muitos casais buscam ajuda para enfrentar a

¹Psicóloga, mestre em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo (SP), Brasil.

^{II}Psiquiatra, livre-docente e professora associada do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo (SP), Brasil. Fundadora e coordenadora do Programa de Estudos em Sexualidade (ProSex) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP, São Paulo (SP), Brasil.

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:

Heloisa Junqueira Fleury

R. Sergipe, 401 — conjunto 309 — São Paulo (SP) — CEP 01243-001

Tel. (11) 3256-9928 — E-mail: hjfleury@uol.com.br

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

Entrada: 28 de novembro de 2020. Última modificação: 2 de dezembro de 2020. Aceite: 2 de dezembro de 2020.

sobrecarga desse processo. Entre 30% e 40% de mulheres em fertilização assistida apresentam depressão e ansiedade. Com frequência, essas mulheres tendem a se isolar e a apresentar dificuldade para abordar o tema com os familiares e os amigos, o que dificulta ainda mais essa condição psicológica.³

O relacionamento conjugal também é atingido, gerando aproximação maior em alguns casais e afastamento em outros. A tensão pode aumentar quando os objetivos são diferentes, por exemplo, quando um quer continuar tentando enquanto o outro deseja parar. Essas e outras questões tendem a afetar negativamente o relacionamento.⁴

OBJETIVO

O objetivo deste artigo é demonstrar o comprometimento do relacionamento sexual do casal que vivencia a infertilidade e as abordagens terapêuticas para essa condição, assim como a relevância do acompanhamento psicológico para amenizar as dificuldades desse processo.

ESTRESSE RELACIONADO AOS TRATAMENTOS PARA A INFERTILIDADE

Um estudo com uma população de 974 mulheres e 906 homens, atendidos em uma clínica de reprodução assistida, comparou dois grupos (com e sem aconselhamento). Observou-se uma frequência maior de casais em situações estressantes no grupo de aconselhamento. As mulheres desse grupo apresentaram sofrimento psíquico pela ausência de filhos e depressão. Além disso, observou-se uma cobrança interna excessiva, considerada uma possível causa da infertilidade. Embora nesse grupo com aconselhamento o sofrimento feminino fosse maior, os homens relataram maior angústia pela insatisfação com a parceria e com a vida sexual, o que provavelmente acentuava a depressão das mulheres.⁵

Durante o tratamento para reprodução assistida, no dia da coleta do embrião, mulheres apresentaram escores mais altos de ansiedade em relação à primeira consulta. Antes do teste de gravidez, ou seja, nas duas semanas de espera pelo resultado do tratamento, os escores de hostilidade, depressão e ansiedade aumentaram.⁶

Da mesma forma, os parceiros de mulheres em tratamento para reprodução assistida também apresentaram níveis mais elevados de ansiedade e depressão durante o período de tratamento.⁷

Um outro estudo, com 279 casais em tratamento de fertilidade, identificou que culpar a si mesmo e ao parceiro relaciona-se com o aumento de sintomas de depressão e ansiedade, tanto em homens como em mulheres. Entre os homens, culpar-se diminuiu a satisfação com o

relacionamento. Culpar o parceiro diminuiu a satisfação com o relacionamento do casal, além de aumentar os sintomas de depressão na própria mulher.⁴

Uma revisão identificou vários fatores psicossociais que podem tornar indivíduos inférteis mais vulneráveis ao estresse.³ A combinação de alguns dos fatores listados a seguir pode amplificar esse estresse:

- características de personalidade, tais como neuroticismo, pessimismo e introversão;
- sentimentos de ameaça ou de perda relacionados à infertilidade;
- percepção de pouco controle sobre a condição de infertilidade e sobre o resultado do tratamento;
- utilização frequente de estratégias de enfrentamento caracterizadas por evitação e fuga;
- insatisfação conjugal e dificuldade de comunicação do casal
- rede de apoio social insuficiente.³

Além dessas condições adversas, observou-se, numa revisão que incluiu 31 estudos, uma associação pequena, mas significativa, entre estresse e angústia e a redução das chances de gravidez com o tratamento. Apesar de o número de estudos ser pequeno e de haver muita heterogeneidade entre eles, pode ser considerado um indício de prejuízo importante causado por essa condição.⁸

Os tratamentos para a fertilidade produzem sofrimento importante e comprometem a qualidade de vida de casais inférteis. Porém, a resiliência (resistência individual ao estresse psicossocial), foi considerada um fator protetor inespecífico contra o comprometimento emocional relacionado a essa condição, podendo ser em processos de aconselhamento um recurso do casal para o enfrentamento dessa dificuldade.⁹

COMPROMETIMENTO DA FUNÇÃO SEXUAL

A infertilidade e as abordagens terapêuticas para fertilização provocam mudanças na autoestima, no relacionamento e na função sexual.¹⁰ Essa condição afeta todas as dimensões da vida da mulher, desencadeando disfunções sexuais e depressão.¹¹

Mulheres inférteis apresentaram índices mais altos de disfunção sexual do que o grupo controle (47% e 30%). Seus parceiros também apresentaram um escore erétil significativamente menor,¹² confirmando que a disfunção sexual é mais prevalente em casais em tratamento para a infertilidade.^{7,13,14} Esse resultado foi confirmado em outro estudo que identificou porcentagem de disfunções sexuais, de 43% a 90% entre as mulheres e de 48% a 58% entre os homens, com relatos de menor satisfação sexual.¹⁵

Um estudo qualitativo identificou quatro temas que colaboraram para o comprometimento do comportamento sexual de casais inférteis: a influência da medicação, o impacto

das tecnologias próprias dos processos de reprodução assistida, o planejamento do intercurso e o impacto psicológico da infertilidade no comportamento sexual.¹⁶

Apesar de tantos estudos apontarem evidências de distúrbios sexuais em casais inférteis, uma revisão de 10 artigos apresentou resultados inconsistentes, provavelmente pelas inúmeras limitações.¹⁷

ACOMPANHAMENTO PSICOLÓGICO DO CASAL

Duas revisões sistemáticas avaliaram as evidências de eficácia de intervenções psicossociais para melhorar as taxas de gestação e reduzir a angústia dos casais em tratamento para reprodução assistida. A primeira, com 39 estudos, alguns deles não controlados, encontrou evidências dessa eficácia.¹⁸

Por outro lado, outra revisão sistemática, com apenas 20 artigos, todos controlados, identificou relatos de resultados positivos com a diminuição dos níveis de ansiedade, aumento nas taxas de gravidez e melhorias no relacionamento conjugal, mas concluiu que os dados eram insuficientes para confirmar que as intervenções psicológicas, especialmente as cognitivas comportamentais, apresentavam bons resultados.³

Esse estudo destacou a importância do acompanhamento psicológico do casal em tratamento para reprodução assistida, especialmente durante o período mais estressante de espera pelo resultado do teste de gravidez e depois do fracasso do procedimento.³

As intervenções psicossociais nesses 20 estudos pesquisados foram: psicoeducação (informações sobre os tratamentos médicos e a influência recíproca entre a condição física e a psicológica), treino de habilidades (técnicas de redução de estresse e de relaxamento, exercícios, habilidades

de comunicação, estratégias de enfrentamento e técnicas de resolução de problemas), apoio emocional (expressão e compartilhamento de emoções, escrever ou falar sobre seus sentimentos, pensamentos, expectativas ou dificuldades, compartilhar em grupos, sendo o apoio flexível para atender as necessidades individuais) e reestruturação cognitiva (interromper pensamentos negativos e substituir por pensamentos ou crenças positivas).³

Um protocolo promissor, mas ainda sem resultados publicados, foi proposto por Bright e colaboradores¹⁹ e inclui uma diversidade maior de intervenções psicossociais, inclusive relatos de atendimento *on-line*, com foco no indivíduo e em casais heterossexuais e de mesmo sexo. Inclui terapias de casal, terapias de grupo e individuais, ilustrando a diversidade de práticas clínicas voltadas para a redução do sofrimento psicológico e o fortalecimento da saúde mental dos casais acometidos pela infertilidade.

CONCLUSÃO

A experiência da infertilidade, especialmente durante os tratamentos de reprodução assistida, causa prejuízos importantes para a saúde mental e sexual dessa população.

Além do sofrimento psíquico nas mulheres e em seus parceiros, o comprometimento da vida sexual do casal pode afetar a continuidade do relacionamento, inclusive para o enfrentamento dos desafios do casal que se torna pai e mãe, quando o tratamento é bem-sucedido.

A confirmação de que a resiliência pode desempenhar uma função de proteção nesse percurso, fortalece a importância do acompanhamento psicológico, visando otimizar todos os recursos para uma melhor superação dessa fase da vida dos casais.

REFERÊNCIAS

1. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, et al. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med.* 2012;9(12):e1001356. PMID: 23271957; <http://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001356>.
2. Hart VA. Infertility and the role of psychotherapy. *Issues Ment Health Nurs.* 2002;23(1):31-41. PMID: 11887609; <https://doi.org/10.1080/01612840252825464>.
3. Ying L, Wu LH, Loke AY. The effects of psychosocial interventions on the mental health, pregnancy rates, and marital function of infertile couples undergoing in vitro fertilization: a systematic review. *J Assist Reprod Genet.* 2016;33(6):689-701. PMID: 26979745; <http://doi.org/10.1007/s10815-016-0690-8>.
4. Péloquin K, Brassard A, Arpin V, Sabourin S, Wright J. Whose fault is it? Blame predicting psychological adjustment and couple satisfaction in couples seeking fertility treatment. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2018;39(1):64-72. PMID: 28635527; <http://doi.org/10.1080/0167482X.2017.1289369>.
5. Wischmann T, Scherg H, Strowitzki T, Verres R. Psychosocial characteristics of women and men attending infertility counselling. *Hum Reprod.* 2009;24(2):378-85. PMID: 19049994; <http://doi.org/10.1093/humrep/den401>.
6. Yong P, Martin C, Thong J. A comparison of psychological functioning in women at different stages of in vitro fertilization treatment using the mean affect adjective check list. *J Assist Reprod Genet.* 2000;17(10):553-6. PMID: 11209535; <http://doi.org/10.1023/a:1026429712794>.
7. Dong YZ, Yang XX, Sun YP. Correlative analysis of social support with anxiety and depression in men undergoing in vitro fertilization embryo transfer for the first time. *J Int Med Res.* 2013;41(4):1258-65. PMID: 23860014; <http://doi.org/10.1177/0300060513483416>.

8. Matthiesen SM, Frederiksen Y, Ingerslev HJ, Zachariae R. Stress, distress and outcome of assisted reproductive technology (ART): a meta-analysis. *Hum Reprod*. 2011;26(10):2763-76. PMID: 21807816; <https://doi.org/10.1093/humrep/der246>.
9. Herrmann D, Scherg H, Verres R, et al. Resilience in infertile couples acts as a protective factor against infertility-specific distress and impaired quality of life. *J Assist Reprod Genet*. 2011;28(11):1111-7. PMID: 21901362; <http://doi.org/10.1007/s10815-011-9637-2>.
10. Tao P, Coates R, Maycock B. The impact of infertility on sexuality: a literature review. *Australas Med J*. 2011;4(11):620-7. PMID: 23386877; <http://dx.doi.org/10.4066/AMJ.2011.1055>.
11. Nelson CJ, Shindel AW, Naughton CK, Ohebshalom M, Mulhall JP. Prevalence and predictors of sexual problems, relationship stress, and depression in female partners of infertile couples. *J Sex Med*. 2008;5(8):1907-14. PMID: 18564149; <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2008.00880.x>.
12. Gabr AA, Omran EF, Abdallah AA, et al. Prevalence of sexual dysfunction in infertile versus fertile couples. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;217:38-43. PMID: 28843867; <http://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.08.025>.
13. Ferraresi SR, Lara LA, de Sá MF, Reis RM, Rosa e Silva AC. Current research on how infertility affects the sexuality of men and women. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*. 2013;7(3):198-202. PMID: 23829396; <http://doi.org/10.2174/18722148113079990009>.
14. Mendonça CR, Arruda JT, Noll M, Campoli PMO, Amaral WND. Sexual dysfunction in infertile women: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;215:153-63. PMID: 28628848; <http://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.06.013>.
15. Starc A, Trampuš M, Pavan Jukić D, et al. Infertility and sexual dysfunctions: a systematic literature review. *Acta Clin Croat*. 2019;58(3):508-15. PMID: 31969764; <http://doi.org/10.20471/acc.2019.58.03.15>.
16. Bokaie M, Simbar M, Yassini Ardekani SM. Sexual behavior of infertile women: a qualitative study. *Iran J Reprod Med*. 2015;13(10):645-56. PMID: 26644793. Available from: <http://journals.ssu.ac.ir/ijrmnew/article-1-593-en.html>. Accessed in 2020 (Dec 01).
17. Wischmann T. Sexual disorders in infertile couples: an update. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2013;25(3):220-2. PMID: 23562955; <http://doi.org/10.1097/GCO.0b013e328360e507>.
18. Frederiksen Y, Farver-Vestergaard I, Skovgård NG, Ingerslev HJ, Zachariae R. Efficacy of psychosocial interventions for psychological and pregnancy outcomes in infertile women and men: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2015;5(1):e006592. PMID: 25631310; <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006592>.
19. Bright K, Dube L, Hayden KA, Gordon JL. Effectiveness of psychological interventions on mental health, quality of life and relationship satisfaction for individuals and/or couples undergoing fertility treatment: a systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ Open*. 2020;10(7):e036030. PMID: 32690514; <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-036030>.

Manifesto internacional para a promoção da atividade física no pós-COVID-19: urgência de uma chamada para a ação

CELAFISCS – Centro de Estudos do Laboratório de Aptidão Física de São Caetano do Sul – São Paulo, Brasil

“São convocados todos os cidadãos, governantes e dirigentes de entidades privadas a um amplo movimento em favor de uma vida mais ativa e saudável, para que possamos estar melhor preparados para a atual e futuras pandemias com características similares, ampliando-se os limites da solidariedade.

A pandemia exige que pensemos não só na segurança individual, mas também dos demais que nos cercam. Tão importante quanto a adoção de um estilo de vida mais ativo e a redução do comportamento sedentário no enfrentamento da pandemia da COVID-19, sobretudo, está na solidariedade entre todos, na busca por um mundo melhor, mais justo e mais saudável.”

Este manifesto é fruto de um esforço coletivo em prol de uma vida mais ativa, saudável e solidária para todos, proposto por profissionais e pesquisadores do Brasil e do exterior participantes do 43º Simpósio Internacional de Ciências do Esporte, realizado em São Paulo em outubro de 2020, promovido pelo Centro de Estudos do Laboratório de Aptidão Física de São Caetano do Sul (CELAFISCS).

Este documento-referência procura sensibilizar e mobilizar os mais distintos grupos populacionais, órgãos governamentais, não governamentais e da iniciativa privada sobre a promoção de uma vida mais ativa, considerando os

COMITÊ EDITORIAL

Antonio Carlos Bramante. Coordenador do Laboratório de Gestão das Experiências de Lazer (LAGEL)/GESPORTE da Faculdade de Educação Física (FEF) da Universidade de Brasília (UnB), Brasília (DF), Brasil.

Douglas Roque Andrade. Professor da Escola de Artes, Ciências e Humanidades (EACH), Universidade de São Paulo (USP), São Paulo (SP), Brasil.

Francisco Pitanga. Pesquisador do Grupo de Estudos e Pesquisas Epidemiológicas em Atividade Física e Saúde (GEPAF).

Francisco Pitanga. Professor associado da Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador (BA), Brasil.

Lamartine DaCosta. Professor do Programa de Pós-Graduação em Ciências do Exercício e do Esporte, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Luís Oliveira. Diretor do Centro de Estudos do Laboratório de Aptidão Física de São Caetano do Sul (CELAFISCS) São Caetano do Sul (SP), Brasil.

Luiz Guilherme Grossi Porto. Professor da Faculdade de Educação Física (FEF), Universidade de Brasília (UnB), Brasília (DF), Brasil. Pesquisador do Grupo de Estudos em Fisiologia e Epidemiologia do Exercício e da Atividade Física (GEAFS).

Maria Beatriz Rocha Ferreira. Pesquisadora do Núcleo do Grupo de pesquisa em Inclusão, Movimento e Ensino a Distância (NGIME), Universidade de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora (MG), Brasil; Vice-presidente da International Association of Physical Education and Sport for Girls and Women (IAPESGW), Londres, Inglaterra.

Markus Nahas. Professor aposentado da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis (SC), Brasil.

Maurício Santos. Instrutor de pesquisa do Centro de Estudos do Laboratório de Aptidão Física de São Caetano do Sul (CELAFISCS) São Caetano do Sul (SP), Brasil.

Victor Keihan Rodrigues Matsudo. Livre-docente da Universidade Gama Filho, Rio de Janeiro (RJ), Brasil. Diretor Científico do Centro de Estudos do

Laboratório de Aptidão Física de São Caetano do Sul (CELAFISCS), São Caetano do Sul (SP), Brasil.

Agradecimentos:

Fórum Agita Mundo: Detlef Dumon, Elio Antunes, Fiona Bull, Kristin Belleson, Michael Pratt, Miguel Malo, Pedro Hallal, Vicki, Lambert, Wendy Brown.

Fórum Rede de Atividade Física das Américas: Angel Javier, Maciste Habacuc, Maribel Parra, Mariona Violan, Nubia Ruiz Gomez, Oscar Diaz e Oscar Incarbonne.

Fórum Agita São Paulo: Andréia Salvador, João Gabbardo dos Reis, João Pedro da Silva Júnior, José Luiz Gomes do Amaral e Natalia de Freitas Guerreiro Ferreira.

Revisão do texto: Romeu-Pires Osório.

Editor responsável por esta seção:

Victor Keihan Rodrigues Matsudo. Livre-docente da Universidade Gama Filho, Rio de Janeiro (RJ), Brasil. Diretor Científico do Centro de Estudos do Laboratório de Aptidão Física de São Caetano do Sul (CELAFISCS), São Caetano do Sul (SP), Brasil.

Endereço para correspondência:

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

R. Santo Antônio, 50 — Sala 505 — São Caetano (SP) — Brasil — CEP 09521-160

Tel. (11) 4239-3211 — E-mail: celafiscs.secretaria@gmail.com

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

Entrada: 10 de fevereiro de 2021. Última modificação: 18 de fevereiro de 2021. Aceite: 22 de fevereiro de 2021.

Manifesto Internacional para a Promoção da Atividade Física no Pós COVID-19: URGÊNCIA DE UMA CHAMADA PARA AÇÃO

O cenário atual de pandemia e as evidências científicas revelam grandes desafios, dentre os quais, o de nos tornarmos ou nos mantermos fisicamente ativos, com toda segurança, respeitando-se, rigorosamente, as orientações comportamentais e ambientais que visam diminuir as chances de contágio pela COVID-19



1 RESPONSABILIDADE INDIVIDUAL E SOCIAL

Incentivar uma vida mais ativa e saudável, partindo da responsabilidade individual e social, mesmo após o surgimento de vacinas.



2 POLÍTICAS PÚBLICAS

Promover esse estilo de vida saudável amparado por políticas públicas e de organizações não governamentais, em consonância com as demandas de desigualdades econômica e social.

3 DEMOCRATIZAÇÃO AO ACESSO

Priorizar a mobilidade ativa, com efeito multiplicador sobre os benefícios de um estilo de vida ativo e sustentável, alicerçado na democratização de acesso aos serviços de saúde, saneamento básico e educação de qualidade.



4 PLANO DE AÇÃO GLOBAL

Fazer uso de estratégias inovadoras locais, em consonância com as diretrizes do Plano de Ação Global em Atividade Física 2018-2030 da OMS.

5 ESCOLA PROMOTORA DA ATIVIDADE FÍSICA

Aumentar estímulos e oportunidades para uma vida mais ativa na escola, na retomada das atividades presenciais, transformar a escola em um polo promotor da atividade física e da redução do comportamento sedentário.



6 ATIVIDADE FÍSICA EM DIFERENTES AMBIENTES

Buscar estratégias inovadoras para prática de atividades físicas em casa e nos ambientes abertos, respeitando-se as recomendações sanitárias, especialmente quando em locais fechados.

7 DISSEMINAR PELAS MÍDIAS SOCIAIS

Incentivar o uso dos meios digitais para disseminar estratégias, recursos e exemplos na promoção da atividade física e na redução de comportamento sedentário.



8 INTENSIDADE ADEQUADA

Destacar os benefícios da atividade física moderada para o sistema imunológico, evitando-se as atividades físicas vigorosas em situações de maior exposição à COVID-19 ou outras pandemias similares.

9 APOIAR GRUPOS ESPECÍFICOS

Apoiar grupos sociais nas manifestações da atividade física, com foco em estudantes, trabalhadores, idosos, mulheres, pessoas com deficiências e outros grupos vulneráveis.



10 MODELO SUSTENTÁVEL E COOPERATIVO

Organizar as diferentes abordagens para a promoção e intervenção com foco nas atividades físicas segundo modelos do desenvolvimento sustentável e de gestão cooperativa por grupos de pessoas.

11 INVESTIR NOS ESPAÇOS PÚBLICOS

Investir em políticas e ações que promovam a caminhada, o uso da bicicleta, e a recreação ativa nos espaços públicos.



12 TODO MOVIMENTO CONTA

Mover-se mais e sentar-se menos. Aumentar seus passos diários, referencialmente, acumular 150 minutos ou mais por semana de atividade física moderada. Substituir o tempo sentado por atividades físicas leves. Na promoção da saúde, todo movimento conta.

Esta urgência de uma chamada para ação

"Convoca todos os cidadãos, governantes e dirigentes de entidades privadas, a um amplo movimento em favor de uma vida mais ativa e saudável, para que assim possamos estar melhor preparados para a atual e futuras pandemias com características similares, ampliando-se os limites da solidariedade."

A pandemia exige que pensemos não só na segurança individual, mas também dos demais que nos cercam. Tão importante quanto a adoção de um estilo de vida mais ativo e a redução do comportamento sedentário no enfrentamento da pandemia da COVID-19, sobretudo, está na solidariedade entre todos, na busca por um mundo melhor, mais justo e mais saudável."

Para mais informações acesse
www.celafiscs.org.br



seus efeitos preventivos na mitigação de pandemias como a da COVID-19, especialmente quando realizada de forma Intersetorial e multiprofissional.

Foram consideradas as orientações públicas da Organização das Nações Unidas (ONU), da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do Colégio Americano de Medicina do Esporte (ACSM), assim como as publicações científicas sobre o tema, além de consultas a pesquisadores de reconhecimento local e internacional.

A essência deste documento prioriza a educação, valoriza a cultura local/regional e propõe a redução de desigualdades às oportunidades de acesso aos bens públicos como caminho para uma vida mais ativa e saudável em comunidades mais solidárias e destaca a importância da atividade física em relação à COVID-19.

A atividade física é um comportamento presente nas diversas dimensões da existência humana, devendo ser considerada como fundamental para a qualidade de vida em todas as faixas etárias. A alta prevalência de inatividade física traz consequências para a saúde individual e coletiva, com significativo impacto econômico e social. Para que todo o potencial da prática de atividade física seja alcançado, sua promoção, aliada à proposta de redução do comportamento sedentário, deve ser encarada como um desafio de todos, principalmente em tempos de redução das oportunidades de prática, como na atual pandemia da COVID-19. Nunca os determinantes sociais da saúde e da qualidade de vida precisaram ser enfrentados de maneira tão ampla e urgente, com especial destaque a outro fator fundamental nas relações humanas e no combate às desigualdades e à intolerância: a solidariedade entre as pessoas, comunidades, cidades e nações.

Esforços articulados e sistêmicos são necessários para o enfrentamento a essas pandemias – COVID-19 e inatividade física. As ações mais efetivas têm considerado a cultura local, na perspectiva de uma dimensão global da crise, tal como em outras epidemias anteriores. Constatou-se que essas ações impactam diversos fatores associados à qualidade de vida, em particular nas relações interpessoais, renda familiar, padrões habituais de estudo, trabalho e lazer, eventos culturais e esportivos e na prática da atividade física.

Além dos diversos benefícios da atividade física para a prevenção e o tratamento de doenças e na promoção da saúde, com destaque à atenção primária, deve-se enfatizar que o movimento é parte da natureza humana, fundamental para uma vida mais saudável, produtiva e plena.

As ações de promoção da atividade física e redução do comportamento sedentário devem educar, motivar e ampliar as oportunidades para escolhas bem informadas e qualificadas, explorando suas amplas possibilidades para um mundo melhor e mais solidário.

Lamentavelmente, uma política que associa a ampliação da prática de atividade física com a redução de um estilo de vida sedentário ainda é uma estratégia subvalorizada em nosso meio, tendo em vista os seus reais benefícios. Não vamos mais manter a atividade física como um “remédio secreto”, diante de tantas e qualificadas evidências recomendando a sua promoção.

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

A importância da prática da atividade física para a saúde está amplamente sedimentada, com evidências para os sistemas cardiovascular, metabólico e imunológico, bem como para a saúde mental, com maior controle do estresse, ansiedade e depressão.¹⁻⁵ Mais recentemente, o estilo de vida ativo para a promoção da saúde passou a incluir, além da prática da atividade física, a redução do comportamento sedentário. Assim, as novas recomendações têm associado a combinação desses dois fatores.⁶⁻¹⁰

Evidências recentes têm demonstrado que mesmo as atividades físicas de intensidade leve e de curta duração podem trazer benefícios à saúde. Qualquer movimento corporal é melhor do que nenhum e que mais é melhor que menos, todo passo conta para a prevenção de diferentes agravos à saúde e à sua promoção, resultando em um estado de bem-estar geral. Portanto, os benefícios à saúde podem ocorrer em volumes bem menores do que os preconizados 150 minutos por semana ou 10 mil passos por dia.^{11,12}

O isolamento físico decorrente das medidas sanitárias veio agravar o nível de sedentarismo mundial, motivando importantes pesquisadores e instituições, nacionais e internacionais, a chamarem a atenção para a necessidade de se promover a atividade física durante a pandemia.¹³⁻¹⁸

A inatividade física já é considerada uma pandemia em si, responsável por mais de cinco milhões de mortes por ano ao redor do mundo.^{19,20} A conjunção da pandemia da COVID-19 com a da inatividade física e da obesidade caracteriza um estado de sindemia, em que a interação entre elas resulta no aumento da prevalência de comorbidades, como obesidade, hipertensão, diabetes, câncer, doenças respiratórias e reumatológicas, principalmente em populações de baixa renda, o que afetaria ainda mais o risco de formas mais graves da COVID-19.²¹⁻²⁴

Há evidências de que houve redução drástica nos níveis de atividade física durante a pandemia,^{25,26} apesar de uma recente publicação ter demonstrado um maior interesse na busca de informações sobre atividade física durante este período.²⁷

A inatividade física pode reduzir os níveis de aptidão física, diminuindo a capacidade cardiovascular, força muscular,

flexibilidade, equilíbrio, entre outras variáveis, contribuindo para surgimento ou piora de comorbidades, como a obesidade, que podem agravar, ainda mais, os quadros clínicos da COVID-19.^{28,29}

Evidências de pandemias virais anteriores indicaram que a atividade física influenciou na redução do agravamento do quadro clínico respiratório e na mortalidade e, de forma positiva, nos efeitos da vacinação, principalmente em idosos.³⁰⁻³⁶ É plausível inferir que estes resultados poderiam ser transportados à realidade da COVID-19.^{37,38} A atividade física, leve e moderada, tem mostrado respostas imunológicas em quadros de infecção, diminuindo marcadores pró-inflamatórios.³⁹

A literatura científica enfatiza, por outro lado, que não se deve recomendar atividade física intensa e de longa duração por levar à imunossupressão transitória, expondo as pessoas a maior possibilidade de contrair ou agravar a infecção viral.⁴⁰

Estudos têm demonstrado a importância da prática de atividade física durante a pandemia em diferentes ambientes, especialmente dentro de casa e ao ar livre, com o devido distanciamento físico. Quanto aos centros de condicionamento físico, clínicas, clubes, escolas, entre outros ambientes fechados, será sempre necessário atender as medidas e as recomendações sanitárias, com a devida responsabilidade civil, os devidos princípios de solidariedade e ao desenvolvimento de uma cultura promotora de estilos de vida saudáveis.^{13-18,38,41}

Esse conjunto de evidências conduz para uma chamada à ação.

URGÊNCIA DE UMA CHAMADA PARA A AÇÃO

O cenário atual de pandemia e as evidências científicas revelam grandes desafios, dentre os quais o de nos tornarmos ou nos mantermos fisicamente ativos, com toda segurança, respeitando-se rigorosamente as orientações comportamentais e ambientais que visam diminuir as chances de contágio pela COVID-19. É importante destacar que o quadro pós-pandêmico reduz as oportunidades da prática de atividade física, especialmente pelas pessoas com maior necessidade de isolamento físico, como idosos e portadores de doenças crônicas.

Neste contexto e à luz do atual conhecimento sobre os benefícios da atividade física e da adoção de um estilo de vida menos sedentário em relação à COVID-19, recomenda-se: 1) Buscar uma vida mais ativa e saudável, partindo da responsabilidade individual e social – eu, você e nós – além dos órgãos governamentais, não governamentais e instituições privadas, durante e após a pandemia, mesmo depois do surgimento de vacinas; 2) Promover esse estilo de vida amparado por políticas públicas e de organizações não governamentais, através de programas, projetos e ações concretas e articuladas, em consonância com as demandas de desigualdades econômica e social,

com foco na mobilização das novas gerações; 3) Priorizar uma vida mais saudável por meio da sinergia entre as diferentes políticas públicas que enfatizem a importância da mobilidade ativa das pessoas, gerando efeito multiplicador sobre os demais benefícios de um estilo de vida ativo e sustentável, alicerçado na democratização de acesso aos serviços essenciais de saúde pública, saneamento básico e na universalização da educação de qualidade; 4) Fazer uso de estratégias inovadoras locais, em consonância com as diretrizes do Plano de Ação Global em Atividade Física 2018-2030 da OMS (Organização Mundial da Saúde (OMS)). A adoção dessa perspectiva “glocal” implica em priorizar a educação e reduzir desigualdades de acesso aos bens públicos no nível local, para se alcançar o objetivo global de se ter pessoas mais ativas em comunidades mais saudáveis e solidárias; 5) Focar no aumento dos estímulos e das oportunidades para o exercício de uma vida mais ativa no contexto da escola. Na retomada das atividades presenciais, será necessária uma profunda revisão do ambiente escolar, transformando-o em um polo promotor da atividade física combinado com a redução do comportamento sedentário, promovendo, dessa forma, a saúde ao longo da vida; 6) Buscar estratégias inovadoras para que as pessoas pratiquem suas atividades físicas em casa e nos ambientes abertos, respeitando-se todas as recomendações sanitárias de cada região, especialmente quando em locais fechados; 7) Incentivar o uso dos meios digitais

para disseminar estratégias, recursos, modos e exemplos na promoção da atividade física e redução de comportamento sedentário, no sentido de levar as pessoas à adoção de um estilo de vida mais ativo e saudável; 8) Dar a devida atenção aos benefícios da atividade física moderada, realizadas de forma regular para o sistema imunológico, evitando-se as atividades físicas vigorosas em situações de exposição à COVID-19 ou às pessoas mais suscetíveis às suas formas mais graves; 9) Apoiar grupos sociais específicos nas diferentes manifestações da atividade física, com foco nos estudantes, nos trabalhadores, nos idosos, nas mulheres, nas pessoas com deficiências e outros grupos minoritários e vulneráveis; 10) Organizar as diferentes abordagens para a promoção e intervenção com foco nas atividades físicas segundo modelos do desenvolvimento sustentável e de gestão cooperativa por grupos de pessoas tendo por base o equilíbrio com os ambientes físico, social e econômico que os cercam; 11) Investir fortemente em políticas e ações que promovam a caminhada, o uso da bicicleta, a prática de esporte, jogos e recreação mais ativa nos espaços públicos e 12) Promover uma atitude ativa no cotidiano. *Mova-se mais e sente-se menos. Aumente seus passos diários. Preferencialmente, acumule 150 minutos ou mais por semana de atividade física moderada.* Sempre que possível, substitua o tempo sentado por atividades físicas leves, como ficar de pé e se movimentar, lembrando que na promoção da saúde, todo movimento conta.

REFERÊNCIAS

- Lin X, Alvim SM, Simoes EJ, et al. Leisure time physical activity and cardio-metabolic health: results from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *J Am Heart Assoc.* 2016;5(6):e003337. PMID: 27412901; <https://doi.org/10.1161/jaha.116.003337>.
- Krinski K, Elangedy HM, Colombo H, et al. Physical exercise effects in the immunological system. *Rev Bras Med.* 2010;67(7):227-8.
- Mammen G, Faulkner G. Physical activity and the prevention of depression: a systematic review of prospective studies. *Am J Prev Med.* 2013;45(5):649-57. PMID: 24139780; <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2013.08.001>.
- Haapanen N, Miilunpalo S, Vuori I, Oja P, Pasanen M. Association of leisure time physical activity with the risk of coronary heart disease, hypertension and diabetes in middle-aged men and women. *Int J Epidemiol.* 1997;26(4):739-47. PMID: 9279605; <https://doi.org/10.1093/ije/26.4.739>.
- Jonsdottir IH, Rödder L, Hadzibajramovic E, Börjesson M, Ahlborg G Jr. A prospective study of leisure-time physical activity and mental health in Swedish health care workers and social insurance officers. *Prev Med.* 2010;51(5):373-7. PMID: 20691721; <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2010.07.019>.
- Van der Ploeg HP, Chey T, Korda RJ, Banks E, Bauman A. Sitting time and all-cause mortality risk in 222 497 Australian adults. *Arch Intern Med.* 2012;172(6):494-500. PMID: 22450936; <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.2174>.
- de Moraes AC, Carvalho HB, Rey-López JP, et al. Independent and combined effects of physical activity and sedentary behavior on blood pressure in adolescents: gender differences in two cross-sectional studies. *PLoS One.* 2013;8(5):e62006. PMID: 23650506; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062006>.
- Chau JY, Grunseit A, Midthjell K, et al. Cross-sectional associations of total sitting and leisure screen time with cardiometabolic risk in adults: results from the HUNT Study, Norway. *J Sci Med Sport.* 2014;17(1):78-84. PMID: 23619159; <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2013.03.004>.
- Hamer M, Stamatakis E, Steptoe A. Effects of substituting sedentary time with physical activity on metabolic risk. *Med Sci Sport Exerc.* 2014;46(10):1946-50. PMID: 24674977; <https://doi.org/10.1249/mss.0000000000000317>.
- Pitanga FJG, Matos SMA, Almeida MDCC, et al. Association between leisure-time physical activity and sedentary behavior with cardiometabolic health in the ELSA-Brasil participants. *SAGE Open Med.* 2019;7:2050312119827089. PMID: 30728969; <https://doi.org/10.1177/2050312119827089>.
- Matsudo VKR, Beltran DCG, Guedes JS. Todo passo conta: Novas recomendações da atividade física. Diagnóstico e Tratamento. 2019;24(1):21-4. Available from: http://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/06/1005092/rdt-v24n1_21-24.pdf. Accessed in 2021 (Feb 17).

12. Porto LGG, Molina GE, Matsudo VK. Physical activity and the coronavirus pandemic: an urgent time to change the recommendation focus. *Rev Bras Ativ Fis Saúde*. 2020;25:e0125. <http://doi.org/10.12820/rbafs.25e0125>.
13. Chen P, Mao L, Nassis GP, et al. Coronavirus disease (COVID-19): the need to maintain regular physical activity while taking precautions. *J Sport Health Sci*. 2020;9(2):103-4. PMID: 32099716; <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2020.02.001>.
14. Jiménez-Pavón D, Carbonell-Baeza A, Lavie CJ. Physical exercise as therapy to fight against the mental and physical consequences of COVID-19 quarantine: Special focus in older people. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020;63(3):386-8. PMID: 32220590; <http://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.03.009>.
15. American College of Sports Medicine. Staying physically active during the COVID-19 pandemic. 2020. Available from: <https://www.acsm.org/>. Accessed in 2021 (Feb 17).
16. Pitanga FJG, Beck CC, Pitanga CPS. Physical Activity And Reducing Sedentary Behavior During The Coronavirus Pandemic. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(6):1058-60. PMID: 32638894; <https://doi.org/10.36660/abc.20200238>.
17. Pitanga FJG, Beck CC, Pitanga CPS. Should physical activity be considered essential activity during the COVID-19 pandemic? *Int J Cardiovasc Sci*. 2020;33(4):401-3. <https://doi.org/10.36660/ijcs.20200072>.
18. Sallis JF, Pratt M. Multiple benefits of physical activity during the Coronavirus pandemic. *Rev Bras Ativ Fis Saúde*. 2020;25:e0112. <http://doi.org/10.12820/rbafs.25e0112>.
19. Pratt M, Ramirez Varela A, Salvo D, Kohl III HW, Ding D. Attacking the pandemic of physical inactivity: what is holding us back? *Br J Sports Med*. 2020;54(13):760-2. PMID: 31704698; <https://doi.org/10.1136/bjsports-2019-101392>.
20. Kohl HW 3rd, Craig CL, Lambert EV, et al. The pandemic of physical inactivity: global action for public health. *Lancet*. 2012;380(9838):294-305. PMID: 22818941; [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)60898-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)60898-8).
21. Hall G, Laddu DR, Phillips SA, Lavie CJ, Arena R. A tale of two pandemics: How will COVID-19 and global trends in physical inactivity and sedentary behavior affect one another? *Prog Cardiovasc Dis*. 2020;S0033-0620(20)30077-3. PMID: 32277997; <http://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.04.005>.
22. Luzi L, Radaelli MG. Influenza and obesity: its odd relationship and the lessons for COVID-19 pandemic. *Acta Diabetol*. 2020;57(6):759-64. PMID: 32249357; <http://doi.org/10.1007/s00592-020-01522-8>.
23. Carter SJ, Baranaukas MN, Fly AD. Considerations for Obesity, Vitamin D, and Physical Activity Amid the COVID-19 Pandemic. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(7):1176-7. PMID: 32299148; <http://doi.org/10.1002/oby.22838>.
24. Pitanga FJG, Beck CC, Pitanga CPS. Inatividade física obesidade e COVID-19: perspectivas entre múltiplas pandemias. *Rev Bras Ativ Fis Saúde*. 2020;25:e0114. <https://doi.org/10.12820/rbafs.25e0114>.
25. Fitbit. The Impact Of Coronavirus On Global Activity. Available from: <https://blog.fitbit.com/covid-19-global-activity/>. Accessed in 2021 (Feb 07).
26. Tison GH, Avram R, Kuhar P, et al. Worldwide Effect of COVID-19 on Physical Activity: A Descriptive Study. *Ann Intern Med*. 2020;173(9):767-70. PMID: 32598162; <https://doi.org/10.7326/m20-2665>.
27. Ding D, Del Pozo Cruz B, Green MA, Bauman AE. Is the COVID-19 lockdown nudging people to be more active: a big data analysis. *Br J Sports Med*. 2020;54(20):1183-4. PMID: 32605932; <http://doi.org/10.1136/bjsports-2020-102575>.
28. Pinho CS, Caria ACI, Júnior RA, Pitanga FJG. Os efeitos da pandemia COVID-19 sobre os níveis de aptidão física [The effects of the COVID-19 pandemic on levels of physical fitness]. *Rev. Assoc. Med. Bras*. 2020;66(suppl 2):34-7. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.s2.34>.
29. Korakas E, Ikonomidis I, Kousathana F, et al. Obesity and COVID-19: immune and metabolic derangement as a possible link to adverse clinical outcomes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020;319(1):E105-9. PMID: 32459524; <http://doi.org/10.1152/ajpendo.00198.2020>.
30. Wong CM, Lai HK, Ou CQ, et al. Is exercise protective against influenza-associated mortality? *PLoS One*. 2008;3(5):e2108. PMID: 18461130; <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0002108>.
31. Siu E, Campitelli MA, Kwong JC. Physical activity and influenza-coded outpatient visits, a population-based cohort study. *PLoS One*. 2012;7(6):e39518. PMID: 22737242; <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0039518>.
32. Kohut ML, Cooper MM, Nickolaus MS, Russell DR, Cunnick JE. Exercise and psychosocial factors modulate immunity to influenza vaccine in elderly individuals. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2002;57(9):M557-62. PMID: 12196490; <http://doi.org/10.1093/gerona/57.9.m557>.
33. Schuler PB, Leblanc PA, Marzilli TS. Effect of physical activity on the production of specific antibody in response to the 1998-99 influenza virus vaccine in older adults. *J Sports Med Phys Fitness*. 2003;43(3):404. PMID: 14625524.
34. Kohut ML, Arntson BA, Lee W, et al. Moderate exercise improves antibody response to influenza immunization in older adults. *Vaccine*. 2004;22(17-18):2298-306. PMID: 15149789; <http://doi.org/10.1016/j.vaccine.2003.11.023>.
35. Woods JA, Keylock KT, Lowder T, et al. Cardiovascular exercise training extends influenza vaccine seroprotection in sedentary older adults: the immune function intervention trial. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(12):2183-91. PMID: 20121985 <http://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2009.02563>.
36. Wong GCL, Narang V, Lu Y, et al. Hallmarks of improved immunological responses in the vaccination of more physically active elderly females. *Exerc Immunol Rev*. 2019;25:20-33. PMID: 30753128.
37. Zbinden-Foncea H, Francaux M, Deldicque L, Hawley JA. Does High Cardiorespiratory Fitness Confer Some Protection Against Proinflammatory Responses After Infection by SARS-CoV-2? *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(8):1378-81. PMID: 32324968; <http://doi.org/10.1002/oby.22849>.
38. Sallis J, Pratt M. I Letter about Physical Activity Can Be Helpful in the Coronavirus Pandemic. *International Society of Behavioral Nutrition and Physical Activity*. Available from: <https://www.isbnpa.org/index.php?r=article/view&id=146>. Accessed in 2021 (Feb 07).
39. Abd El-Kader SM, Al-Jiffri OH. Impact of aerobic versus resisted exercise training on systemic inflammation biomarkers and quality of life among obese post-menopausal women. *Afr Health Sci*. 2019;19(4):2881-91. PMID: 32127864; <http://doi.org/10.4314/ahs.v19i4.10>.
40. Rahmati-Ahmadabad S, Hosseini F. Exercise against SARS-CoV-2 (COVID-19): Does workout intensity matter? (A mini review of some indirect evidence related to obesity) *Obes Med*. 2020;19:100245. PMID: 32342019; <https://doi.org/10.1016/j.obmed.2020.100245>.
41. Cortez ACL, Pitanga FJG, Almeida-Santos MA, Nunes RAM, Botero-Rosas DA, Dantas EHM. Centers of physical activities and health promotion during the COVID-19 pandemic. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2020;66(10):1328-34. PMID: 33174921; <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.10.1328>.

Kit de sobrevivência em saúde mental

Guido Arturo Palomba¹

Academia de Medicina de São Paulo, São Paulo (SP), Brasil

O livro em comento, escrito pelo ilustre médico dinamarquês, Peter Gøtzsche, deveria ser leitura obrigatória de todos aqueles que desejam especializar-se em Psiquiatria ou que já o são, uma vez que mostra, com evidências, portanto de modo inquestionável, o grau de decadência em que atualmente se encontra a especialidade.¹ A leitura, além de grande alerta para o problema, contém recomendações a seguir.

A Psiquiatria, começando na segunda metade dos anos 1980, foi totalmente fagocitada pelas indústrias farmacêuticas que, mediante *marketing* bem elaborado, implantaram na mentalidade do psiquiatra a pandêmica dos remédios, de modo especial os antidepressivos.

Peter Gøtzsche chama a atenção para fatos extraordinariamente importantes, que partem de metanálises sérias, a envolver vários países. Por exemplo, o uso dos antidepressivos, que aumenta de *modo expressivo* o número de suicídios. Mostra também a grande dificuldade para publicar artigos críticos aos psicofármacos, uma vez que contrariam os interesses das farmacêuticas multibilionárias, as quais, diga-se de caminho, hoje estão nas principais bolsas de valor do mundo.

Outro fato significativo que merece ser objeto de reflexão de todos os psiquiatras, além da problemática que envolve os antidepressivos, principalmente se utilizados por longo tempo, é a dificuldade de tirá-los, uma vez que causam dependência física com conseqüente síndrome de abstinência e efeitos graves sobre a saúde mental (e física) do usuário. Essa opinião do autor não é baseada em sua autoridade de médico respeitado internacionalmente, mas nas evidências científicas que aí estão

para quem quiser ver. São estudos estatísticos que integram resultados de vários ensaios independentes, realizados em diferentes países, com revisões sistemáticas da literatura, o que obviamente reduz ao mínimo a chance de erro.

Relembre-se que Gøtzsche foi um dos fundadores da Cochrane Collaboration, em Oxford, juntamente com vários outros grandes médicos de renome internacional, entre eles o brasileiro Álvaro Nagib Atallah, introdutor da Medicina Baseada em Evidências aqui no Brasil, que ensina um modo de ver e exercer a Medicina, aliás, o necessário caminho seguro que nós médicos devemos seguir.

O livro propõe soluções nada fáceis. Mostra que essa geração de psiquiatras está perdida, com o que concordamos plenamente. Nesse ponto não há mais como reverter a situação, tamanha a contaminação da mente dos psiquiatras atuais, que pensam que o ser humano é apenas ou quase somente um amontoado de neurônios e de neurotransmissores a necessitar de drogas por eles receitadas.

Não, nada disso, bem ao contrário: esses remédios não passam de camisas de força química a agir em um ser biopsicossociocultural, amarrando-o dentro de si mesmo, além dos efeitos colaterais deveras importantes. Essa geração perdida de psiquiatras, a bem ver, é negligente, imprudente e imperita com o gravíssimo problema. Para dar pálida ideia do baixo nível desses profissionais, há muitos que aceitam e chamam os antidepressivos de “pílulas da felicidade”. Ora, elas causam impotência: “Como podem ser felizes se os homens ficam impotentes e as mulheres frígidas?”, pergunta Peter Gøtzsche.

¹Psiquiatra forense, Membro Emérito da Academia de Medicina de São Paulo, São Paulo (SP), Brasil.

Esta resenha foi publicada em inglês na Revista São Paulo Medical Journal, volume 138, edição número 6.

Endereço para correspondência:

Rua Manoel da Nóbrega, 2.064 — Paraíso — São Paulo (SP) — CEP 04001-006

Tel. (11) 3884-1231 — E-mail: clinicapalomba@gmail.com

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

Entrada: 13 de outubro de 2020. Última modificação: 13 de outubro de 2020. Aceite: 20 de outubro de 2020

A saída está em investir nos jovens que se tornarão psiquiatras, os quais, tenho certeza, irão colocar uma pá de cal por sobre os que hoje, em vez de cuidar dos pacientes psiquiátricos, os vitimizam. É um trabalho árduo, mas precisa ser feito.

Peter Gøtzsche, neste livro, propõe caminhos de como se livrar dessas duas pragas atuais, os psiquiatras e os psicofármacos, os quais, alguns, são os seguintes:

- “Os psiquiatras devem ser reeducados para que possam funcionar como psicólogos.
- O foco deve estar em tirar os pacientes dos medicamentos psiquiátricos, na medida em que eles são prejudiciais a longo prazo.
- Estabelecer uma rede nacional de assistência 24 horas e um *website* associado para fornecer aconselhamento às pessoas prejudicadas pela dependência e retirada das drogas prescritas.
- Peça desculpas. É muito importante que as vítimas de abuso psicofarmacológico recebam um pedido de desculpas. Os governantes devem exigir das associações psiquiátricas

que se desculpem dos danos que causam aos pacientes e da mentira sistemática dizendo proteger contra o suicídio ou danos cerebrais.

- Descartar completamente os sistemas de diagnósticos psiquiátricos, como DSM-5 e CID-11. (Nota nossa: talvez seja este o passo mais importante de todos, uma vez que os dois catálogos, além de extremamente mal feitos e imprestáveis, se tornaram as “bíblias”, as únicas fontes “científicas”, da psiquiatria decadente.)
- Tomar os medicamentos psiquiátricos disponíveis apenas sob circunstâncias estritamente controladas.
- Ninguém que trabalha com pacientes psiquiátricos deve ter conflitos de interesse financeiros com as farmacêuticas.
- Todos: faça o que puder para mudar a narrativa enganosa da psiquiatria.”

Tenho a certeza de que os que lerem o livro *Kit de sobrevivência em saúde mental*¹ irão ver não apenas o tamanho do problema, mas algumas soluções factíveis.

REFERÊNCIAS

1. Gøtzsche PC. Mental health survival kit and withdrawal from psychiatric drugs. Copenhagen: Institute for Scientific Freedom; 2020. Disponível em: <https://www.deadlymedicines.dk/books/>. Acessado em 2020 (Oct 20).

REVISTA

DIAGNÓSTICO & TRATAMENTO

INDEXAÇÃO E ESCOPO

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

POLÍTICAS E PROCEDIMENTOS DA REVISTA

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

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

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

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

INSTRUÇÕES PARA AUTORES

Diretriz geral: para todos os tipos de artigos

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

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

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

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

Para a classificação dos níveis de evidência e graus de recomendação de evidências, a Revista Diagnóstico & 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 clínicos que tenham recebido um número de identificação em um dos Registros de Ensaios Clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE, cujos endereços estão disponíveis no site do ICMJE (<http://www.icmje.org/>). O número de identificação deverá ser registrado ao final do resumo.

FORMATO

Primeira página (capa)

A primeira página deve conter:

- 1) classificação do artigo (original, revisão narrativa da literatura, relato de caso e carta ao editor);
- 2) o título do artigo, que deverá ser conciso, mas informativo;
- 3) o nome de cada autor (a política editorial da revista Diagnóstico & Tratamento é não utilizar abreviações dos nomes dos autores. Assim, solicitamos que os nomes sejam enviados completos), sua titulação acadêmica mais alta e a instituição onde trabalha;
- 4) o local onde o trabalho foi desenvolvido;
- 5) a data e o local do evento no qual o artigo foi apresentado, se aplicável, como congressos ou defesas de dissertações ou teses;
- 6) fontes de apoio na forma de suporte financeiro, equipamentos ou drogas e número do protocolo;
- 7) descrição de qualquer conflito de interesse por parte dos autores;
- 8) endereço completo, e-mail e telefone do autor a ser contatado quanto a publicação na revista.

Segunda página

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

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

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

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

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

O resumo deve conter cinco palavras-chave, que devem ser escolhidas a partir dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), desenvolvidos pela Bireme, que estão disponíveis na internet (<http://decs.bvs.br/>).⁶

Referências

As referências bibliográficas (no estilo “Vancouver”, como 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. No final de cada referência, insira o número “PMID” (para artigos indexados no PubMed) e o número “doi”, se disponível. A seguir estão dispostos alguns exemplos dos tipos mais comuns de referências:

• Artigo em periódico

Lahita R, Kluger J, Drayer DE, Koffler D, Reidenberg MM. Antibodies to nuclear antigens in patients treated with procainamide or acetylprocainamide. *N Engl J Med*. 1979;301(25):1382-5.

• Livro

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

• Capítulo de livro

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

• Texto na internet

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

• Dissertações e teses

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

Figuras e tabelas

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

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

O MANUSCRITO

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

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

1. Introdução: as razões para que o estudo fosse realizado devem

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

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

3. Métodos

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

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

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

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

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

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

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

4. Resultados: descrever os principais achados. Se possível, estes devem conter os intervalos de confiança de 95% e o exato nível de significância estatística. Para estudos comparativos, o intervalo de confiança para as diferenças deve ser afirmado.

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

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

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

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

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

CARTAS AO EDITOR

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

DOCUMENTOS CITADOS

1. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Disponível em: http://www.icmje.org/urm_main.html. Acessado em 2019 (6 maio).
2. CONSORT Transparent Reporting of Trials. Welcome to the CONSORT statement website. Disponível em: <http://www.consort-statement.org>. Acessado em 2019 (6 maio).
3. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet. 1999;354(9193):1896-900.
4. STROBE Statement Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology. STROBE checklists. Disponível em: <https://www.strobe-statement.org/index.php?id=available-checklists>. Acessado em 2019 (6 maio).
5. Haynes RB, Mulrow CD, Huth EJ, Altman DG, Gardner MJ. More informative abstracts revisited. Ann Intern Med. 1990;113(1):69-76.
6. BVS Biblioteca Virtual em Saúde. Descritores em Ciências da Saúde. Disponível em: <http://decs.bvs.br/>. Acessado em 2019 (6 maio).

you have **+**
até **19% de desconto**
na melhor tecnologia
para seu consultório!



Já pensou que a sua vida e a do seu consultório podem ser muito mais fáceis se você tiver o melhor computador do mercado aliado ao melhor sistema de gestão?

Pensando em você, a APM fechou parceria com a Agasus e disponibiliza a melhor solução para gestão de consultório com o **sistema Eleve, dispositivos Apple e suporte técnico**. Nossos associados terão mais tranquilidade, agilidade e segurança na hora de atender os pacientes por teleconsulta, acessar facilmente o prontuário eletrônico, receituário digital, além de locar o que há de melhor em produtos eletrônicos do mercado como: **iMac, MacBook Air e iPad** com suporte e assistência técnica inclusos. Não é todo dia que se encontra uma oferta dessas!



Confira os benefícios ELEVE Saúde + dispositivos Apple:

- Descontos especiais
- Dispositivos Apple - equipamentos de alta qualidade e desempenho
- macOS e iPadOS - simplicidade de uso e produtividade
- Recursos avançados de Segurança e Privacidade
- Todos os equipamentos são novos
- Assistência técnica para os dispositivos
- Computadores de alto desempenho
- R\$ 0,00 de investimento inicial
- Manutenção quando e onde precisar
- Atendimento em todo o Brasil
- Período e quantidade limitada
- Logística leva e traz
- Suporte técnico para o sistema de gestão
- Dispositivos Apple por assinatura de 36 ou 48 meses
- Link da teleconsulta enviado por e-mail ao paciente
- Acesso fácil e rápido pelo computador ou pelo celular
- Agenda individual por médico
- Geração de atestados, receitas e laudos prontos para usar
- Informações mais claras e organizadas que o prontuário de papel

Confira esse e vários outros benefícios!

Acesse: agasus.com.br/apm/ e saiba mais!

Informações
11 3188-4200
venhapraficar@apm.org.br
   

APM
ASSOCIAÇÃO PAULISTA
DE MEDICINA



Parceiro:
 **AGASUS**
NETWORK AS A SERVICE



venhapraficar@apm.org.br

*Assinatura de 36 meses: desconto de 15% e 48 meses: 19% de desconto

*you
have*

Calculadora para definição do valor de consulta



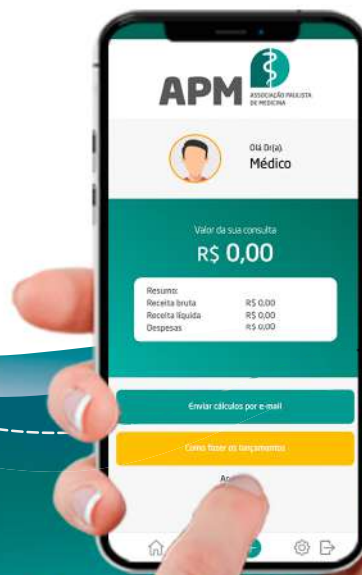
Administre sua receita e despesas de seu consultório

A **APM** procura valorizar cada vez mais a profissão do médico e, assim, negociar as melhores referências para remuneração. **É por isso que ela disponibiliza uma ferramenta especial de cálculo para que você saiba o valor real recebido por cada consulta.**

Além das informações inseridas no dispositivo serem confidenciais, ele é ideal para te ajudar na hora de gerenciar melhor a sua atividade.

#**todo**tempo**a**seu**favor**

*+ facilidade
para gerenciar
seu consultório*



Entre em contato conosco pelos telefones:

(11) 3188.4200

Ou envie um e-mail para: vempraficar@apm.org.br



associacaopaulistamedicina.org.br/calculadora

you tem + Maquininha PinPag

Parcelamento de consultas
e procedimentos ao
paciente em até 12x
com recebimento à vista



CONFIRA ALGUNS BENEFÍCIOS

- ✓ Pagamento processado em instantes através da maquininha
- ✓ Aceitação das principais bandeiras de cartão de crédito
- ✓ Encargos e taxas incluídos no parcelamento e repassados para o paciente/titular do cartão
- ✓ Recebimento de todos os pagamentos à vista e sem nenhum desconto
- ✓ Acompanhamento dos pagamentos em tempo real via site
- ✓ Conta Digital e cartão de crédito grátis
- ✓ Recebimento em qualquer banco em 1 dia útil ou em 30 minutos na Conta Digital
- ✓ Sem contrato de fidelidade
- ✓ Sem burocracia na adesão
- ✓ Rápida instalação



Acesse o site
w2b2.com.br/apm
e saiba mais!

PROTEJA O ESSENCIAL

com um plano de saúde que cabe no seu bolso.

Só com a Qualicorp e com a **APM** você, **Médico**, tem condições especiais na adesão de um dos melhores planos de saúde do Brasil.

A partir de:

R\$ 267¹



Ligue: **0800 799 3003**

Se preferir, simule seu plano em qualicorp.com.br/oferta